

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Analyse zum Outcome spinozellulärer Karzinome unter
Berücksichtigung tumorspezifischer Kriterien

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

Vorgelegt von

Sepideh Asadi
aus Mashhad

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 27.05.2025

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Lokalrezidive	5
2.2 Immunsuppression	5
2.3 Klinische und histopathologische Einteilung	7
2.3.1 Klassifikation der Tumordicke nach Brantsch	7
2.3.2 Tumorstaging	7
2.3.3 Stadieneinteilung	10
2.3.4 Grading	11
2.3.5 R-Klassifikation	11
2.3.6 Histologische Einteilung	11
2.4 Diagnostik	12
2.4.1 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	12
2.5 Therapie	16
2.5.1 Operation	16
2.5.2 Systemtherapie	17
2.5.3 Lokalthherapie	18
2.6 Nachsorge	19
2.7 Prognose	20

3 Patientengut und Methode	21
4 Ergebnisse	24
4.1 Patientenübersicht.....	24
4.2 Vergleich der Patientenkollektive (Immunsupprimiert vs. Immunkompetent)	35
4.3 Vergleich der Patientenkollektive (mit und ohne Sentinel-Lymphknoten- Biopsie).....	44
4.4 Vergleich der Patientenkollektive (metastasiert vs. nicht metastasiert).....	51
5 Diskussion	56
5.1 Immunsupprimiert vs. Immunkompetent.....	66
5.2 Gruppen mit einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vs. ohne.....	71
5.3 Mit und ohne Metastasen	75
5.4 Einschränkungen	77
6 Zusammenfassung.....	78
7 Literaturverzeichnis	81
8 Danksagung	98
9 Lebenslauf.....	99

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome = erworbenes Immunschwächesyndrom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CI	Confidence Interval = Konfidenzintervall
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CR	Complete Response = Vollständiges Ansprechen
cSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma = Plattenepithelkarzinom der Haut
CT	Computertomographie
DNA	Deoxyribonucleic Acid = Desoxyribonukleinsäure
ECT	Elektrochemotherapie
G	Grading
HIV	Human Immunodeficiency Virus = Humane Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papillomviren
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IKP	Immunkompetente Patienten
	IMBEI Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
ISP	Immunsupprimierte Patienten
Kum. Überleben	kumulatives Überleben
LAD	Lymphadenektomie
MKC	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
NMSC	Non-melanoma Skin Cancer = Nicht-melanozytärer Hautkrebs
N	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NPV	Negative Predictive Value = Negativer prädiktiver Wert

OR	Objective Response = Gesamtansprechen
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Partial Response = Partielles Ansprechen
R-Status	Residualtumor-Status
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SLN	Sentinel lymph node = Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy = Sentinel-Lymphknoten- Biopsie
SOP	Standard Operating Procedure
SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography
TNM	Tumor (T), Nodes (N), Metastasen (M)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UV	Ultraviolettes Licht
vs.	versus
WLE	Weite lokale Exzision

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Plattenepithelkarzinom	2
Abbildung 2: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	13
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung	24
Abbildung 4: Alter bei der Erstdiagnose	24
Abbildung 5: Lokalisation an UV-exponierten Hautstellen	25
Abbildung 6: Verteilung der Tumorlokalisation.....	25
Abbildung 7: Lokalisation von Kopf-Hals-Tumoren	26
Abbildung 8: Metastasierung.....	26
Abbildung 9: Metastasierung in Bezug auf UV-exponierte Lokalisation.....	27
Abbildung 10: Metastasierungsrate in Bezug auf Lokalisation.....	27
Abbildung 11: Lokalisation der Metastase	28
Abbildung 12: Auftreten von Lokalrezidiven in Bezug auf Lokalisation	29
Abbildung 13: Überleben in Bezug auf Lokalisation.....	29
Abbildung 14: Tumordicke in Bezug auf Lokalisation an UV-exponierten Hautstellen	30
Abbildung 15: Tumordicke in Bezug auf Lokalisation der cSCC	31
Abbildung 16: Metastasierung in Bezug auf Tumordicke	31
Abbildung 17: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf Tumordicke	32
Abbildung 18: Gesamtüberleben.....	34
Abbildung 19: Nachbeobachtungszeit.....	34
Abbildung 20: Gründe für Immunsuppression.....	35
Abbildung 21: Geschlechtsverteilung in Bezug auf Immunstatus	36
Abbildung 22: Lokalisation an UV-exponierten Hautstellen in Bezug auf Immunstatus	36
Abbildung 23: Tumorlokalisation in Bezug auf Immunstatus	37

