

Aus der Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Plastische Operationen
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Analyse der Therapie und des Verlaufs
von aktinischen Keratosen und dermalen Plattenepithelkarzinomen
im Kopf-Hals-Bereich der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Benedict Rybczynski
aus Hadamar

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURDISKUSSION	2
2.1. Allgemeines und Epidemiologie	2
2.2. Entstehung von dermalen Plattenepithelkarzinomen	4
2.3. Abgrenzung zu anderen Plattenepithelkarzinomen	5
2.4. Diagnostik, Histologie und Therapie	6
2.5. Nachkontrolle und Prognose	11
3. MATERIAL UND METHODEN	12
3.1. Das Patientenkollektiv	12
3.2 Auswertung der aktinischen Keratosen	14
3.3. Auswertung der Carcinomata in situ	15
3.4. Auswertung der Plattenepithelkarzinome	15
4. ERGEBNISSE	18
4.1 Patientenübersicht	18
4.2. Aktinische Keratosen	22
4.3. Carcinomata in situ	22
4.4. Plattenepithelkarzinome	25

4.4.1. Histologie.....	28
4.4.2. Entstehung von Lokalrezidiven.....	30
4.4.3. Entstehung von Zweitkarzinomen.....	33
5. DISKUSSION	38
5.1. Allgemeine Risikofaktoren.....	38
5.2. Histologische Faktoren	39
5.3. Lokalrezidive	41
5.4. Zweitkarzinome	43
6. ZUSAMMENFASSUNG	45
7. LITERATURVERZEICHNIS	46
8. DANKSAGUNG.....	55
9. LEBENS LAUF.....	56

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AK	aktinische Keratose
BCC	Basal Cell Carcinoma = Basalzellkarzinom
Cis	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
ENCR	European Network of Cancer Registries
G	histologisches Grading
IEN	intraepitheliale Neoplasie
kum.	kumulative
LK	Lymphknoten
LR	Lokalrezidiv
M	Fernmetastasenstatus laut TNM-Klassifikation
MB	Morbus Bowen
mm	Millimeter
n	Anzahl
N	regionärer Lymphknotenstatus laut TNM-Klassifikation
NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer = Nicht-melanozytärer Hautkrebs
RR	Risk Ratio

PDT	photodynamische Therapie
PE	Probeexzision
SCC	Squamous Cell Carcinoma = Dermales Plattenepithelkarzinom
SK	seborrhoische Keratose
SE	solare Elastose
T	Status der Ausbreitung des Primärtumors laut TNM-Klassifikation
Tab.	Tabelle
UICC	Union International Contre le Cancer
UV	Ultraviolettstrahlung

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zahl der Krebsregister, Fallzahl und Inzidenzrate für verschiedene europäische Länder, Inzidenzrate für NMSC bei beiden Geschlechtern jeglichen Alters, Jahr 2005	3
Tab. 2: TNM-Klassifikation laut UICC für dermale SCC [33-35]	7
Tab. 3: TNM-Klassifikation laut UICC für SCC der Augenlider [33-35].....	8
Tab. 4: TNM-Klassifikation laut UICC für SCC der Lippen und Mundhöhle [33-35]	9
Tab. 5: Nachsorgeempfehlungen laut aktueller S2k-Leitlinie (Stand: 12/2013) [30] .	11
Tab. 6: Klassifikation der Hauttypen nach Fitzpatrick [40].....	13
Tab. 7: Verteilung der untersuchten Hautveränderungen.....	20
Tab. 8: Therapieansätze bei den IEN III / Cis.....	23
Tab. 9: Histologisch nachgewiesene Vorläuferläsionen bei den IEN III / Cis	24
Tab. 10: Therapieansätze bei den invasiven SCC	26
Tab. 11: Postoperative Therapie bei den invasiven SCC	27
Tab. 12: Histologisch nachgewiesene Vorläuferläsionen bei den invasiven SCC.....	29
Tab. 13: Grading der SCC	29
Tab. 14: Verteilung von Tumoren und Lokalrezidiven im Kopf-Hals-Bereich	31
Tab. 15: Regionale Verteilung bei Patienten mit mehreren Primärtumoren	34
Tab. 16: Histologisch nachgewiesene Vorläuferläsionen bei Erstkarzinomen	35
Tab. 17: Grading der Erstkarzinome.....	37
Tab. 18: Verhältnis der Verteilung von Differenzierungsgraden: Literatur und Patientenkollektiv [12, 25, 64-68].....	40
Tab. 19: Verhältnis von Primärtumoren zu Lokalrezidiven in Bezug auf den Differenzierungsgrad: Literatur und Patientenkollektiv [12, 25, 64-68]	43

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des ersten aufgetretenen SCC	19
Abb. 2: Anzahl der Patienten in Bezug auf die Anzahl der entwickelten SCC.....	19
Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für die lokalrezidivfreie Zeit in Bezug auf präkanzerotische Läsionen.....	32
Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve für die lokalrezidivfreie Zeit in Bezug auf Ulzerationen	32
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für die lokalrezidivfreie Zeit in Bezug auf das histologische Grading	33
Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve für die tumorfreie Zeit in Bezug auf präkanzerotische Läsionen	35
Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für die tumorfreie Zeit in Bezug auf Ulzerationen	36
Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve für die tumorfreie Zeit in Bezug auf das histologische Grading	37

1. Einleitung

Das dermale Plattenepithelkarzinom (SCC = Squamous Cell Carcinoma) (auch: Spinaliom, spinozelluläres Karzinom oder Stachelzellkarzinom) ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste maligne Hauttumor und zeigt insbesondere bei der hellhäutigen Bevölkerung eine weltweit stark zunehmende Inzidenz.

Männer sind bei diesem Tumor deutlich häufiger betroffen als Frauen, das Durchschnittsalter liegt in Deutschland bei über 75 Jahren. Über 90% der SCC treten entweder am Kopf oder am Hals auf. Der Tumor wächst lokal infiltrierend und metastasiert lymphogen bei ca. 4-5% der Patienten.

Nach Auftreten einer aktinischen Keratose (AK) oder eines SCC besteht neben dem Rezidivrisiko auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von weiteren Primärtumoren. Daher sind nach erfolgreicher Behandlung eine engmaschige Kontrolle durch Fachärzte sowie die Selbstbeobachtung durch den Patienten von besonderer Bedeutung.

Für das Auftreten eines Rezidivs oder Zweitkarzinoms werden in der Literatur sowohl unterschiedliche endogene als auch exogene Einflussfaktoren genannt. Die folgende Arbeit beschäftigt sich daher mit der statistischen Auswertung der Nachuntersuchungen von SCC und AK im Kopf-Hals-Bereich. Dazu werden anamnestische und tumorspezifische Daten der Nachbeobachtungszeit sowie die durchgeführten Therapiemaßnahmen ausgewertet.

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels deskriptiver und explorativer Analysen Faktoren zu ermitteln, die zu einer erhöhten Rate an Rezidiven und Zweitkarzinomen bei SCC-Patienten führen und insbesondere die Dauer bis zum Auftreten weiterer Tumore beeinflussen.

Diese Daten sollen Grundlage für weitere Forschungsvorhaben sein und gegebenenfalls zu einer Bestätigung oder Veränderung der empfohlenen Recall-Protokolle führen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Allgemeines und Epidemiologie

Der nicht-melanozytäre Hautkrebs (NMSC = Non-Melanoma Skin Cancer) ist unter der hellhäutigen Bevölkerung die weltweit häufigste Karzinomform. Das SCC stellt dabei nach dem Basalzellkarzinom (BCC = Basal Cell Carcinoma) die zweithäufigste Unterart des NMSC dar. Das Verhältnis von SCC zu BCC beträgt je nach Publikation zwischen ca. 1:2 und 1:4. Andere Formen des NMSC wie z.B. das Merkelzell-Karzinom oder Talg- und Schweißdrüsenkarzinome sind deutlich seltener. Sie machen zusammen ca. 2% aller NMSC aus. [1, 2]

Aufgrund der geringen Letalität des NMSC wurden in der Vergangenheit die Diagnosen häufig nicht registriert. Daher sind die Angaben in Krebsregistern sehr variabel und nicht präzise [2, 3]. Beispielsweise zeigen die im Jahr 2005 von den verschiedenen Krebsregistern des European Network of Cancer Registries (ENCR) verzeichneten Inzidenzraten für NMSC pro 100.000 Einwohner deutliche Unterschiede; es lassen sich hier jedoch keine direkten Rückschlüsse auf einen geographischen Zusammenhang finden (Tab. 1). Trotzdem gibt es auch Veröffentlichungen, die eine Zunahme der Inzidenz je nach Äquatornähe beschreiben; beispielsweise wird festgestellt, dass die Häufigkeit der NMSC in den Vereinigten Staaten von Amerika höher liegt als in Europa und die höchste Inzidenz in Australien beobachtet werden kann [4].

Laut Robert-Koch-Institut betrug die Anzahl der Neuerkrankungen an SCC der Haut im Jahr 2012 in Deutschland 44.300. Davon betrafen 26.400 Fälle Männer und 17.900 Fälle Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag für Männern bei 76 Jahren und für Frauen bei 79 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug 95% [1].

Weitgehende Einigkeit herrscht bezüglich der Tatsache, dass die Inzidenz von NMSC in Europa und auch weltweit bei hellhäutigen Individuen stark zugenommen hat [3, 5-11]. Beim SCC betrifft diese Zunahme vor allem die ältere Bevölkerung (> 65 Jahre), während sich der Anstieg von BCC vor allem bei der jüngeren Bevölkerung bemerkbar macht [2].

Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung sind chronische UV-Exposition, hohes Alter, männliches Geschlecht und helle Pigmentierung [12, 13]. Bei immunsupprimierten Patienten liegt die Inzidenz ebenfalls deutlich höher und die Krankheit verläuft meist ungünstiger [14]. Außerdem können Röntgenstrahlung, Exposition mit bestimmten Chemikalien (z.B. Arsen), Verbrennungen und chronische Wunden die Entstehung von SCC begünstigen [15].

Tab. 1: Zahl der Krebsregister, Fallzahl und Inzidenzrate für verschiedene europäische Länder, Inzidenzrate für NMSC bei beiden Geschlechtern jeglichen Alters, Jahr 2005

Land	Anzahl an Registern	Anzahl Fälle	Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner
Finnland	1	7340	139,9
Schweden	1	2812	31,1
Island	1	61	20,6
Vereinigtes Königreich	10	64236	155,5
Irland	1	6321	152,9
Dänemark	1	1031	19,0
<i>Deutschland</i>	14	43390	140,1
Belgien	1	36	0,2
Frankreich	7	5	0,18
Österreich	2	180	34,5
Italien	30	22477	122,6
Spanien	9	2464	132,1
Portugal	4	2228	37,3
Alle EUREG-Register	109	216410	123,0

Erstellt nach den Daten des ECIS - European Cancer Information System
 Auf <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, Zugriff am 10/06/2018
 © European Union, 2018

2.2. Entstehung von dermalen Plattenepithelkarzinomen

Invasiv wachsende SCC können direkt oder auf dem Boden von chronisch lichtgeschädigter Haut entstehen. Die häufigsten Lichtschäden sind solare Elastosen (SE), aktinische Keratosen (AK) und der Morbus Bowen (MB) [16].

Bei der SE handelt es sich um eine degenerative Veränderung der Haut, die auch als „Lichtalterung“ bezeichnet wird; in Folge einer gestörten Biosynthese der elastischen Fasern kommt es zum Elastizitätsverlust der Haut mit Faltenbildung.

AK und MB hingegen sind proliferative Veränderungen der Haut. Beide Veränderungen sind sogenannte intraepitheliale Neoplasien (IEN). Eine klare Abgrenzung zwischen den Begriffen findet sich in der Literatur nicht, allerdings weist ein MB einen höheren Malignitätsgrad auf als eine AK. Bei einem MB handelt es sich bereits um ein Carcinoma in situ (Cis); deshalb geht er auch häufiger in ein invasives SCC (das Bowenkarzinom) über [16].

Einige Autoren fordern schon lange, den Begriff der AK komplett durch „IEN“ bzw. „KIN“ (keratinocytic intraepidermal neoplasia) zu ersetzen, um eine deutliche Abgrenzung zwischen proliferativen und degenerativen Veränderungen zu schaffen [17, 18].

Die Grenze zwischen einer IEN und einem Cis wird in der Literatur ebenfalls nicht eindeutig gezogen. Manche Autoren sehen in einem Cis den Übergang zwischen einer IEN III und einem invasiven Karzinom [19]. Einige Autoren setzen eine IEN vom Grad III (dem höchsten Grad) mit einem Cis gleich [20]. Wieder anderen Autoren zufolge sollten sogar schon die IEN der Grade I und II mit einer Frühform des in-situ Karzinoms gleichgesetzt werden [21, 22].

Eine Ausnahme bezüglich der Vorläuferläsionen bildet die Haut des Übergangsepithels am Lippenrot. SCC entstehen hier durch das direkte Auftreffen der Sonnenstrahlen vor allem auf die Unterlippe. Die Vorläuferläsion ist die Cheilitis actinica, welche sich in eine Cheilitis actinica acuta, eine Cheilitis actinica chronica und eine Cheilitis praecancerosa unterteilen lässt. Hierbei kann von einem fließenden Übergang ausgegangen werden: Eine rezidivierende Cheilitis actinica acuta kann in

eine Cheilitis actinica chronica und diese wiederum in eine Cheilitis praecancerosa übergehen, aus der sich anschließend ein Karzinom entwickeln kann. Lippenkarzinome entstehen fast ausschließlich aus diesen Vorläuferläsionen [23, 24].