Abbildung 24: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf Immunstatus	38
Abbildung 25: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf Transplantation	39
Abbildung 26: Zusammenhang zwischen dem Auftreten weiterer Tumorerkrankungen und dem Immunstatus	39
Abbildung 27: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mehrfachtumoren und dem Immunstatus	40
Abbildung 28: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven und dem Immunstatus	41
Abbildung 29: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Metastasen und dem Immunstatus	41
Abbildung 30: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativer Wundinfektion und dem Immunstatus.....	42
Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Tumordicke und Immunstatus	43
Abbildung 32: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf Immunstatus	43
Abbildung 33: Nachbeobachtungszeit in Bezug auf Immunstatus	44
Abbildung 34: Altersverteilung in Bezug auf SLNB	45
Abbildung 35: Geschlechtsverteilung in Bezug auf SLNB	45
Abbildung 36: Tumorlokalisation in Bezug auf SLNB.....	46
Abbildung 37: Lokalrezidiv in Bezug auf SLNB.....	46
Abbildung 38: Metastasierung in Bezug auf SLNB	47
Abbildung 39: LAD in Bezug auf SLNB.....	47
Abbildung 40: Auftreten von postoperativer Wundinfektion in Bezug auf SLNB.....	48
Abbildung 41: Vergleich der Tumordicke in Bezug auf SLNB.....	49
Abbildung 42: Nachbeobachtungszeit in Bezug auf SLNB	50
Abbildung 43: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf SLNB	50
Abbildung 44: Geschlechtsverteilung in Bezug auf Metastasierung	51

Abbildung 45: Tumordicke in Bezug auf Metastasierung	52
Abbildung 46: Verteilung der Tumorlokalisation in Bezug auf Metastasierung	53
Abbildung 47: UV-exponierte Lokalisation in Bezug auf Metastasierung	54
Abbildung 48: Auftreten von Metastasen in Bezug auf Immunstatus	54
Abbildung 49: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf Metastasierung	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Kategorie (62)	8
Tabelle 2: N-Kategorie (62).....	8
Tabelle 3: M-Kategorie (62)	8
Tabelle 4: T-Kategorie (62)	9
Tabelle 5: N-Kategorie (klinisch) (62).....	9
Tabelle 6: N-Kategorie (pathologisch) (62)	10
Tabelle 7: M-Kategorie (62)	10
Tabelle 8: Stadieneinteilung (62)	10
Tabelle 9: Grading (63)	11
Tabelle 10: R-Klassifikation (63, 64)	11
Tabelle 11: Lokalisation von Primärtumor und Lokalrezidiv	28
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen der Lokalisierung und der Tumordicke	31
Tabelle 13: Anzahl der notwendigen Nachexzisionen	32
Tabelle 14: Zusammensetzung der Systemtherapeutika	33
Tabelle 15: Tumorlokalisation in Bezug auf den Immunstatus.....	37
Tabelle 16: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf den Immunstatus	38
Tabelle 17: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf Transplantation	38
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen dem Auftreten weiterer Tumorerkrankungen und dem Immunstatus	39
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mehrfachtumoren und dem Immunstatus	40
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen der Art der Lymphknotenentfernung und dem Immunstatus	40
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Therapieart und Immunstatus.....	42