2.3. Abgrenzung zu anderen Plattenepithelkarzinomen

Das SCC der Haut muss streng abgegrenzt werden von Plattenepithelkarzinomen an anderen Lokalisationen. Grundsätzlich können Plattenepithelkarzinome an allen Stellen im Körper entstehen, an denen Plattenepithel vorhanden ist. Beispiele hierfür sind der Genitalbereich (Peniskarzinom, Vulvakarzinom), die Gebärmutter, die Lunge, die Harnblase, die Speiseröhre oder die Mund- und Rachenschleimhaut. Diese Karzinome weisen alle eine deutlich schlechtere Prognose auf als dermale SCC [25]. SCC des Übergangsepithels am Lippenrot und SCC der Lidhaut unterscheiden sich laut Breuninger et. al. hingegen im biologischen Verhalten kaum von dem anderer dermalen SCC und sind ebenfalls in aller Regel UV-induziert [26, 27]. Daher empfehlen Breuninger et al. sogar, die SCC des Lippenrots und der Augenlider in die TNM-Klassifikation für dermale SCC einzuschließen [28].

Die Leitlinien für orale Plattenepithelkarzinome schließen in ihre Definition das nicht keratinisierte Lippenrot mit ein [29], in den Leitlinien für dermale SCC wird lediglich vom Lippenrot gesprochen, ohne dieses weiter zu differenzieren [30].

Für SCC der Lidhaut ist bisher keine eigene Leitlinie veröffentlicht worden. In den Leitlinien für die Behandlung von dermalen SCC wird die Lidhaut weder explizit ein- noch ausgeschlossen. Lediglich bei der TNM-Klassifikation wird ausdrücklich erwähnt, dass für Lid-SCC eine andere TNM-Klassifikation gilt [30].

In der folgenden Arbeit werden SCC des Übergangsepithels am Lippenrot und SCC der Lidhaut entsprechend Breuningers Empfehlung gemeinsam mit dem SCC der Haut behandelt.

2.4. Diagnostik, Histologie und Therapie

Das klinische Erscheinungsbild der SCC ist variabel. Zumeist handelt es sich um eine hyperkeratotische Plaque oder ein flaches Ulcus mit Randwall. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen einem invasiven SCC, einer AK bzw. IEN oder auch anderen Hauttumoren wie dem Basalzellkarzinom ist klinisch häufig nicht möglich. Eine sichere Diagnose kann daher nur durch eine Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung gestellt werden [30].

Ebenfalls nur histologisch möglich ist die Unterteilung der SCC in ihre verschiedenen Unterarten. Grundsätzlich lassen sich SCC in verhornende (stärker differenzierte) und nicht-verhornende (weniger differenzierte) Karzinome einteilen. Die nicht-verhornenden SCC wiederum lassen sich weiter unterteilen in verruköse, keratoakanthomartige, basosquamöse, desmoplastische und diverse weitere seltene Unterarten. Eine histologische Differenzierung ist sinnvoll, da diese Unterarten vermutlich sehr unterschiedlich hohe Rezidiv- und Metastasierungsraten aufweisen [22, 31]. Weitere wichtige Parameter der histologischen Untersuchung sind das Vorhandensein einer Ulzeration und der Grad der Differenzierung des Tumors [32].

Das weltweit häufigste System zur Klassifizierung von Tumorerkrankungen ist die TNM-Klassifikation der Union International Contre le Cancer (UICC). Während des Untersuchungszeitraums dieser Dissertation wurde die TNM-Klassifikation der 6. Auflage aus dem Jahr 2002 zwei Mal überarbeitet. 2010 erschien die 7. Auflage und Anfang 2017 die 8. Auflage der TNM-Klassifikation, welche erstmals kutane SCC im Kopf-Hals-Bereich von solchen am Stamm unterscheidet (Tab. 2).

In allen drei Klassifikationen unterliegen die SCC von Lippenrot und Augenlidern - entgegen der oben erwähnten Empfehlung von Breuninger - nicht der gleichen Klassifikation wie die sonstigen dermalen SCC. Bei SCC der Augenlider findet die eigene Klassifikation „Tumoren der Haut des Augenlids“ Anwendung (Tab. 3). SCC der Lippenrots werden von der Klassifikation der „Tumoren der Lippen und Mundhöhle“ abgedeckt (Tab. 4).

Tab. 2: TNM-Klassifikation laut UICC für dermale SCC [33-35]

	6. Auflage (2002) ¹	7. Auflage (2010) ¹	8. Auflage (2017) ²
T1	≤ 2cm	≤ 2 cm	≤ 2cm
T2	2-5cm	> 2cm	> 2 bis 4cm
T3	> 5cm	Infiltration von Knorpel, Knochen oder tiefen Muskeln	> 4cm <i>oder</i> oberflächliche Knocheninvasion <i>oder</i> perineurale Invasion <i>oder</i> tiefe Invasion
T4	Infiltration von Knorpel, Knochen oder tiefen Muskeln	Infiltration von Schädelbasis oder Achsenskelett	T4a: makroskopische Knocheninvasion T4b: Invasion des Achsenskelett
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen	Eine < 3cm	regionäre Lymphknotenmetastasen
N2		Eine 3-6cm oder Mehrere ≤ 6cm	N2a: Eine, ipsilateral, > 3-6cm, keine extranodale Ausbreitung N2b: Mehrere, ipsilateral < 6cm, keine extranodale Ausbreitung N2c: bilateral oder kontralateral, < 6cm, keine extranodale Ausbreitung
N3		> 6cm	N3a: > 6cm, keine extranodale Ausbreitung N3b: mit extranodaler Ausbreitung

¹ TNM-Klassifikation für dermale SCC am gesamten Körper (ohne Lippenrot, Augenlider, Vulva, Penis)

² TNM-Klassifikation für dermale SCC nur im Kopf-Hals-Bereich (ohne Lippenrot, Augenlider)

Tab. 3: TNM-Klassifikation laut UICC für SCC der Augenlider [33-35]

	6. Auflage (2002)	7. Auflage (2010)	8. Auflage (2017)
T1	Tumor jeder Größe ohne Invasion des Tarsus - bei Lok. am Lidrand: größte Ausdehnung maximal 5mm	Bis 5mm, nicht im Tarsus oder Lidrand	Bis 10 mm, T1a: ohne Infiltration von Tarsus oder Lidrand T1b: mit Invasion von Tarsus oder Lidrand T1c: Infiltration der ganzen Breite des Augenlids
T2	Tumor infiltriert Tarsus - bei Lok. am Lidrand: größte Ausdehnung > 5 - 10mm	T2a: > 5 - 10mm oder im Tarsus oder Lidrändern T2b: > 10 - 20mm oder volle Dicke des Lids	> 10 bis 20mm T2a-c: analog zu T1a-c
T3	Tumor infiltriert Augenlid in voller Dicke - bei Lok. am Lidrand: größte Ausdehnung mehr als 10mm	T3a: > 20mm oder benachbarte orbitale/okulare Strukturen T3b: Eukleation, Exenteration oder Knochenresektion notwendig	> 20 bis 30mm T3a-c: analog zu T1a-c
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen	Nicht resezierbar aufgrund extensiver Invasion	T4a: Infiltration von Auge und Orbita T4b: Infiltration oder Ulzeration durch Orbitawand, in Nasennebenhöhlen, Tränensack/Tränengang oder Gehirn
N1	regional	regional	solitärer LK, ipsilateral, bis 3cm
N2			solitärer LK, ipsilateral, > 3cm oder bilaterale LK oder kontralateraler LK

Tab. 4: TNM-Klassifikation laut UICC für SCC der Lippen und Mundhöhle [33-35]

	6. Auflage (2002) entspricht der 7. Auflage (2010)	8. Auflage (2017)
T1	≤ 2cm	≤ 2cm und ≤ 5mm Invasionstiefe
T2	> 2 - 4cm	≤ 2cm und > 5 bis 10 mm Invasionstiefe <i>oder</i> > 2 bis 4cm und bis 10mm Invasionstiefe
T3	> 4cm	> 4cm <i>oder</i> > 10mm Invasionstiefe
T4	T4a: (Lippe) Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, N. alv. inf., den Mundhöhlenboden oder in die Haut T4b: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Proc. pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis int.	T4a: (Lippe) Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, in die äußere Zungenmuskulatur, Kieferhöhle oder Gesichtshaut T4b: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Proc. pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis int.
N1	solitärer, ipsilateraler LK ≤ 3cm	solitärer, ipsilateraler LK ≤ 3cm, keine extranodale Ausbreitung
N2	N2a: solitärer, ipsilateraler LK > 3 - 6 cm N2b: multiple, ipsilaterale LK ≤ 6cm N2c: bilaterale oder kontralaterale LK ≤ 6cm	N2a: Solitär, ipsilateral, > 3-6cm, keine extranodale Ausbreitung N2b: Multiple, ipsilateral > 6cm, keine extranodale Ausbreitung N2c: bilateral oder kontralateral, < 6cm, keine extranodale Ausbreitung
N3	> 6cm	N3a: > 6cm, keine extranodale Ausbreitung N3b: klinisch mit extranodaler Ausbreitung

Als Therapie der Wahl gilt laut aktueller Leitlinie (S2k, Stand 12/2013) für alle Arten des SCC sowie des Cis die vollständige chirurgische Entfernung mit anschließender histologischer Schnittrandkontrolle.

Für nicht in sano resezierbare oder inoperable Tumore gilt die Strahlentherapie als Behandlungsmethode der Wahl. Bei multiplen oder superfiziellen SCC können in Einzelfällen alternative Behandlungsmethoden indiziert sein, wie z.B. die Kürettage, Kryotherapie, photodynamische Therapie, Lasertherapie oder die lokale medikamentöse Therapie mit Imiquimod oder 5-Fluorouracil [30].

Bei klinischem Verdacht auf Metastasen in den regionären Lymphknoten wird laut Leitlinie eine Lymphadenektomie empfohlen. Diese sollte allerdings nur erfolgen, wenn der Primärtumor operativ behandelt wird, eine Resektion in sano möglich erscheint und der Patient einen ausreichend guten Allgemeinzustand aufweist. Es wird hierbei darauf hingewiesen, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, die einen eindeutigen Vorteil einer Lymphknotendisektion bei metastatischem Befall eines Lymphknotens belegen, wenngleich häufig eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden kann. Bezüglich des Nutzens einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim SCC der Haut liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor [30].

Eine systemische Therapie für Patienten mit metastasierten SCC stellt bislang noch keine zufriedenstellende Möglichkeit dar. Hoffnungsreiche Entwicklungen liegen im Bereich der PD1-/PD-L1-Antikörper Therapie [36].

Die „Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen“ (S1, Stand 12/2011) empfiehlt für ablativ Verfahren entweder die operative Entfernung mittels chirurgischer Exzision und Kürettage oder eine Kryotherapie. Alternativ dazu können topische Verfahren wie z.B. Behandlung mit 5-Fluorouracil, Imiquimod oder Diclofenac sowie photodynamische Therapie und Lasertherapie zum Einsatz kommen [37].

2.5. Nachkontrolle und Prognose

Nach Auftreten einer AK oder eines SCC besteht auch bei Vorliegen von histologisch tumorfreien Schnitträndern ein Restrisiko für die Entwicklung eines LR. Außerdem ist das Risiko für die Entstehung weiterer Primärtumore bei Patienten mit anamnestisch bekanntem SCC deutlich erhöht [38, 39].

Auch nach erfolgreicher Behandlung ist daher eine strenge Selbstbeobachtung durch den Patienten ausgesprochen wichtig. Darüber hinaus ist die regelmäßige Nachkontrolle durch Fachärzte notwendig. Die aktuellen Leitlinien empfehlen je nach Risikoprofil eine Wiedervorstellung des Patienten alle 3 bis 6 Monate (Tab. 5).

Tab. 5: Nachsorgeempfehlungen laut aktueller S2k-Leitlinie (Stand: 12/2013) [30]

Risikoprofil	Nachsorge-Protokoll
isoliertes SCC	5 Jahre, Kontrolle alle 6 Monate
metastasiertes, lokal rezidiertes oder nicht in toto exzidiertes SCC <i>oder</i> Patient mit erhöhtem Risikoprofil (Immunsuppression, genetische Disposition, multiple SCC in der Anamnese)	5 Jahre, Kontrolle alle 3 Monate; anschließend: ggf. lebenslange Kontrolle in 6-12-monatigen Intervallen
Tumore mit > 2cm Durchmesser oder > 6mm Eindringtiefe	5 Jahre, Kontrolle alle 3 Monate; anschließend: 5 Jahre, alle 6-12 Monate

Für die Entstehung von LR sind bereits zahlreiche Risikofaktoren bekannt und in der Literatur beschrieben worden, wie z. B. die Größe, die Lokalisation, die Dicke oder der Differenzierungsgrad. Über die Risikofaktoren für die Entstehung von Zweitkarzinomen wurde hingegen bislang wenig veröffentlicht. Insbesondere die Frage, in wieweit histologische Eigenschaften des Ersttumors Aussagen über das Risiko für die Entstehung von weiteren Tumoren zulassen, wird in der Literatur nicht hinreichend beantwortet.

3. Material und Methoden

Alle Patienten mit einem SCC oder einer Vorläuferläsion, die zwischen 01/2008 und 03/2017 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - plastische Operationen der Universitätsmedizin Mainz therapiert wurden, sind in die Untersuchung eingeschlossen.

Analysiert wurden sämtliche verfügbaren Informationen, darunter auch Arztbriefe, Operationsberichte, Pathologieberichte und digitale Bildaufnahmen. Die Datengewinnung erfolgte durch Auswertung der digitalen Patientenakten mithilfe der Programme SAP Version 7300.1.3.1079 und Visident Klinik 2.0. Danach wurden die gesammelten Daten mit Apple Numbers 2.3 in Tabellen zusammengefasst und diese mit IBM SPSS Statistics 24 ausgewertet.

3.1. Das Patientenkollektiv

Bei dem Gesamtkollektiv handelt es sich ausschließlich um Patienten mit der Diagnose „SCC im Kopf-Hals-Bereich“ und/ oder „IEN im Kopf-Hals-Bereich“. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.03.2017 an der Universitätsmedizin Mainz mindestens eine der o.g. Diagnosen gestellt und/ oder eine Behandlung der betreffenden Erkrankungen durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, deren Behandlung und/ oder Nachkontrolle von Ärzten der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie durchgeführt wurde.

Für die statistische Auswertung wurde eine Vielzahl von patientenspezifischen und tumorspezifischen Daten erhoben. Im patientenspezifischen Teil wurden allgemeine Daten zu den jeweiligen Patienten ausgewertet. Stand der Anamnese ist hierbei der letzte Kontrolltermin. Sollte ein Patient nicht zur Nachkontrolle erschienen sein, wurde als Stichtag der Tag der stationären Entlassung bzw. der Verlegung gewählt.

Folgende Faktoren wurden ausgewertet:

- Das Geschlecht
- Das Erkrankungsalter

Alter bei der Erstdiagnose des ersten vom Patienten entwickelten SCC

- Das Alter beim letzten Kontrolltermin
- Die Gesamtzahl der Tumore
 - Alle SCC im Kopf-Hals-Bereich, die der Patient während des gesamten Lebens entwickelt hat.
- Die Verteilung der Hautveränderungen im Kopf-Hals-Bereich
 - Unterteilt in folgende 14 Regionen: Kopfhaut, Stirn, Wange, oberes Augenlid, unteres Augenlid + Augenzwinkel, Oberlippe, Unterlippe, Schläfe, Kinn, Ohren, Nase, Hinterkopf, Nacken, Hals
- Der Hauttyp
 - Verwendet wurde die Klassifikation nach Fitzpatrick (Tab. 6). Die Beurteilung des Hauttyps wurde ausschließlich auf Basis von klinischer Bilddokumentation durchgeführt.
- Das Vorkommen sonstiger dermalen malignen Erkrankungen
 - Alle anamnestisch angegebenen und/ oder während der SCC-Therapie diagnostizierten dermalen Malignitäten außer SCC
- Die Frage nach vorhandener Immunsuppression (anamnestisch ermittelt)

Tab. 6: Klassifikation der Hauttypen nach Fitzpatrick [40]

Hauttyp I	Sehr helle Haut, häufig Sommersprossen, Haare: rot oder blond, Augen: blau, Sonnenbrand: immer, Bräunung: nie
Hauttyp II	Helle Haut, Haare: Blond, Augen: blau bis grün, Sonnenbrand: häufig, Bräunung: gering
Hauttyp III	Haare: dunkel, Augen: braun, Sonnenbrand: selten, Bräunung: ausgeprägt
Hauttyp IV	Dunkle Haut, Haare: dunkelbraun oder schwarz, Sonnenbrand: extrem selten, Bräunung: sehr ausgeprägt
Hauttyp V	Braune Haut, Sonnenbrand: fast nie, Bräunung: extrem, gering UV-empfindlich
Hauttyp VI	Dunkelbraune oder schwarze Haut, Sonnenbrand: nie, UV-unempfindlich

Mit den oben genannten Daten wurde eine Poisson-Regressionen zur explorativen Analyse durchgeführt. Bei der Poisson-Regression handelt es sich um ein generalisiertes lineares Modell einer Regressionsanalyse. Regressionsanalysen sind in der Lage, Zusammenhänge zwischen einer abhängigen Variablen (z.B. Zahl der Tumore) und mehreren unabhängigen Variablen (z.B. Geschlecht, Immunsuppression, etc.) zu beschreiben. Mit generalisierten linearen Modellen ist es möglich, Variablen mit nicht-normalverteiltem Fehlerterm zu analysieren. Mit einem allgemeinen linearen Modell ist dies nicht möglich. Als Verteilungsklasse für den Fehlerterm (die Zufallskomponente) wird in diesem Modell die von Poisson beschriebene Wahrscheinlichkeitsverteilung verwendet. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Dauer des Untersuchungszeitraums gegenüber dem untersuchten Ereignis mit einfließen zu lassen [41].

Im fallspezifischen Teil werden Daten zu den einzelnen SCC und IEN gesondert ausgewertet. Dabei wird jeder invasive Tumor, jedes Cis und jede Neoplasie als eigener Fall betrachtet. Einzelne Patienten können somit mehrfach in die Analyse einfließen. Alle Fälle werden spätestens ab dem Ende des Beobachtungszeitraums am 31.03.2017 als abgeschlossen betrachtet. Behandlungen einer im Beobachtungszeitraum gestellten Diagnose, welche nach dem 31.03.2017 stattfanden, fließen demnach nicht in die Auswertung ein.

Als Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde der Termin der histologischen Befundsicherung verwendet, um eine Vergleichbarkeit sicher gewährleisten zu können.

3.2 Auswertung der aktinischen Keratosen

Folgende Faktoren wurden ausgewertet:

- Die Verteilung der Grade

Unterteilt in IEN I, I-II, II, II-III gemäß den histologischen Berichten

- Größe und Aussehen
- Erfolgte Behandlung
- Nachsorge

3.3. Auswertung der Carcinomata in situ

Folgende Faktoren wurden ausgewertet:

- Die Verteilung der Grade

Unterteilt in IEN III, IEN III mit Übergang in ein Cis, Cis gemäß den histologischen Berichten

- Größe und Aussehen

- Erfolgte Behandlung

- Histologie:

- Präkanzerotische Läsionen

Histologisch in der Probeexzision oder dem Resektat festgestellte präkanzerotische Läsionen. Es werden hierbei sowohl proliferative als auch degenerative Veränderungen berücksichtigt. Unterteilt in folgende Kategorien: Aktinische Keratosen, solare Elastosen, Cheilitis actinica, seborrhoische Keratose sowie Kombinationen aus mehreren dieser Läsionen.

- Beschriebene Ulzeration

Unterteilt in: vorhanden, nicht vorhanden

- Nachsorge

3.4. Auswertung der Plattenepithelkarzinome

Folgende Faktoren wurden ausgewertet:

- Die Verteilung der Tumore entsprechend T-Klassifikation (nach UICC)

Bei unbekannter Tumorgöße: Tx

Zur TNM-Klassifikation nach UICC ist zu beachten, dass in den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Pathologieberichten drei verschiedene Auflagen der TNM-Klassifikation zur Anwendung kamen (6. bis 8. Auflage). Darüber hinaus unterscheidet sich die Klassifikationen von „Tumoren der Haut“ grundsätzlich von der Klassifikation von „Tumoren der Haut des Augenlids“ und der Klassifikation

von „Tumoren der Lippen und Mundhöhle“. Dennoch werden diese Klassifikationen in der folgenden Arbeit gemeinsam beschrieben.

- Die Art des Tumors

Aufgeteilt in: Primärtumor, LR, unbekannt

- Die Existenz von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen

- Größe und Aussehen

- Erfolgte Behandlung

- Histologie:

• Histologischer Subtyp

Unterteilt in: verhornend, verrukös, keratoakanthomartig, basosquamös, desmoplastisch, spindelzellig

• Klassifikation der Tumordicke nach Brantsch [12]

• Nachweisbarer Resttumor (R-Status)

• Präkanzerotische Läsionen

Histologisch in der Probeexzision oder dem Resektat festgestellte präkanzerotische Läsionen. Es werden hierbei sowohl proliferative als auch degenerative Veränderungen berücksichtigt. Unterteilt in folgende Kategorien: Aktinische Keratosen, solare Elastosen, Cheilitis actinica, seborrhoische Keratose sowie Kombinationen aus mehreren dieser Läsionen.

• Beschriebene Ulzeration

Unterteilt in: vorhanden, nicht vorhanden

• Histologisches Grading (G)

Unterteilt in: G1, G1-2, G2, G2-3, G3, G3-4, G4 laut den histologischen Berichten. G1 = gut differenziert, G2 = mäßig differenziert, G3 = gering differenziert, G4 = undifferenziert

- Nachsorge:

• Die Gesamtzahl der Patienten mit LR

Es zählen alle LR von SCC im Kopf-Hals-Bereich, die während des gesamten Lebens bis zum letzten Kontrolltermin entwickelt wurden. Unterteilt in: kein LR, ein LR, mehr als ein LR. Bei der letzten Kategorie

spielt es keine Rolle, ob es sich um einen Tumor handelt, der mehrfach lokal rezidiert hat, oder um LR mehrerer Tumore.

- Ausbildung von LR und Spätmetastasen

Unterteilt in ja, nein; Primärtumore und bereits bestehende LR werden hier getrennt beschrieben.

- Ausbildung von Zweitkarzinomen

Unterteilt in ja, nein; Zweitkarzinome werden immer in Bezug zu einem Primärtumor gesetzt, nie in Bezug zu LR. Wenn „ja“, dann Zeit bis zum Zweitkarzinom: Als Zeit wird der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des Tumors und der Erstdiagnose des chronologisch als nächstes dokumentierten Tumors genommen. Dieser kann „0“ sein, wenn mehrere Tumore gleichzeitig dokumentiert wurden. Bei gleichzeitiger Erstdiagnose mehrerer Tumore gelten für die Reihenfolge, in der die Tumore aufgenommen werden, folgende Regeln: Zuerst wird nach dem größten T sortiert, dann nach dem größten Durchmesser. Sollten diese beiden gleich oder nicht feststellbar sein, wird die Reihenfolge übernommen, in welcher die Tumore vom Pathologen beschrieben wurden.

Für die folgende Analyse werden die Zeiten, die bis zur Entstehung eines Zweitkarzinoms oder LR vergangen sind, ausgewertet.

Angewendet wird dabei die 1958 von Kaplan und Meier entwickelte Methode zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Immer dann, wenn für einen Fall ein Ereignis (Tod) eintritt, wird bei dieser Methode für die übrigen Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeit neu berechnet. „Zensiert“ bedeutet dabei, dass der Patient bis zum Ende des Beobachtungszeitraums überlebt hat oder aus sonstigen Gründen nicht weiter nachbeobachtet werden konnte [42].

Im Unterschied zu dieser Methode wird in der vorliegenden explorativen Analyse nicht der Tod, sondern das Auftreten von Zweitkarzinomen oder LR, als Ereignis definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenübersicht

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um 70 Frauen (30,2%) und 162 Männer (69,8%), was einem Verhältnis von 1:2,3 entspricht. Im Untersuchungszeitraum 01/2008 bis 03/2017 konnten bei diesen 232 Patienten insgesamt 521 dermale Läsionen (IEN oder SCC) im Kopf-Hals-Bereich festgestellt werden. Diese lassen sich unterteilen in 68 IEN (Grad I bis II-III) (13,0%), 90 nicht-invasive SCC (IEN III bis hin zum Cis) (17,3%) und 363 invasive SCC (T1 bis T4 und Tx) (69,7%).

Das Alter der Patienten bei der Erstdiagnose des ersten SCC konnte nur bei 149 Patienten erfasst werden (64,2%) und variiert bei Frauen zwischen 42 und 99 Jahren (\bar{x} 80,0 Jahre, Median 84,0 Jahre) und bei Männern zwischen 31 und 96 Jahren (\bar{x} 75,0 Jahre, Median 75,5 Jahre) (Abb. 1). Das Alter beim letzten Kontrolltermin konnte für alle 232 Patienten erfasst werden und lag für Frauen zwischen 43 und 99 Jahren (\bar{x} 81,7 Jahre, Median 83,4 Jahre) und für Männern zwischen 36 und 97 Jahren (\bar{x} 77,5 Jahre, Median 78,0 Jahre). Für die 149 oben genannten Patienten betrug das Alter beim letzten Kontrolltermin zwischen 43 und 99 Jahren bei den Frauen (\bar{x} 81,9 Jahre, Median 85,4 Jahre) und zwischen 36 und 96 Jahren bei den Männern (\bar{x} 77,0 Jahre, Median 78,1 Jahre).

Die Gesamtzahl aller SCC, welche bei den untersuchten Personen bis zum letzten Kontrolltermin im Kopf-Hals-Bereich auftraten, lag bei Frauen zwischen 1 und 11 bei einem Durchschnittswert von 1,56 (Median: 1). Männer entwickelten zwischen 1 und 29 SCC bei einem Durchschnittswert von 2,12 (Median: 1).

Bei insgesamt 15 dieser Patienten findet sich in der ersten Anamnese nur die Information „bereits multiple SCC im Kopf-Hals-Bereich“.

16 der untersuchten Patienten entwickelten keine SCC, sondern nur IEN (Grad I bis II-III) (Abb. 2).