Tabelle 22: Tumordicke in Bezug auf den Immunstatus	43
Tabelle 23: Alter bei der Erstdiagnose in Bezug auf SLNB.....	44
Tabelle 24: LAD in Bezug auf SLNB	48
Tabelle 25: Tumordicke in Bezug auf SLNB	49
Tabelle 26: Alter bei der Erstdiagnose in Bezug auf Metastasierung	51
Tabelle 27: Tumordicke in Bezug auf Metastasierung	52
Tabelle 28: Verteilung der Tumorlokalisation in Bezug auf Metastasierung	53
Tabelle 29: Literaturvergleich in Bezug auf Lokalrezidive.....	61
Tabelle 30: Literaturvergleich in Bezug auf die Rate der Lokalrezidive und Metastasen innerhalb von 2 Jahren.....	62
Tabelle 31: Literaturvergleich in Bezug auf die Rate unvollständiger Exzisionen.....	64
Tabelle 32: Literaturvergleich in Bezug auf die Assoziation zwischen Alter und Immunstatus	67
Tabelle 33: Literaturvergleich in Bezug auf die Assoziation zwischen der Inzidenz von Mehrfachtumoren und dem Immunstatus	68
Tabelle 34: Literaturvergleich in Bezug auf Unterschiede zwischen SLNB+ und SLNB-	74
Tabelle 35: Literaturvergleich in Bezug auf Unterschiede in der Tumordicke und den Überlebensraten bei Patienten mit und ohne Metastasen	76

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Das kutane Plattenepithelkarzinom (cSCC) ist ein häufiger Hautkrebs, der durch eine bösartige Vermehrung von verhornenden/keratinisierenden Zellen der Epidermis oder ihrer Anhängsel gekennzeichnet ist (1). Das cSCC ist der zweithäufigste Hautkrebs und gehört zu den nicht melanozytären Hauttumoren (2). Es stellt 20 % aller malignen Hauttumoren dar (3). Die Inzidenz steigt in Deutschland rapide an und wird sich bis 2030 voraussichtlich verdoppeln (4). Männer sind häufiger betroffen (5), wobei der Anstieg der Inzidenz bei Frauen stärker ausfällt (6).

CSCC sind in den meisten Fällen durch eine Vielzahl von Behandlungen gut zu heilen, dennoch zeigt ein geringer Anteil ein aggressives Verhalten. In der Studie von Schmults et al. trat bei 4,6 % der Patienten ein Lokalrezidiv auf, 3,7 % der Patienten entwickelten Metastasen und der krankheitsspezifische Tod lag bei 2,1 % (7).

Trotz bestehender aktueller S3-Leitlinie mit zahlreichen Therapieempfehlungen und Standards gibt es immer wieder teilweise kontroverse Diskussionen in der Diagnostik und der Therapie. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, über einen Zeitraum von 10 Jahren (2010 – 2020) Patienten mit einem cSCC aus der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz retrospektiv zu analysieren, um Real-World Langzeitdaten außerhalb von Studien zu erhalten. Diese Datenerfassung soll der Überprüfung aktueller Leitlinien, der klinikinternen Standard Operating Procedures (SOPs) und dem Vergleich mit der aktuellen Literatur dienen. Dazu wurden alle Patienten, die an einem cSCC mit einer Tumordicke von größer oder gleich 3 mm litten, erfasst. Parameter wie ätiologische Risikofaktoren (UV-Exposition) und andere klinischen Risikofaktoren (Tumordicke, Immunsuppression, Lokalisation, R-Status etc.), sowie das Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven über einen max. 10-jährigen Behandlungsverlauf werden untersucht. Die Daten zu den durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (wie Schildwächterlymphknotenbiopsie (SLNB), Lymphadenektomie (LAD), Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie, Elektrochemotherapie (ECT)), die der Datenerhebung unterliegen, wurden im internationalen Vergleich einer kritischen Analyse unterzogen.

2 Literaturdiskussion

Das cSCC ist ein maligner Tumor, der sich aus der Entartung und unkontrollierten Proliferation atypischer Keratinozyten entwickelt. Er entsteht in der Epidermis und kann histologisch eine Invasion in tiefere Hautschichten aufweisen (8) (siehe Abbildung 1). Bei der invasiven Form kann die lokale Zerstörung auch das Weichgewebe, den Knorpel und den Knochen involvieren (9).