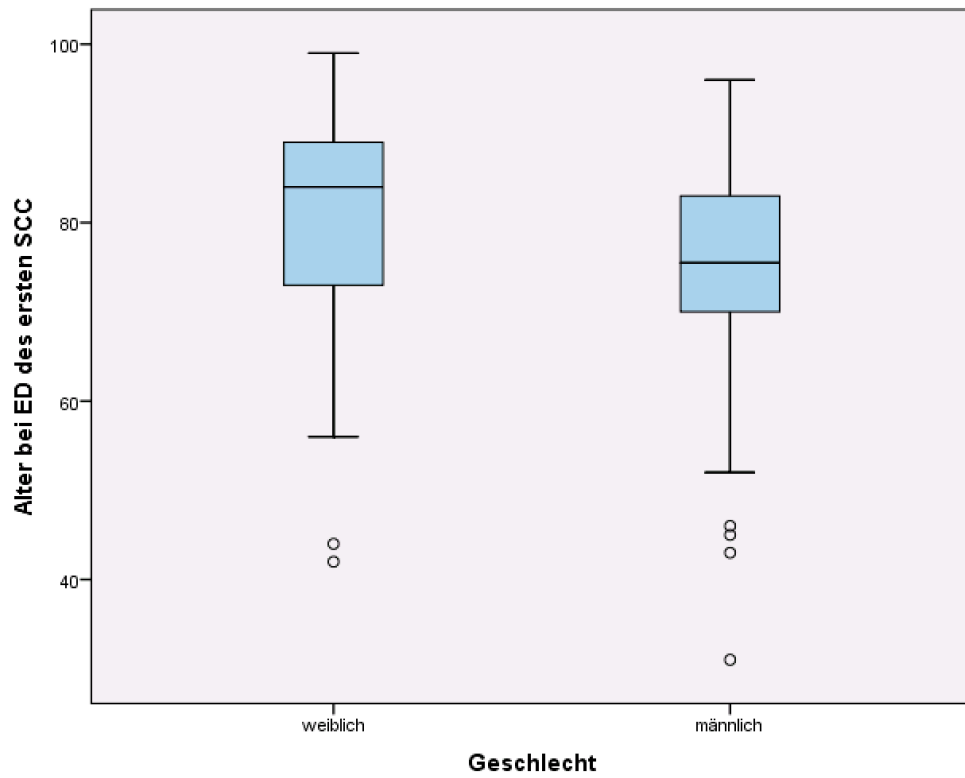


Abb. 1: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des ersten aufgetretenen SCC

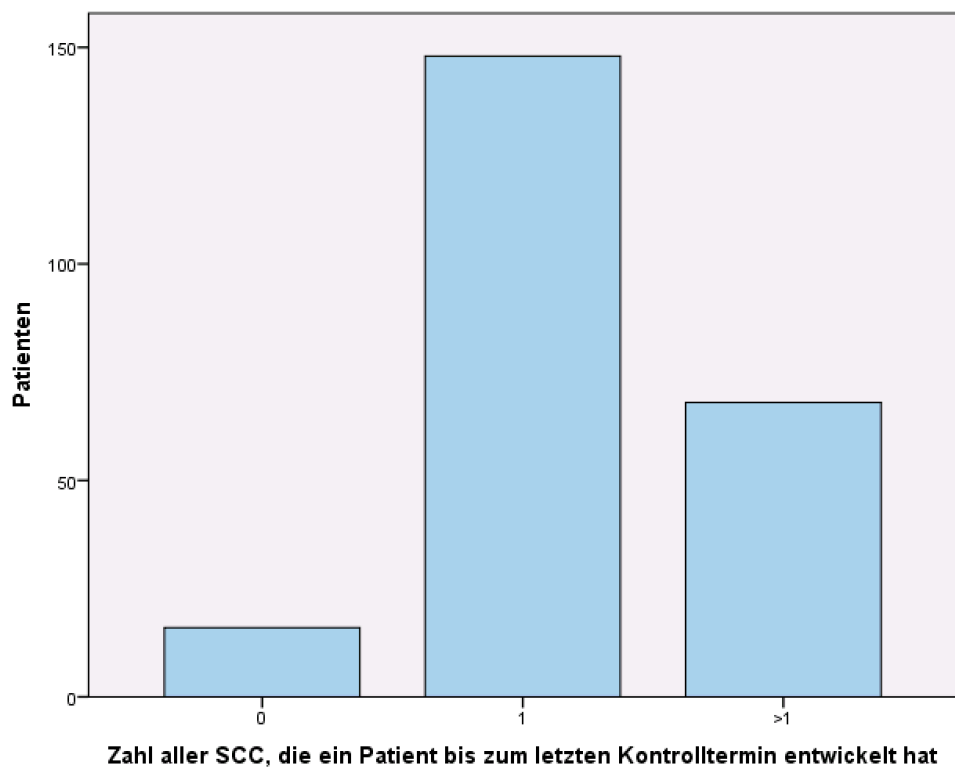


Abb. 2: Anzahl der Patienten in Bezug auf die Anzahl der entwickelten SCC

Therapiert wurde gemäß der jeweils geltenden Leitlinien zur Therapie von SCC (S2k, Stand 12/2013) [30] und AK (S1, Stand 12/2011) [37]. Experimentelle oder alternative Therapieverfahren kamen nicht zum Einsatz.

Die meisten Läsionen traten an der Stirn (n=80, 15,4%), der Wange (n=77, 14,8%) und der Schläfe (n=69, 13,2%) auf. Im vergleichsweise kleinen Bereich der Unterlippe traten 52 Läsionen (10,0%) auf (Tab. 7).

Tab. 7: Verteilung der untersuchten Hautveränderungen

Ort	Anzahl	Prozent
Stirn	80	15,4 %
Wange	77	14,8 %
Schläfe	69	13,2 %
Hinterkopf	54	10,4 %
Unterlippe	52	10,0 %
Kopfhaut	47	9,0 %
Ohren	47	9,0 %
Nase	38	7,3 %
unteres Augenlid/ Augenwinkel	23	4,4 %
Hals	15	2,9 %
Oberlippe	9	1,7 %
Kinn	4	0,8 %
oberes Augenlid	3	0,6 %
Nacken	3	0,6 %
Gesamt	521	100 %

Unter den Patienten waren 8 mit Hauttyp I (3,4%), 62 mit Typ II (26,7%), 95 mit Typ III (40,9%) und 5 mit Typ IV (2,2%). Bei 62 Patienten (26,7%) konnte retrospektiv kein Hauttyp festgestellt werden.

Anamnestisch zeigten sich bei 164 Patienten neben den SCC keine weiteren Hauttumore (70,7%). Bei 36 fanden sich weitere dermale Malignome im Kopf-Hals-Bereich (15,5%), bei 4 am Stamm (1,7%) und bei 17 sowohl im Kopf-Hals-Bereich als auch am Stamm (7,3%). Für 11 Patienten fanden sich keine eindeutig nachvollziehbaren Angaben bezüglich weiterer Hauttumore (4,7%).

9 Patienten waren medikamentös immunsupprimiert (3,9%). Diese hatten bis zum letzten Kontrolltermin zwischen 0 SCC (Nur IEN) und 29 SCC (Median 2). 6 Patienten waren krankheitsbedingt immunsupprimiert (2,6%). In dieser Gruppe traten bis zum letzten Kontrolltermin zwischen 1 und 6 Tumore auf (im Median 2,5). Bei 210 Patienten lag anamnestisch bis zum letzten Kontrolltermin keine Immunsuppression vor (90,5%), bei 7 fanden sich hierzu keine Angaben (3,0%).

In die explorative Analyse der Gesamtzahl aller entwickelten SCC bis zum letzten Kontrolltermin konnten 220 Patienten eingeschlossen werden (94,8%). Die Daten von 12 Patienten konnten aufgrund eines unvollständigen Datensatzes nicht in die Poisson-Regression einfließen (5,2%).

Im Omnibus-Test ergibt sich ein p-Wert von $< 0,001$, womit in mindestens zwei der untersuchten Gruppen statistisch auffällige Unterschiede bestehen. Männer entwickelten mehr SCC als Frauen; die errechnete Risk Ratio (RR) betrug 1,30 ($p=0,023$). Patienten mit anamnestisch bekannten Hauttumoren (außer SCC) entwickelten ebenfalls mehr SCC ($RR=1,66$, $p<0,001$). Eine anamnestisch bekannte Immunsuppression erhöhte die Anzahl der entwickelten SCC am deutlichsten ($RR=2,43$ bei, $p<0,001$). Je höher das Alter beim letzten Kontrolltermin war, desto höher war auch die Anzahl der insgesamt entwickelten SCC. Die RR beträgt hier 1,02 bezogen auf die Lebensjahre ($p<0,001$).

4.2. Aktinische Keratosen

Die 68 IEN teilen sich wie folgt auf: 24 Fälle mit IEN I (35,3%), 12 Fälle mit IEN I-II (17,6%), 27 Fälle mit IEN II (39,7%) und 5 Fälle mit IEN II-III (7,4%).

Im Durchschnitt lag der maximale Durchmesser bei 8mm (n=22, 32,4%, Range 2-30mm).

Bei 46 Fällen fehlen hierzu Angaben (68,7%)

In 38 Fällen (55,9%) wurden die Läsionen direkt mittels Exzisionsbiopsie entfernt, in 30 Fällen (44,1%) wurde zunächst eine PE entnommen. Die längste Zeitverzögerung bis zum Beginn einer Therapie betrug 29 Tage.

42 Fälle wurden chirurgisch therapiert (61,8%). In 39 dieser Fälle wurde mittels Exzisionsbiopsie oder einzeitiger OP nach bereits gesicherter PE exzidiert (57,4%), in 3 Fällen wurde zweizeitig exzidiert (4,4%). 20 Fälle wurden konservativ therapiert (29,4%). 3 dieser Fälle wurden mittels Salbentherapie behandelt (4,4%), bei allen dreien kam Diclofenac-Salbe (Solaraze®) zum Einsatz. In 17 Fällen wurde „wait and see“ als Strategie gewählt, ohne dass der Befund chirurgisch entfernt wurde (25,0%). In 6 weiteren Fällen fand keine chirurgische Therapie statt (8,8%); einmal wurde hierbei die Therapie verweigert (1,5%) und fünfmal sind die Gründe für das Ausbleiben der Therapie nicht bekannt (7,4%).

In 2 Fällen entwickelte sich aus histologisch nicht in sano gesicherten IEN, bei denen sich zunächst gegen eine vollständige chirurgische Exzision entschieden wurde, im Verlaufe der Nachkontrolle je ein Cis und ein T1 SCC (zusammen 3,0%). Die Zeit zwischen Erstdiagnose der IEN und Erstdiagnose des Cis betrug 22 Monate, im Fall des T1 SCC betrug diese Zeit 30 Monate.

4.3. Carcinomata in situ

Die 90 nicht-invasiven SCC teilen sich auf in: 8 Fälle mit IEN III (8,9%), 21 Fälle mit „IEN III mit Übergang in ein Cis“ (23,3%) und 61 Cis (67,8%).

Bei 24 dieser Fälle wurde der maximale Durchmesser der Läsion dokumentiert; im Median lag dieser bei 11,5mm (min. 3mm - max. 40mm). 25 Fälle konnten bezüglich ihres Aussehens analysiert werden (27,8%). Davon waren 3 scharf begrenzt und 22

unscharf begrenzt; 2 symmetrisch und 23 asymmetrisch; 4 hatten regelmäßige Ränder und 21 unregelmäßige Ränder.

82 der 90 nicht-invasiven SCC wurden behandelt (91,1%), in 8 Fällen (8,9%) wurde trotz histologischer Sicherung eines randständigen Tumors in PE oder Exzisionsbiopsie nicht weiter behandelt (Tab. 8). Bei 2 dieser Fälle wurde sich für eine strenge Beobachtung („wait and see“) entschieden (25%), in 6 Fällen konnte aus den vorhandenen Patientenakten keine Behandlung durch uns oder alio loco nachvollzogen werden (75%).

Tab. 8: Therapieansätze bei den IEN III / Cis

Therapie	Anzahl	Prozent
Chirurgische Therapie:	74	82,2 %
- Einzeitige OP	50	55,6 %
- Zweizeitige OP	17	18,9 %
- Dreizeitige OP	7	7,8 %
Nicht-chirurgische Therapie:	8	8,9 %
- PDT	4	4,4 %
- Radiatio	1	1,1 %
- Imiquimod-Salbe (= Aldara ®)	1	1,1 %
- Diclofenac-Salbe (Solaraze ®)	2	2,2 %
Keine kausale Therapie	8	8,9 %
Gesamt	82	100 %

In 39 Fällen (43,3%) wurden die Cis direkt exzidiert, in 51 Fällen (56,7%) wurde zunächst eine PE entnommen. Der Zeitraum zwischen histologischer Sicherung der Erstdiagnose und Therapiebeginn konnte in 44 Fällen eindeutig ermittelt werden und lag im Median bei 13,5 Tagen. Dennoch gab es in einigen Fällen deutliche

Verzögerungen. In 19 Fällen hat es 60 Tage oder länger gedauert, bis mit der Therapie begonnen wurde. Die längste Zeitspanne bis Therapiebeginn betrug 116 Tage. Die Gründe hierfür waren nicht immer eindeutig nachzuvollziehen. In den meisten Fällen handelte es sich um eine Therapieverweigerung durch den Patienten.

Bei 53 Fällen (58,9%) konnten eine und bei 18 Fällen (20,0 %) zwei präkanzerotische Vorläuferläsionen in der Histologie der PE und/ oder dem Resektat nachvollzogen werden, bei 19 nicht (21,1%). Am häufigsten nachgewiesen wurden hier AK und SE (Tab. 9). Eine Ulzeration wurde in 5 Fällen beschrieben (5,6%).

Bei drei Fällen entwickelte sich während des Beobachtungszeitraums ein LR. Zwischen Erstdiagnose und Erstdiagnose des LR lagen bei einem Fall 10 und bei zwei Fällen 15 Monate. Zwei dieser LR wuchsen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits invasiv (T1), eines nicht (Cis).

Tab. 9: Histologisch nachgewiesene Vorläuferläsionen bei den IEN III / Cis

präkanzerotische Läsion	Anzahl	Prozent
aktinische Keratosen	32	45,1 %
solare Elastosen	18	25,4 %
Cheilitis Actinica	3	4,2 %
aktinische Keratose + solare Elastose	14	19,7 %
aktinische Keratose + Cheilitis Actinica	1	1,4 %
aktinische Keatose + seborrhische Keratose	1	1,4 %
solare Elastose + Cheilitis Actinica	1	1,4 %
Solare Elastose + seborrhische Keratose	1	1,4 %
Gesamt	71	100 %

4.4. Plattenepithelkarzinome

Die 363 invasiven SCC sind aufgeteilt in: 188 T1 (51,8%), 74 T2 (20,4%), 33 T3 (9,1%) und 15 T4 (4,1%). In 53 Fällen konnte T nicht festgestellt werden oder es wurde nicht eindeutig dokumentiert. Diese Fälle werden als „Tx“ behandelt (14,6%).

Bei diesen SCC handelt es sich um 285 Primärtumore und 72 LR. Bei 6 Tumoren konnte nicht eindeutig nachvollzogen werden, ob es sich um einen Primärtumor oder ein LR handelte.

Bei 24 Patienten konnten regionale Lymphknotenmetastasen festgestellt werden, darunter 4 mikroskopisch nachgewiesene und 20 bereits klinisch diagnostizierte Metastasen. Einer dieser Patienten entwickelte sowohl ein lokales Rezidiv als auch neue Lymphknotenmetastasen im selben Zeitraum.

Bei zwei weiteren Patienten bestand in der Bildgebung ein Verdacht auf regionale Lymphknotenmetastasen, der in der anschließenden histologischen Untersuchung nicht bestätigt werden konnte.

Drei Patienten entwickelten histologisch gesicherte Fernmetastasen. Einmal befanden sich diese in axillären Lymphknoten, zweimal in der Lunge. Bei 6 weiteren Patienten bestand aufgrund von Bildgebung ein Verdacht auf Fernmetastasen, darunter vier Mal der Verdacht auf Lungenmetastasen und je einmal der Verdacht auf Metastasen im Mediastinum und der Gallenblase.

Für 254 SCC wurde der maximale Durchmesser dokumentiert, dieser lag im Median bei 16mm (Range: 2-150mm). 151 Tumore konnten bezüglich ihres Aussehens analysiert werden (41,6%). Davon waren 17 scharf begrenzt und 134 unscharf, 27 symmetrisch und 124 asymmetrisch, 28 hatten regelmäßige Ränder und 123 unregelmäßige.

In 172 Fällen (47,4%) wurden der Tumor direkt exzidiert, in den übrigen 191 Fällen (52,6%) wurde zunächst eine PE entnommen. In 179 Fällen konnte der Zeitraum zwischen histologischer Sicherung der Erstdiagnose und Therapiebeginn eindeutig

ermittelt werden. Dieser lag im Median bei 20 Tagen; die längste Zeitverzögerung bis zum Therapiebeginn betrug 145 Tage.

338 Tumore wurden chirurgisch therapiert (93,1%), 12 ausschließlich nicht-chirurgisch (3,3%). 13 Fälle wurden nicht kausal therapiert (3,6%) (Tab. 10).

Tab. 10: Therapieansätze bei den invasiven SCC

Therapie	Anzahl	Prozent	davon palliativ
Chirurgische Therapie:	338	93,1 %	8
- Einzeitige OP	182	50,1 %	7
- Zweizeitige OP	105	28,9 %	1
- Dreizeitige OP	40	11,0 %	0
- Mehr als dreizeitige OP	11	3,0 %	0
Nur nicht-chirurgische Therapie:	12	3,3 %	6
- Nur Radiatio	8	2,2 %	3
- Nur Radio-Chemo-Therapie	1	0,3 %	2
- Lokale + systemische Chemo	1	0,3 %	1
- Therapie alio loco durchgeführt	2	0,6 %	0
Keine kausale Therapie	13	3,6 %	0
Gesamt	363	100 %	14

Bei einem der nicht behandelten Tumore wurde sich für eine strenge Beobachtung (“wait and see“) entschieden; in 6 Fällen wurde auf Patientenwunsch hin die Therapie unterlassen. Bei den übrigen 6 Fällen sind die Gründe für das Unterlassen der Therapie nicht bekannt.

In ca. 10% der Fälle wurde nach Abschluss der chirurgischen Therapie eine postoperative Begleittherapie durchgeführt (Tab. 11).

Tab. 11: Postoperative Therapie bei den invasiven SCC

Postoperative Therapie	Anzahl	Prozent
Keine	304	89,9 %
Radiatio	20	5,9 %
Radio-Chemo-Therapie	2	0,6 %
systemische Chemotherapie	1	0,3 %
lokale Chemotherapie	2	0,6 %
Photodynamische Therapie	2	0,6 %
Alio loco durchgeführt	7	2,1 %
Gesamt	338	100 %

Bei 41 der 363 Fälle wurden Lymphknoten operativ entfernt (11,3%). Diese befanden sich in 5 Fällen supraomohyoidal ipsilateral (12,2%), in 11 Fällen wurde eine ipsilaterale (26,8%) und in 7 Fällen eine beidseitige Neck-Dissection durchgeführt (17,1%). 5 Mal wurde eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie angewendet (12,2%), bei 12 Fällen wurden nur in der Bildgebung auffällige Lymphknoten entfernt (29,3%). In 3 Fällen wurden Lymphknoten sonstiger Regionen entfernt (7,3%).

4.4.1. Histologie

Von 363 pathologisch untersuchten Tumoren wurde in 171 Fällen ein histologischer Subtyp beschrieben (47,1%). Dabei fanden sich: 143 verhornende (83,6%), 12 verruköse (7,0%), 7 keratoakanthomartige (4,1%), 2 basosquamöse (1,2%), 2 desmoplastische (1,2%) und ein spindelzelliges (0,6%) SCC.

Eine Klassifikation der Tumordicke nach Brantsch war in 107 Fällen nachvollziehbar (29,5%). Davon waren 21 Fälle T1 (< 2 mm) (19,6%), 43 T2 (2-6 mm) (40,2%) und 43 T3 (> 6 mm) (40,2%).

272 Fälle konnten R0-reseziert werden (74,9%). In 72 Fällen wurde histologisch Resttumorgewebe nachgewiesen (R1; 19,8%); in 7 Fällen war ein Resttumor makroskopisch sichtbar (R2; 1,9%). In 12 Fällen konnte der R-Status nicht nachvollzogen werden. Bei den R0-resezierten Tumoren betrug die Rezidivrate 9,9% (27 Fälle), bei den R1-resezierten 16,7% (12 Fälle). Einer der R2-resezierten Tumore wuchs im Verlaufe der Nachkontrollen so stark, dass eine erneute Resektion durchgeführt werden musste 14,7% (ein Fall).

Für 194 Fälle wurden histologisch präkanzerotische Läsionen im Resektat dokumentiert (53,4%), für 169 nicht (46,6%). Mit Abstand am häufigsten nachgewiesen wurden auch hier aktinische Keratosen und solare Elastosen (Tab. 12). In 59 Fällen wurden zwei verschiedene Läsionen in der Umgebung eines SCC nachgewiesen.

Als „ulzerierend“ wurden in den Pathologieberichten 109 Tumore bezeichnet (30,0%). In 248 Fällen wurde im Pathologiebericht ein Grading angegeben (68,3%) (Tab. 13).

Tab. 12: Histologisch nachgewiesene Vorläuferläsionen bei den invasiven SCC

Präkanzerotische Läsion	Anzahl	Prozent
aktinische Keratosen	44	12,1 %
solare Elastosen	78	40,2 %
Cheilitis Actinica	13	6,7 %
aktinische Keratosen + solare Elastosen	55	28,4 %
aktinische Keratosen + seborrhoische Keratose	1	0,5 %
Solare Elastose + seborrhoische Elastose	3	1,5 %
Gesamt	194	100 %

Tab. 13: Grading der SCC

Grading	Anzahl	Prozent
G1	66	26,6 %
G1-2	18	7,3 %
G2	135	54,4 %
G2-3	10	4,0 %
G3	18	7,3 %
G3-4	1	0,4 %
G4	0	0 %
Gesamt	248	100 %

4.4.2. Entstehung von Lokalrezidiven

Von 232 Patienten haben bis zum letzten Kontrolltermin 43 Patienten (18,5%) ein LR entwickelt, bei 15 Patienten (6,5%) traten in der Folge entweder mehrerer Tumore auf oder der Primarius rezidierte mehrfach.

Von den 285 behandelten Primärtumoren bildeten 30 ein LR (10,5%) und einer eine Spätmetastase (0,4%). Von den 72 behandelten LR rezidierten 14 Tumore erneut (19,4%) und eines bildete eine Spätmetastase (1,4%). 6 Fälle konnten nicht ausgewertet werden, da nicht eindeutig nachvollziehbar war, ob es sich um einen Primärtumor oder ein LR gehandelt hat.

Bei Tumoren an Augenlidern, Nase und Ohren war die Rezidivrate am höchsten; bei Tumoren an Oberlippe, Kinn, Nacken und Hals wurden überhaupt keine LR festgestellt (Tab. 14).

Das Follow-up dauerte zwischen 0 und 102 Monaten (Median 17,7 Monate). In 44 Fällen trat ein LR auf (12,1%). Bis zum Auftreten eines Lokalrezidives dauerte es zwischen 1 und 70 Monaten (Median 10,8 Monate).

Bei den 169 Fällen ohne histologisch gesicherte präkanzerotische Läsion im Umfeld des Tumors traten insgesamt 23 LR auf (13,6%), bei den 194 Fällen mit präkanzerotischen Läsionen waren es 21 LR (10,8%) ($p=0,115$) (Abb. 3).

Bei 254 Tumoren ohne Ulzeration traten insgesamt 22 LR auf (8,7%), bei 109 Tumoren mit Ulzeration waren es ebenfalls 22 LR (20,2%) ($p=0,003$) (Abb. 4).

Tab. 14: Verteilung von Tumoren und Lokalrezidiven im Kopf-Hals-Bereich

Ort	Gesamtzahl Tumore	Daraus entwickelte LR	Prozent
oberes Augenlid	3	1	33,3 %
unteres Augenlid/ Augenwinkel	19	4	21,1 %
Ohren	33	6	18,2 %
Nase	28	5	17,9 %
Stirn	53	8	15,1 %
Kopfhaut	36	5	13,9 %
Schläfe	43	5	11,6 %
Wange	39	4	10,3 %
Hinterkopf	42	4	9,5 %
Unterlippe	41	2	4,9 %
Hals	10	0	0,0 %
Oberlippe	9	0	0,0 %
Kinn	4	0	0,0 %
Nacken	3	0	0,0 %
Gesamt	363	44	12,1 %

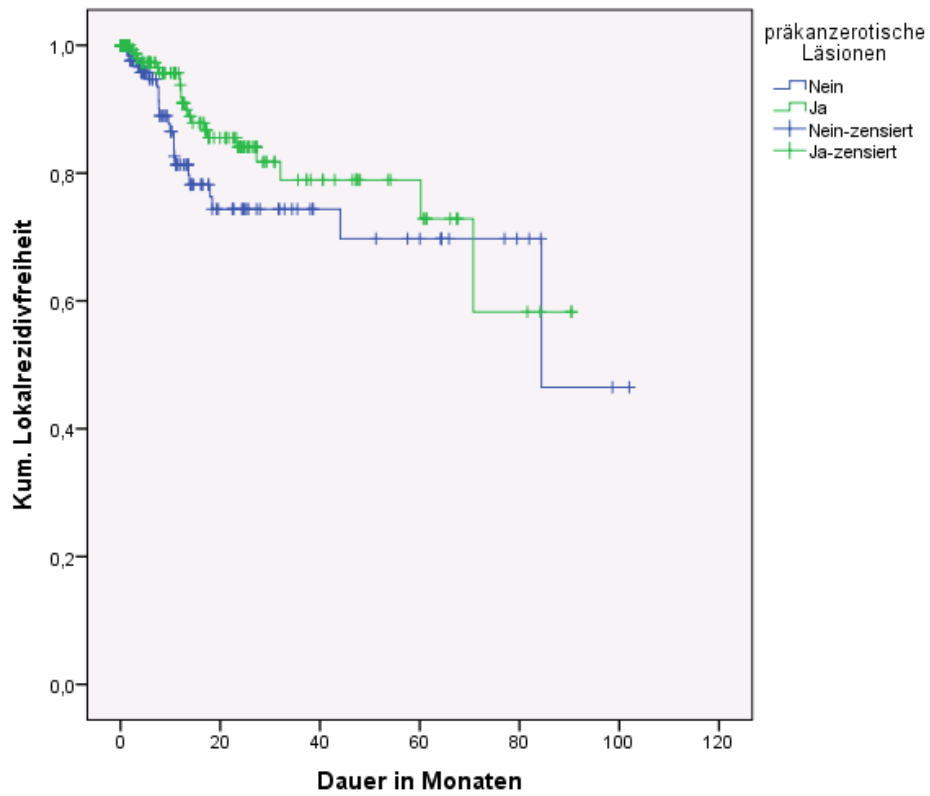


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für die lokalrezidivfreie Zeit in Bezug auf präkanzerotische Läsionen

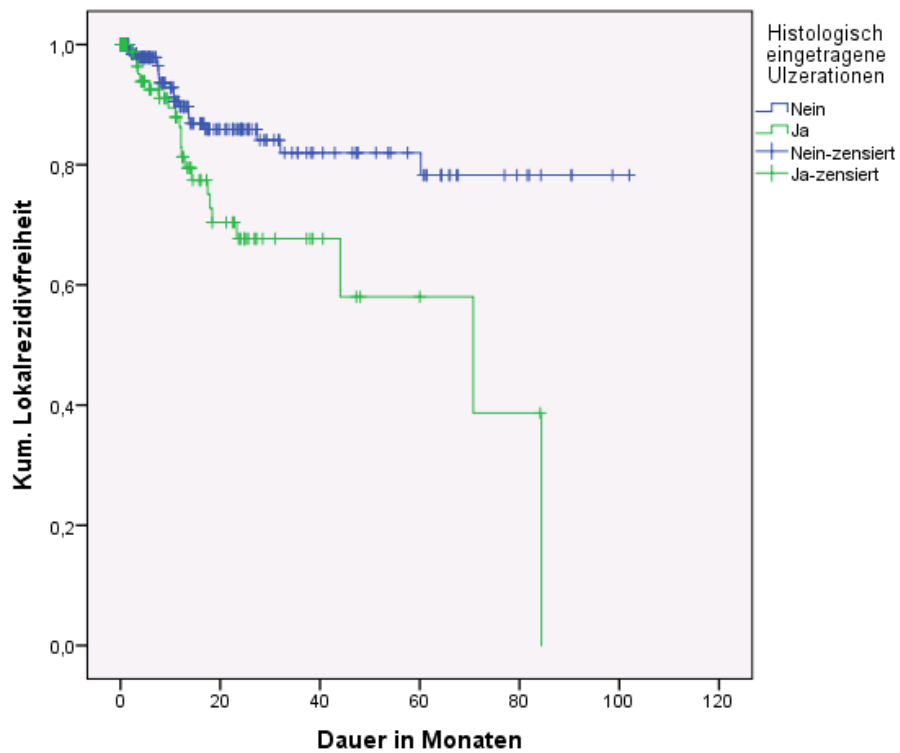


Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve für die lokalrezidivfreie Zeit in Bezug auf Ulzerationen

Von 84 low-grade Tumoren rezidierten 6 (7,1%), von 145 intermediate-grade Tumoren 21 (14,4%), bei den high-grade Tumoren waren es von 19 insgesamt 3 (15,8%) ($p=0,031$) (Abb. 5).