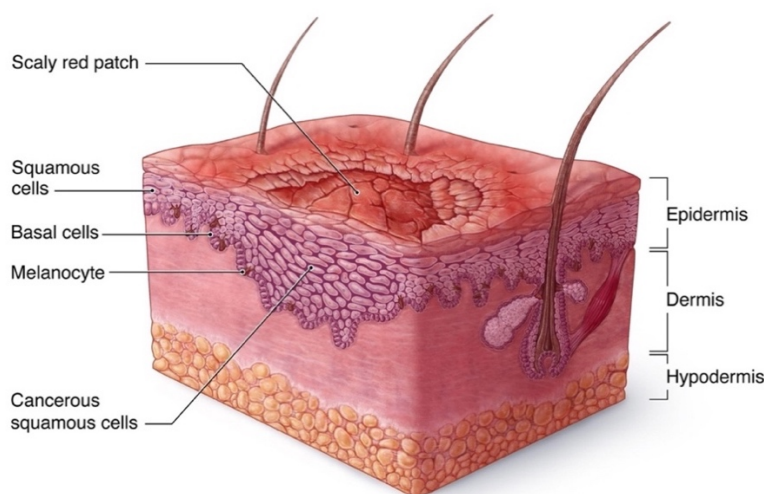


Abbildung 1: Plattenepithelkarzinom

Quelle: Science History Images / Alamy Stock Photo (10)

Das cSCC präsentiert sich zunächst als schmerzlose plaqueartige oder verruköse Tumorerläsion, die langsam wächst, nekrotisch zerfallen und sich schlussendlich auch infizieren kann (11).

Die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen steigt in Deutschland an und nimmt mit dem Alter stark zu (12). Die altersstandardisierte Inzidenz war in Nordrhein-Westfalen im Jahr 2015 bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen (54 vs. 26 pro 100.000 Personenjahre) und die Inzidenzraten stiegen zwischen 2007 und 2012 bei beiden Geschlechtern an (bei Männern um 7,9 % und bei Frauen um 9,8 %) (12). In den Niederlanden stiegen die altersstandardisierten Inzidenzraten zwischen 1989 und 2008 bei Männern um das 1,5-Fache und bei Frauen um das 3-fache (13).

Das cSCC tritt am häufigsten bei älteren Patienten an sonnenexponierten Stellen und bei Menschen mit aktinischen Hautschäden auf (14). Das Risiko, an einem cSCC zu erkranken, hängt von der zeitlichen Akkumulation der ultravioletten Strahlung ab (15). Ein positiver Zusammenhang zwischen beruflicher UV-Exposition und dem cSCC-Risiko wurde nachgewiesen (16). Die UV-Strahlung induziert Keratinozyten-DNA-Schäden und führt häufig zur Entwicklung von aktinischen Keratosen als Vorläuferläsionen, die wiederum zur Entwicklung von cSCC führen können. Der Übergang der aktinischen Keratosen als Präkursor zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom wird bei 5–10 % der Patienten beobachtet (17). Patienten mit einem cSCC in situ haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, ein invasives cSCC zu entwickeln (18). Bei cSCC in situ oder dem Morbus Bowen proliferieren die atypischen Plattenepithelzellen durch die gesamte Dicke der Epidermis. Der Tumor ist jedoch auf die Epidermis beschränkt und dringt nicht in die Dermis ein (19). Eine Studie von Tokez et al. zeigte im ersten Jahr nach der Diagnose eines cSCC in situ ein 16-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven cSCC im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (18).

Das cSCC kann aus einer Präkanzerose entstehen, kann aber auch auf chronisch entzündeter oder auf normaler Haut spontan auftreten (20). Neben einer chronischen UV-Exposition gehören ionisierende Strahlung (21), eine genetische Disposition, chemische Kanzerogene wie Teer und Arsen, eine chronische Immunsuppression (z. B. nach Organtransplantation), Autoimmunerkrankungen (z. B. Psoriasis) oder andere Tumore und deren Therapie (z. B. Lymphome), chronische degenerativ-entzündliche Hautkrankheiten, Folgen einer Radiatio (22), helle Haut und Humane Papillomviren (HPV) sowie Gefahr einer Entwicklung von Narbenkarzinomen, zu den potentiellen Risikofaktoren (20, 23-25).