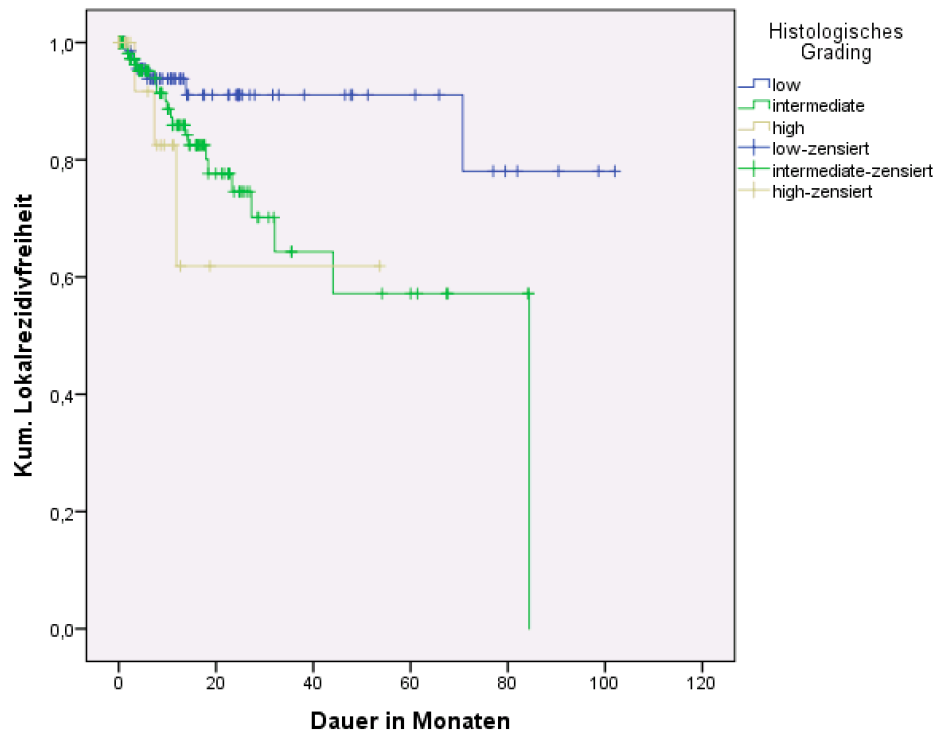


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für die lokalrezidivfreie Zeit in Bezug auf das histologische Grading

4.4.3. Entstehung von Zweitkarzinomen

32 der 232 Patienten entwickelten während des Follow-ups ein oder mehrere weitere SCC (13,8%). Von diesen Patienten wurden insgesamt 141 Zweitkarzinome in bis zu 6 unterschiedlichen Regionen gesehen (Tab. 15).

Tab. 15: Regionale Verteilung bei Patienten mit mehreren Primärtumoren

Anzahl der verschieden Regionen ¹	Patientenzahl	Anzahl Primärtumore pro Patient
1	3	2
2	13	2-3
3	3	3
4	6	4-9
5	1	15
6	6	6-19

¹ Die Regionen wurden unterteilt in: oberes Augenlid, unteres Augenlid und Augenwinkel, Ohren, Nase, Stirn, Kopfhaut, Schläfe, Wange, Hinterkopf, Unterlippe, Hals Oberlippe, Kinn, Nacken (gemäß Tab. 14)

Für die folgenden explorativen Analysen wurden nur diejenigen 140 Patienten betrachtet, die bei uns an einem Erstkarzinom (= ersten jemals vom Patienten entwickelten SCC) behandelt wurden.

In der Follow-up Zeit (Range: 0-102 Monate, Median 8,6 Monate) entwickelten 32 der 140 Patienten (22,9%) ein Zweitkarzinom. Dies dauerte zwischen 0 und 43,6 Monaten (Median 2,4 Monate).

Bei 51 der 140 Patienten (36,4%) sind eine und bei 23 Fällen (16,4%) zwei verschiedene histologisch präkanzerotische Läsionen in der PE und/ oder dem Resektat dokumentiert worden (52,9%) (Tab. 16); in 66 Fällen keine (47,1%).

Von 66 Patienten ohne histologisch dokumentierte präkanzerotische Läsionen in der Umgebung des Ersttumors entwickelten 4 einen Zweittumor (6,1%). Von 74 Patienten mit dokumentierten Präkanzerosen entwickelten 28 einen Zweittumor (37,8%) ($p=0,001$) (Abb. 6).

Tab. 16: Histologisch nachgewiesene Vorläuferläsionen bei Erstkarzinomen

Präkanzerotische Läsion	Anzahl	Prozent
aktinische Keratosen	16	21,6 %
solare Elastosen	26	35,1 %
Cheilitis Actinica	9	12,2 %
aktinische Keratosen + solare Elastosen	21	28,4 %
aktinische Keratosen + seborrhische Keratosen	1	1,4 %
solare Elastosen + seborrhische Keratosen	1	1,4 %
Gesamt	74	100,0 %

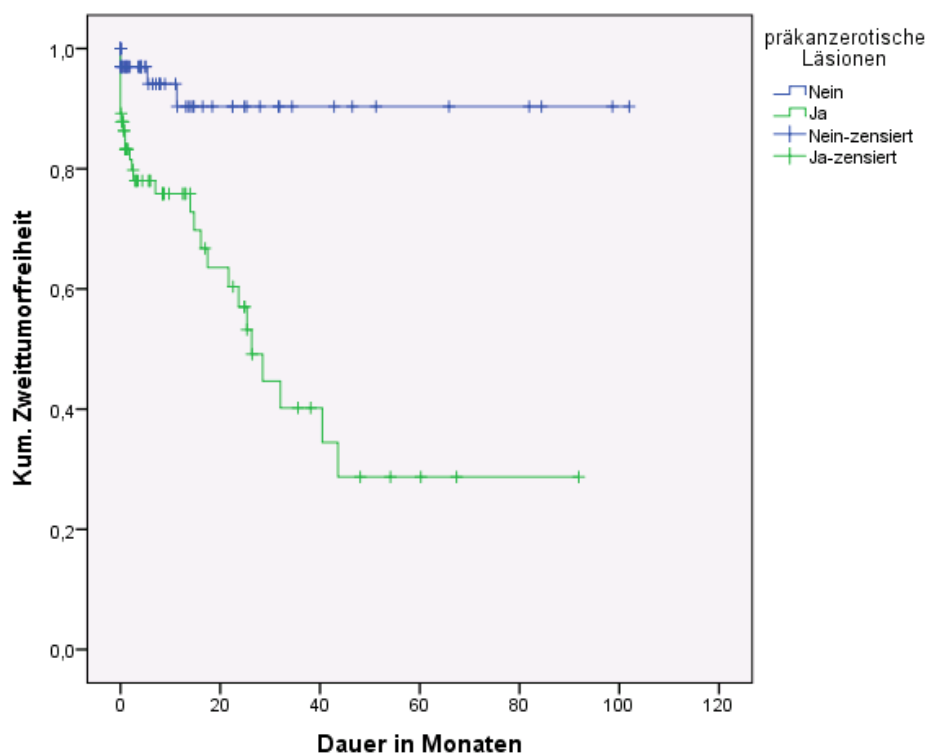


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve für die tumorfremie Zeit in Bezug auf präkanzerotische Läsionen

In 45 Fällen wurde histologisch eine Ulzeration festgestellt (32,1%), davon entwickelten 13 (28,8%) einen Zweittumor, von den 95 Fällen (67,9%) ohne Ulzerationen 19 (20%) ($p=0,486$) (Abb.7).

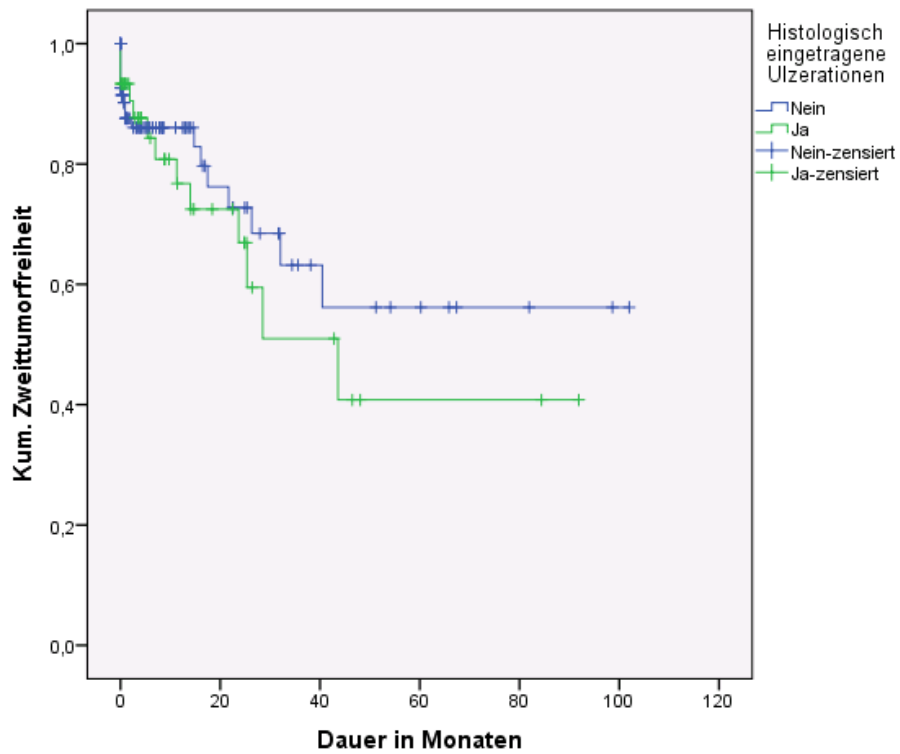


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für die tumorfreie Zeit in Bezug auf Ulzerationen

Bei 117 Fällen wurde ein histologisches Grading angegeben (83,6%) (Tab. 17). Von 36 Patienten mit low-grade Ersttumor entwickelten 4 (11,1%) einen Zweittumor. Bei den 71 Patienten mit intermediate-grade Tumoren waren es 17 (23,9%) und bei den 10 mit high-grade Tumoren 3 Patienten (30,0%) ($p=0,035$, Abb. 8).

Tab. 17: Grading der Erstkarzinome

Grading	Anzahl	Prozent	
G1	30	25,6 %	low-grade
G1-2	6	5,1 %	
G2	66	56,4 %	intermediate-grade
G2-3	5	4,3 %	
G3	9	7,7 %	high-grade
G3-4	1	0,9 %	
G4	0	0 %	
Gesamt	117	100 %	

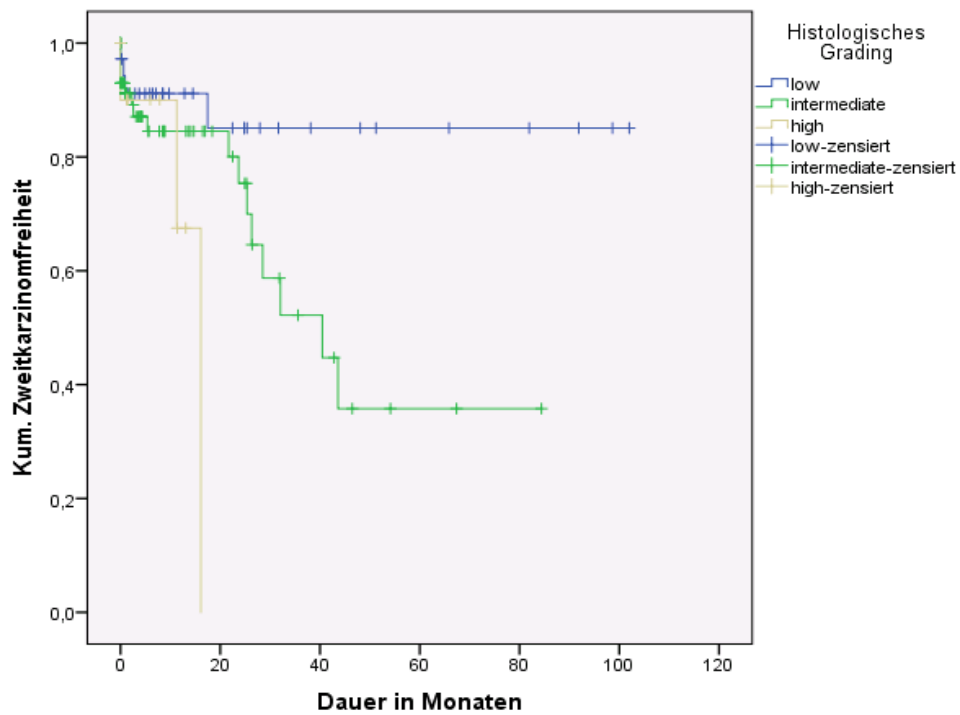


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve für die tumorfreie Zeit in Bezug auf das histologische Grading

5. Diskussion

Seit einigen Jahren kann eine stetig zunehmende Inzidenz dermalen Plattenepithelkarzinome weltweit beobachtet werden [3, 5, 6, 8-11]. Diese ist maßgeblich dem gestiegenen Durchschnittsalter der Bevölkerung geschuldet [43, 44]. Ein weiterer bedeutender Faktor hierfür ist die verbesserte Diagnostik z. B. durch die seit 2008 in Deutschland eingeführten Massenscreenings für gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren und das zunehmende Risikobewusstsein in der Bevölkerung [45, 46].

Allgemeine und anamnestische Risikofaktoren, welche die Entstehung von SCC und häufig auch von anderen Hauttumoren begünstigen, sind für den klinischen Alltag von großer Bedeutung, da sich hieraus Empfehlungen für die Intervalle und die Dauer der Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen von Risikopatienten ergeben.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit ist es, an einem Kollektiv von SCC-Patienten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie relevante Risikofaktoren sowie deren Auswirkungen auf die Entstehung von Lokalrezidiven und Zweittumoren zu erfassen. Hierfür wurden in dieser Analyse 232 Patienten mit insgesamt 521 Läsionen untersucht; darunter 68 IEN, 90 Cis und 363 invasive Karzinome.

5.1. Allgemeine Risikofaktoren

Männer waren eindeutig häufiger von SCC betroffen als Frauen (RR 1,3); laut Literatur liegt die Verteilung zwischen 2:1 und 3:1 [9, 47-49], was sich mit dem in dieser Arbeit ermittelten Ergebnis von 2,3:1 gut deckt. Im Durchschnitt liegt das Erkrankungsalter laut Literatur bei über 70 Jahren, wobei Frauen durchschnittlich später erkranken als Männer [1, 47]. In dieser Studie lag das Erkrankungsalter im Median für Männer bei 75,5 und für Frauen bei 84,0 Jahren. Männer entwickelten durchschnittlich 2,12 und Frauen 1,56 Tumore.

In der Literatur werden zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung von SCC beschrieben.

In der vorliegenden Studie erwiesen sich anamnestisch bekannte andere Hauttumore (außer SCC) als Risikofaktoren für die Entstehung multipler SCC (RR 1,66), was so durch die Literatur gestützt wird [50-52]. Das höchste in dieser Studie ermittelte Risiko für die Entstehung von multiplen Karzinomen hatten Patienten mit bekannter Immunsuppression (RR = 2,43). Diese gilt ebenfalls in der Literatur als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für SCC überhaupt [14, 52-54].

IEC, Cis und SCC entstehen besonders häufig in Hautarealen, die über Jahre hinweg UV-Strahlung (meistens Sonnenlicht) ausgesetzt gewesen sind; man spricht vom sogenannten UV-Lebenszeitkonto. Bei den untersuchten Patienten traten die Läsionen besonders häufig an der Stirn, der Schläfe, der Kopfhaut, dem Unterlid oder der Unterlippe auf, also an Arealen, die primär der Sonnenstrahlung ausgesetzt sind. An Kinn, Oberlid oder Oberlippe waren Läsionen deutlich seltener [13, 55-57].

Weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren sind heller Hauttyp, Röntgenstrahlung, chronische Wunden, Narben und Exposition mit karzinogenen Chemikalien [12, 13, 15, 57-59].

5.2. Histologische Faktoren

Bezüglich der Prävalenz präkanzeröser Läsionen der Haut gibt es nur wenige Studien. Die Prävalenz von AK wurde in Italien auf ca. 11 % in der erwachsenen Bevölkerung geschätzt [60]. Eine Studie aus Großbritannien, bei der 968 freiwillige Probanden untersucht wurden, ergab eine Prävalenz von 6% bei Frauen und 15% bei Männern. In der Gruppe der über 70-jährigen lag diese deutlich höher (18% ♀ und 34% ♂) [61]. Für Australien wird bei hellhäutigen Menschen eine Prävalenz von 46% beschrieben [8]. Die Prävalenz von SE wurde in einer deutschen Studie mit 2823 Personen auf 52% beziffert. Dabei waren Frauen und Männer ungefähr gleich häufig betroffen [62].

SCC können mit oder ohne Ulzeration entstehen [32, 63]. Eine Angabe darüber, wie groß der Anteil an ulzerierten SCC bezogen auf die Gesamtzahl ist, findet sich allerdings nirgends. Im untersuchten Patientenkollektiv hatten 30,0% der invasiven SCC, aber nur 5,6% der Carcinoma in situ (Cis) eine histologisch nachgewiesene Ulzeration.

Das Grading von SCC ist in der Vergangenheit intensiv untersucht und in der Literatur ausführlich beschrieben worden (Tab. 18). In den vorliegenden Literaturangaben sind über 60% der Tumore als low grade beschrieben, knapp 26% als intermediate und knapp 14% als high grade. Im untersuchten Patientenkollektiv waren ca. 34% low-grade, gut 58% intermediate-grade und knapp 8% high-grade Tumore.

Tab. 18: Verhältnis der Verteilung von Differenzierungsgraden:
Literatur und Patientenkollektiv [12, 25, 64-68]

Quelle	n	Low Grade		Intermediate Grade		High Grade	
		n	%	n	%	n	%
Brantsch et al, 2008	715	326	53	234	22	155	25
Gonzalez et al, 2014	415	291	70	95	23	29	7
Immerman et al, 1983	75	42	56	26	35	7	9
Karia et al, 2014	1818	1204	66	388	21	226	13
Friedman et al, 1985	50	15	30	30	60	5	10
Krediet et al, 2015	55	26	47	23	42	6	11
Vasconcelos et al, 2014	78	41	53	27	35	10	13
Gesamt	3206	1945	60,6	823	25,7	438	13,7
Patientenkollektiv für Erstkarzinome	117	36	30,8	71	60,7	10	8,5
Gesamtes Patientenkollektiv	250	85	34,0	146	58,4	19	7,6

5.3. Lokalrezidive

Genaue Angaben bezüglich der Lokalrezidivrate sind in der Literatur nur schwer zu finden, da diese sehr stark von der Art und dem Stadium des Primärtumors abhängig sind. Angaben variieren von ca. 3% bis hin zu ca. 25% beim sehr seltenen desmoplastischen SCC [12, 69, 70]. Die zitierten Studien beziehen sich auf das gesamte Tegument. Da sich ca. 90% aller SCC im Kopf-Hals-Bereich bilden, sind die Werte dennoch repräsentativ [71]. Chirurgisch exziierte SCC zeigen eine niedrigere LR-Rate als nicht-chirurgisch (z.B. durch Radiatio, Kryotherapie) behandelte SCC. Ebenfalls entscheidend ist die Lokalisation des SCC. Tumore (sowohl SCC als auch BCC) der sogenannten H-Zone des Gesichts (Augenlider und -winkel, Nasenrücken, Schläfe, Ohrmuschel) rezidivieren deutlich häufiger als Tumore außerhalb dieser Zone. Im hier untersuchten Patientenkollektiv findet sich mit 9% eine überdurchschnittlich hohe Rate an LR. Bis zum letzten Kontrolltermin hatten insgesamt 25,0% aller Patienten entweder bei uns oder schon vorher ein oder mehrere LR entwickelt. Diese Auffälligkeit ist vermutlich damit zu begründen, dass ein großer Teil der Patienten speziell zur Resektion von LR oder ausgeprägten, teilweise nicht in toto zu resezierenden Tumoren an die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie überwiesen wurden.

In der unmittelbaren Umgebung von SCC befinden sich sehr häufig präkanzerotische Läsionen. Bei dieser Analyse konnte kein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Präkanzerosen in der Nähe des Ersttumors und dem Auftreten von LR festgestellt werden.

Für einige Tumore gilt eine histologisch nachgewiesene Ulzeration als prognostisch ungünstig. Beim malignen Melanom beispielsweise konnte ein Zusammenhang zwischen Ulzeration, Metastasierungsrisiko und verringerter Überlebensrate nachgewiesen werden [72-74]. Für SCC finden sich hingegen keine Angaben in der Literatur, welche die Bedeutung von histologisch festgestellten Ulzerationen auf die Prognose beschreiben.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich jedoch ein statistisch hoch auffälliger Zusammenhang zwischen histologisch beschriebenen Ulzera des Ersttumors und der Entstehung von Lokalrezidiven ($p < 0,001$). Demnach rezidierten SCC mit Ulzerationen deutlich häufiger und schneller als SCC ohne Ulzera.

Einige Autoren sehen die Ursache von Ulzerationen in der Tumorgroße oder der Infiltration. Andere Autoren hingegen sehen keinen solchen Zusammenhang und beschreiben das häufige Auftreten von histologisch feststellbaren Ulzerationen insbesondere auch bei kleinen Tumoren, was unseren Beobachtungen entspricht [75, 76]. Ulzerationen bei SCC sollten daher, genau wie bei anderen Tumoren auch, als ein wichtiger histologischer Indikator für ein aggressiveres und schnelleres Tumorwachstum betrachtet werden.

Bereits bekannt ist, dass mit steigender Entdifferenzierung der Tumore sowohl die LR-Rate als auch die Metastasierungsrate stark zunimmt [11, 77-79]. Auch im hier untersuchten Patientenkollektiv ist die LR-Rate mit sinkender Differenzierung des Ersttumors angestiegen (Tab. 19). Die LR-Rate fiel hierbei für alle Gruppen höher als in der Literatur beschrieben aus: 7,1% bei den low-grade, 14,4% bei den intermediate-grade und 15,8% bei den high-grade Tumoren ($p = 0,031$). Die hohe Zahl an LR im Patientenkollektiv ist vermutlich damit zu begründen, dass das Kollektiv der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zum einen zumeist aus großen, schwer resektablen Tumoren und zum anderen häufig aus Patienten mit sonstigen allgemeinen Risikofaktoren (z.B. Immunsuppression) besteht.

Tab. 19: Verhältnis von Primärtumoren zu Lokalrezidiven in Bezug auf den Differenzierungsgrad:
Literatur und Patientenkollektiv [12, 25, 64-68]

Quelle	n	Low Grade	Intermediate Grade	High Grade
		LR / n (%)	LR / n (%)	LR / n (%)
Brantsch et al, 2008	715	9 / 460 (2,0%)		11 / 155 (7,1%)
Gonzalez et al, 2014	415	10 / 291 (3,4%)	3 / 95 (3,2%)	2 / 29 (6,9%)
Immerman et al, 1983	75	3 / 42 (7,1%)	7 / 26 (26,9%)	2 / 7 (28,6%)
Karia et al, 2014	1818	12 / 1204 (1,0%)	11 / 388 (2,8%)	24 / 226 (10,6%)
Friedman et al, 1985	50	1 / 15 (6,7%)	3 / 30 (10,0%)	4 / 5 (80,0%)
Krediet et al, 2015	55	2 / 26 (7,7%)	5 / 23 (21,7%)	0 / 6 (0,0%)
Vasconcelos et al, 2014	78	2 / 41 (4,9%)	2 / 27 (7,4%)	3 / 10 (30,0%)
Gesamt¹	2746	30 / 1619 (1,9%)	31 / 589 (5,3%)	46 / 438 (10,5%)
Patientenkollektiv	250	6 / 85 (7,1%)	21 / 146 (14,4%)	3 / 19 (15,8%)

¹ Bei der Gesamtberechnung wurden die Werte von Brantsch et al. für low und intermediate Grade Karzinome nicht berücksichtigt, da zwischen den beiden nicht differenziert werden konnte.

5.4. Zweitkarzinome

Angaben zum Rezidivverhalten der SCC schwanken in der Literatur. Sie werden mit ca. 50% [80], ca. 60% (nach 10 Jahren) [81] oder gar ca. 70% angegeben [82]. Für Patienten mit Zweitkarzinom in der Anamnese liegt die Wahrscheinlichkeit, weitere SCC zu entwickeln, sogar noch deutlich höher. Hier finden sich Angaben von über 90% in zehn Jahren [81].

In der vorliegenden Studie entwickelten 32 von 140 Erstkarzinompatienten (22,9%) mindestens ein weiteres SCC während der Nachbeobachtungszeit.

Statistisch hoch auffällig ist der Zusammenhang zwischen vorhandenen präkanzerösen Läsionen in der Nähe des Ersttumors und dem Auftreten von Zweitumoren ($p < 0,001$). Wurden in der Nähe des Ersttumors Präkanzerosen nachgewiesen, traten deutlich häufiger und schneller Zweitkarzinome auf.

Das Risiko für die Entartung einer Präkanzerose in ein SCC wird mit nur mit ca. 5-10% beziffert. Dennoch ist der aufgezeigte Zusammenhang kaum verwunderlich. Einerseits liegt die Begründung hierfür in einer allgemein hohen Risikoanamnese (v.a. chronische Sonnenexposition), andererseits unterstreichen die Ergebnisse den bereits in der Literatur beschriebenen Effekt der Feldkanzerisierung [59, 83-85].

Zwischen einer Ulzeration des Ersttumors und der Entstehung von Zweitumoren konnte kein statistisch auffälliger Zusammenhang gefunden werden ($p = 0,736$).

In der Literatur finden sich keine Angaben auf die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Grading des Ersttumors und der Entstehung von Zweitkarzinomen gibt. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich ein statistisch auffälliger Zusammenhang ($p = 0,035$). Ein höheres Grading des Ersttumors ging mit einer erhöhten Zahl sowie einer verkürzten Zeitdauer bis zu Entstehung von Zweitkarzinomen einher.

Ein erhöhtes Zweitkarzinomrisiko sowohl durch Präkanzerosen als auch ein hohes histologisches Grading des Ersttumors sprechen dafür, dass SCC mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf chronisch geschädigter Haut entstehen. Diese kann insbesondere bei hellhäutigen männlichen Patienten hohen Alters beobachtet werden [59, 83-85]. Bei Nichtbehandlung kann diese Feldkanzerisierung mit der Zeit zur Entstehung von multiplen invasiven SCC führen. Obwohl diese Tumore für sich normalerweise ein niedriges Risiko darstellen, ist die Therapie oft sehr schwierig aufgrund der eingeschränkten Mobilität, reduzierten Compliance und Multimorbidität der Patienten [57].

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, Faktoren zu ermitteln, welche bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Haut das Risiko für die Entstehung von weiteren derartigen Tumoren oder Rezidiven beeinflussen. Insgesamt wurden 232 Patienten mit 68 intraepithelialen Neoplasien, 90 nicht-invasiven und 363 invasiven dermalen Plattenepithelkarzinomen untersucht.