Beta-HPV-Typen verursachen in der Regel asymptomatische Infektionen an der Haut (26), sie können aber in der Karzinogenese von cSCC besonders beim Vorhandensein von Kofaktoren wie UV-Strahlung, Immunsuppression etc. eine Rolle spielen (27, 28).

Albinismus, Xeroderma pigmentosum, Muir-Torre-Syndrom und die hereditäre Epidermolysis bullosa sind genetische Syndrome, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines cSCC assoziiert sind (20).

CSCCs haben ein infiltrierendes zerstörerisches Wachstum und können zu einem geringen Prozentsatz metastasieren. In einer Studie von Brantsch et al. mit 615 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten, entwickelten 4 % der Patienten Metastasen und 3 % Lokalrezidive (15). Patienten mit Hochrisiko-cSCC weisen dagegen eine höhere Metastasierungsrate auf. In der Studie von Samsanavicius et al. mit 88 Patienten lag die Rate der Mikrometastasen in der Hochrisikogruppe bei 6,5 % (29).

Zu den Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung einhergehen, gehören ein horizontaler Tumordurchmesser von mehr als 2 cm, eine Tiefe von mehr als 6 mm, eine schlechte histologische Differenzierung, Immunsuppression, Lokalisationen wie Ohr oder Lippe, Invasion über das subkutane Fett hinaus und eine perineurale Invasion (30). Hinzu kommt bei einer perineuraler Invasion das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung mit 35 % und einer Fernmetastasierung mit 15 % (31).

Das Auftreten einer Ulzeration ist mit einer schlechteren Heilung und einer höheren Aggressivität des Tumors verbunden (32). In der Studie von Farah et al. mit 230 Patienten war die Ulzeration mit dem Risiko einer Knotenmetastasierung verbunden (33). Jansen et al. konnte in ihrer Studie mit 114 Hochrisiko-cSCC-Patienten eine Assoziation zwischen Ulzeration und zukünftigen Fernmetastasen feststellen (34).

Das Risiko, weitere cSCCs zu entwickeln, ist bei Patienten mit einem anamnestisch bereits behandelten Tumor zudem signifikant größer (35). In einer Meta-Analyse hatten Patienten mit einem keratinozytären Tumor in der Vorgeschichte mindestens eine 10-fache höherer Inzidenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Es besteht auch eine starke Assoziation zwischen der Anzahl früherer Hauttumore und der Entwicklung weiterer Hauttumoren (36). Mehrfachtumore, aggressive Subtypen und das männliche Geschlecht sind ebenfalls signifikante prognostische Faktoren für die Entwicklung weiterer keratinozytäre Tumore (37).

2.1 Lokalrezidive

Ein lokales Rezidiv ist als Tumor mit vergleichbarer Histologie definiert, der nach der Behandlung an die chirurgische Narbe angrenzt und im Bereich des zuvor behandelten Tumors auftritt (38). Das Vorhandensein von rezidivierenden Läsionen ist mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verbunden (39, 40).

In einer Metaanalyse von 36 Studien bei Thompson et al. führten folgende Faktoren zu einem statistisch signifikant erhöhten Rezidivrisiko: Breslow-Dicke von mehr als 2 mm (1 Studie), Invasion über das subkutane Fett hinaus (3 Studien), Breslow-Dicke von mehr als 6 mm (1 Studie), Vorhandensein von PNI (6 Studien), Durchmesser über 20 mm (5 Studien), Lage an der Schläfe (1 Studie) und schlechte Differenzierung (11 Studien) (41). Hinzu kommt bei desmoplastischen cSCC ein 10-mal höheres Risiko für die Entwicklung von Lokalrezidiven (42).

2.2 Immunsuppression

Eine Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten ist bei Organtransplantationen und Autoimmunkrankheiten wie AIDS und Neurodermitis sowie bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Krebserkrankungen wie Leukämien oder Lymphomen indiziert.