Statistisch auffällig viele Tumore entwickelten Plattenepithelkarzinom-Patienten, die anamnestisch bereits andere Hauttumoren (RR=1,66) oder eine bekannte Immunsuppression (RR=2,43) aufwiesen. Fortgeschrittenes Alter zeigt ein RR von 1,02 bezogen auf ein zusätzliches Lebensjahr. Männer mit einem Plattenepithelkarzinom entwickelten mehr additive Plattenepithelkarzinome als Frauen mit einem solchen Tumor (RR=1,30).

Bezüglich der Entwicklung von Lokalrezidiven zeigte sich ein Zusammenhang zu histologisch nachgewiesenen Ulzerationen des Ersttumors ($p=0,003$) und seiner Entdifferenzierung ($p=0,031$). Das Vorhandensein von präkanzerotischen Läsionen in der Nähe des Tumors wies keine Assoziationen auf.

Das Vorliegen von Präkanzerosen geht allerdings mit einer erhöhten Rate an Zweitkarzinomen einher ($p=0,001$). Auch eine höhere Entdifferenzierung geht häufiger mit der Entwicklung von Zweitkarzinomen einher ($p=0,035$). Ulzerationen zeigen diesbezüglich keinen Zusammenhang auf.

Daraus kann man die Empfehlung ableiten, dass Patienten mit ulzerierten Plattenepithelkarzinomen, höhergradigen Tumoren und präkanzerösen Läsionen in der Umgebung des Primärtumors ein engmaschigeres Recall erhalten sollten, damit Lokalrezidive und Zweitkarzinome zeitnah diagnostiziert und therapiert werden können.

7. Literaturverzeichnis

1. Caspritz, S., A. Ernst, and J. Folkerts, *Krebs in Deutschland 2011/12*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, Z.f. Krebsregisterdaten, Editor. 2015, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
2. Voos, D., *Nicht-melanozytärer Hautkrebs – Junge Menschen in Städten besonders häufig betroffen*. *Akt Dermatol*, 2015. **41**(01/02): p. 11-11.
3. Deady, S., L. Sharp, and H. Comber, *Increasing skin cancer incidence in young, affluent, urban populations: a challenge for prevention*. *British Journal of Dermatology*, 2014. **171**(2): p. 324-331.
4. Simonacci, F., et al., *Surgical therapy of cutaneous squamous cell carcinoma: our experience*. *Acta Biomed*, 2018. **89**(2): p. 242-248.
5. Leiter, U., T. Eigentler, and C. Garbe, *Epidemiology of skin cancer*. *Adv Exp Med Biol*, 2014. **810**: p. 120-40.
6. Apalla, Z., et al., *Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches*. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017. **7**(Suppl 1): p. 5-19.
7. Fritsch, P. and T. Schwarz, *Neoplasien (Tumoren) und tumorähnliche Läsionen der Haut*, in *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. 2018, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 713-871.
8. Frost, C., G. Williams, and A. Green, *High Incidence and Regression Rates of Solar Keratoses in a Queensland Community*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2000. **115**(2): p. 273-277.
9. Gordon, R., *Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors*. *Semin Oncol Nurs*, 2013. **29**(3): p. 160-9.
10. Mendez, B.M. and J.F. Thornton, *Current Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2018. **142**(3): p. 373e-387e.

11. Brinkman, J.N., et al., *The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-Up Study*. *Annals of Plastic Surgery*, 2015. **75**(3): p. 323-326.
12. Brantsch, K.D., et al., *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(8): p. 713-20.
13. Leiter, U. and C. Garbe, *Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight*. *Adv Exp Med Biol*, 2008. **624**: p. 89-103.
14. Tessari, G. and G. Girolomoni, *Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management*. *Dermatol Surg*, 2012. **38**(10): p. 1622-30.
15. Diepgen, T.L. and V. Mahler, *The epidemiology of skin cancer*. *Br J Dermatol*, 2002. **146 Suppl 61**: p. 1-6.
16. Rassner, 7 - *Erkrankungen der Kutis*, in *Dermatologie (9., durchgesehene und aktualisierte Auflage)*. 2009, Urban & Fischer: Munich. p. 39-268.
17. Yantsos, V.A., et al., *Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses*. *Semin Cutan Med Surg*, 1999. **18**(1): p. 3-14.
18. Cockerell, C.J., *Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis")*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000. **42**(1): p. S11-S17.
19. Kelloff, G.J. and C.C. Sigman, *Assessing intraepithelial neoplasia and drug safety in cancer-preventive drug development*. *Nat Rev Cancer*, 2007. **7**(7): p. 508-518.
20. Ramos-Ceballos, F.I., S.T. Ounpraseuth, and T.D. Horn, *Diagnostic concordance among dermatopathologists using a three-tiered keratinocytic intraepithelial neoplasia grading scheme*. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2008. **35**(4): p. 386-391.

21. Roewert-Huber, J., E. Stockfleth, and H. Kerl, *Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update*. Br J Dermatol, 2007. **157 Suppl 2**: p. 18-20.
22. Majores, M. and E. Bierhoff, *Aktinische Keratose, Morbus Bowen, Keratoakanthom und Plattenepithelkarzinom der Haut*. Der Pathologe, 2015. **36(1)**: p. 16-29.
23. Bork, K., W. Burgdorf, and N. Hoede, *Mundschleimhaut-und Lippenkrankheiten: Klinik, Diagnostik und Therapie; Atlas und Handbuch; mit 37 Tabellen*. 2008: Schattauer Verlag.
24. Rassner, 17 - *Erkrankungen der Lippen und der Mundschleimhaut*, in *Dermatologie (9., durchgesehene und aktualisierte Auflage)*. 2009, Urban & Fischer: Munich. p. 411-427.
25. Vasconcelos, L., et al., *Invasive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: clinical and histopathological characteristics, frequency of local recurrence and metastasis*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2014. **89**: p. 562-568.
26. Breuninger, H., *[Various aspects of the surgical therapy of cancer of the lower lip]*. Z Hautkr, 1987. **62(12)**: p. 937-8, 943-6.
27. Breuninger, H., B. Black, and G. Rassner, *Microstaging of squamous cell carcinomas*. Am J Clin Pathol, 1990. **94(5)**: p. 624-7.
28. Breuninger, H., et al., *Vergleich und Bewertung der aktuellen Staging-Systeme des Karzinoms der Haut*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2012. **10(8)**: p. 579-586.
29. Wolff, K., *S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"*. AWMF. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin Google Scholar, 2012.
30. Breuninger, H., et al., *Kurzleitlinie-Plattenepithelkarzinom der Haut Update 2012*. 2012.

31. Yanofsky, V.R., S.E. Mercer, and R.G. Phelps, *Histopathological Variants of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review*. Journal of Skin Cancer, 2011. **2011**: p. 13.
32. Cerroni, L., et al., *Histopathologie der Haut*. 2016: Springer-Verlag.
33. Wagner, G., et al., *TNM Klassifikation Maligner Tumoren. 6. Auflage*. 2005: Springer.
34. Wittekind, C. and H. Meyer, *TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage*. 2010, VCH, Weinheim.
35. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage*. 2016: John Wiley & Sons.
36. Migden, M.R., et al., *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(4): p. 341-351.
37. Stockfleth, E., *S1-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen*. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, publiziert bei AWMF online, aktueller Stand, 2011. **12**.
38. Criscione, V.D., et al., *Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial*. Cancer, 2009. **115**(11): p. 2523-30.
39. Green, A.C. and C. Olsen, *Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review*. British Journal of Dermatology, 2017.
40. Fitzpatrick, T.B., *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI*. Arch Dermatol, 1988. **124**(6): p. 869-71.
41. Fahrmeir, L., T. Kneib, and S. Lang, *Regressionsmodelle*. Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen, 2007.
42. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, *Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode*. Dtsch med Wochenschr, 2007. **132**(S 01): p. e36-e38.

43. Statistisches Bundesamt. (2019). *Lebenserwartung von Männern und Frauen bei der Geburt in Deutschland im Zeitraum der Jahre 1871 bis 2018 (in Jahren)*. Statista. Statista GmbH. Zugriff: 11. November 2019. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/185394/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-nach-geschlecht/>.
44. Roser, M., "Life Expectancy". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/life-expectancy>' [Online Resource]. 2019.
45. Blum, A., et al., *Hautkrebsscreening in Deutschland*. Der Hautarzt, 2015. **66**(7): p. 533-539.
46. Arasu, A., N. Meah, and R. Sinclair, *Skin checks in primary care*. Australian Journal for General Practitioners, 2019. **48**: p. 614-619.
47. Stang, A., C. Stegmaier, and K.H. Jockel, *Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany, 1995-1999*. Br J Cancer, 0000. **89**(7): p. 1205-1208.
48. Magnus, K., *The nordic profile of skin cancer incidence. A comparative epidemiological study of the three main types of skin cancer*. International Journal of Cancer, 1991. **47**(1): p. 12-19.
49. Vries, E.D., et al., *Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015*. British Journal of Dermatology, 2005. **152**(3): p. 481-488.
50. Marcil, I. and R.S. Stern, *Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: A critical review of the literature and meta-analysis*. Archives of Dermatology, 2000. **136**(12): p. 1524-1530.
51. Czarnecki, D., et al., *A 10-Year Prospective Study of Patients with Skin Cancer*. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2002. **6**(5): p. 427-429.
52. Ridky, T.W., *Nonmelanoma skin cancer*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **57**(3): p. 484-501.

53. Glover, M.T., et al., *Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients*. *The Lancet*, 1997. **349**(9049): p. 398.
54. Ulrich, C., et al., *Comparative Epidemiology and Pathogenic Factors for Nonmelanoma Skin Cancer in Organ Transplant Patients*. *Dermatologic Surgery*, 2004. **30**(4p2): p. 622-627.
55. Traianou, A., et al., *Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case–control study*. *British Journal of Dermatology*, 2012. **167**(s2): p. 36-42.
56. Orazio, J., et al., *UV Radiation and the Skin*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013. **14**(6): p. 12222.
57. Kyrgidis, A., et al., *Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: Risk factors of overall and recurrence-free survival*. *European Journal of Cancer*, 2010. **46**(9): p. 1563-1572.
58. Jenkins, G., et al., *Anatomical restrictions in the surgical excision of scalp squamous cell carcinomas: does this affect local recurrence and regional nodal metastases?* *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014. **43**(2): p. 142-146.
59. Alam, M. and D. Ratner, *Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 2001. **344**(13): p. 975-983.
60. Naldi, L., et al., *Study Design and Preliminary Results from the Pilot Phase of the PraKtis Study: Self-Reported Diagnoses of Selected Skin Diseases in a Representative Sample of the Italian Population*. *Dermatology*, 2004. **208**(1): p. 38-42.
61. Memon, A.A., et al., *Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population*. *British Journal of Dermatology*, 2000. **142**(6): p. 1154-1159.
62. Schäfer, T., et al., *The Epidemiology of Nevi and Signs of Skin Aging in the Adult General Population: Results of the KORA-Survey 2000*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2006. **126**(7): p. 1490-1496.

63. Arends, J., *Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie; 167 Tabellen*. 2010: Georg Thieme Verlag.
64. Immerman, S.C., et al., *Recurrent squamous cell carcinoma of the skin*. *Cancer*, 1983. **51**(8): p. 1537-1540.
65. Friedman, H.I., P.H. Cooper, and H.J. Wanebo, *Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities*. *Cancer*, 1985. **56**(5): p. 1099-1105.
66. Gonzalez, A., et al., *Prognostic factors for local recurrence and lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with Mohs surgery*. In: *Abstracts of the XV World Congress on Cancers of the Skin, 3-6 September 2014. Edinburgh, Scotland*. *British Journal of Dermatology*, 2014. **171**(s4): p. 59-60.
67. Karia, P.S., et al., *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*, 2014. **32**(4): p. 327-334.
68. Krediet, J.T., et al., *Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma*. *British Journal of Dermatology*, 2015. **172**(4): p. 1029-1036.
69. Breuninger, H., et al., *Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer*. *Cancer*, 1997. **79**(5): p. 915-9.
70. Chren, M.-M., et al., *Tumor Recurrence 5 Years after Treatment of Cutaneous Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013. **133**(5): p. 1188-1196.
71. Leibovitch, I., et al., *Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005. **53**(2): p. 253-260.

72. Ettl, T., et al., *Value of anatomic site, histology and clinicopathological parameters for prediction of lymph node metastasis and overall survival in head and neck melanomas*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2014. **42**(5): p. e252-e258.
73. Munsch, C., et al., *Breslow Thickness, Clark Index and Ulceration Are Associated with Sentinel Lymph Node Metastasis in Melanoma Patients: A Cohort Analysis of 612 Patients*. Dermatology, 2014. **229**(3): p. 183-189.
74. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3 - Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1*. 2018.
75. Kricger, A., et al., *Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma growth rates and determinants of size in community patients*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **70**(3): p. 456-464.
76. Smoller, B.R., *Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants*. Modern Pathology, 2006. **19**(2): p. S88-S92.
77. Obermeier, K., et al., *Risk factors for lymph node metastases of facial cutaneous squamous cell carcinoma*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2017. **45**(8): p. 1138-1142.
78. Thompson, A.K., et al., *Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: A systematic review and meta-analysis*. JAMA Dermatology, 2016. **152**(4): p. 419-428.
79. Rowe, D.E., R.J. Carroll, and C.L. Day, *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, 1992. **26**(6): p. 976-990.
80. Beckmann, I.-A. and S. Ludwig, *Die blauen Ratgeber Hautkrebs Antworten. Hilfen. Perspektiven*. 2016, Stiftung Deutsche Krebshilfe: Bonn.

81. Wehner, M.R., et al., *Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma*. JAMA Dermatol, 2015. **151**(4): p. 382-8.
82. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, 2014*. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e. V. (DKH).
83. Christensen, S.R., *Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas*. F1000Res, 2018. **7**.
84. Fernandez Figueras, M.T., *From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2017. **31**(S2): p. 5-7.
85. Torezan, L.A.R. and C. Festa-Neto, *Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2013. **88**: p. 775-786.

8. Danksagung

Aus Datenschutzgründen ist dieser Teil in der elektronischen Version nicht verfügbar.

9. Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen ist dieser Teil in der elektronischen Version nicht verfügbar.