Therapeutische Maßnahmen wie systemische Immunsuppressiva, photodynamische Therapie und neuere Medikamente wie Biologika können ebenfalls eine Immunsuppression auslösen (43).

Das cSCC ist die häufigste Krebsart bei Patienten mit Organtransplantationen (44). Die UV-Exposition (45), das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, der helle Hauttyp sowie die Art und Dauer der immunsuppressiven Behandlung könnten bei der Entwicklung von Hautneoplasmen eine Rolle spielen (46). Eine Infektion mit HPV, gestörte Immunüberwachung und genetische Veränderungen gehören ebenfalls zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Hauttumoren (47).

Das Risiko für die Entwicklung von cSCC steigt proportional zum Umfang der erforderlichen immunsuppressiven Therapie (48). Das Risiko ist bei Herztransplantationen am größten, gefolgt von (in absteigender Reihenfolge) Lungen-, Nieren- und Lebertransplantationen (49).

Immunsupprimierte Patienten haben außerdem eine höhere Inzidenz von mehrfachen Tumoren (44). Organtransplantierte mit einem cSCC in der Vorgeschichte haben ein deutlich höheres Risiko ein weiteres cSCC zu entwickeln (35, 43) und Patienten mit mehreren Tumoren haben ein höheres Risiko für ein Lokalrezidiv als Patienten mit einem einzigen cSCC (50). Eine Studie von Rashtak et al. zeigte, dass die Inzidenz ein zweites cSCC zu entwickeln bei Lungentransplantatempfängern vier Jahre nach dem ersten cSCC bei 85 % lag (51). In einer weiteren Analyse von Euvrard et al. hatten 100 % der Herztransplantatempfänger und 88 % der Nierentransplantatempfänger innerhalb von fünf Jahren nach ihrem ersten cSCC weitere Hauttumore entwickelt (52).

Eine Immunsuppression kann mit einem aggressiveren Verhalten von Krebszellen, einem höheren Risiko einer Metastasierung (53), einem Rezidiv (54) und einer verkürzten Überlebenszeit (55) einhergehen. Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression ist die Prognose in der Regel schlechter als bei der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere bei HIV-infizierten Patienten kann sich bereits in jungen Jahren ein aggressives cSCC entwickeln, welches schnell wächst und ein hohes Potenzial für Metastasen und Lokalrezidive aufweist (56).

In einer Studie mit 68 Organtransplantatempfängern lag das krankheitsspezifische 3-Jahres-Überleben bei 56 %, Patienten mit Fern- oder Systemmetastasen hatten zudem ein deutlich schlechteres krankheitsspezifisches Überleben als Patienten mit Transit- oder Regionalmetastasen (57).

Eine rasche Diagnose und eine sorgfältige Nachsorge durch spezialisierte Dermatologen sowie präventive Maßnahmen wie die Verwendung von Sonnenschutzmitteln, Selbstuntersuchungen und individuell angepasste immunsuppressive Medikation können dazu beitragen, die Sterblichkeit bei immunsupprimierten Patienten zu verringern (46). Insbesondere Hochrisikopatienten nach Organtransplantationen können von einer sonnenschützenden Verhaltensweise

und der Verabreichung von topischen Retinoiden profitieren (44, 58, 59). Bei Patienten mit katastrophaler kutaner Karzinogenese, die durch das Auftreten von mindestens 10 verschiedenen nicht-melanotischen Hauttumoren (NMSC) innerhalb eines Kalenderjahres bei Organtransplantatempfängern gekennzeichnet ist, sollte eine Reduktion der Immunsuppression und die Gabe von systemischen Retinoiden erwogen werden (44). Eine frühzeitige Minimierung der Immunsuppression und der Sonnenlichtexposition ist tendenziell mit einer reduzierten Rate von cSCC verbunden (52). Eine weniger intensive Immunsuppression kann die Inzidenz von malignen Erkrankungen bei Patienten mit langfristiger Immunsuppression verringern (60). Es scheint jedoch, dass eine Verringerung der Immunsuppression nach einer Metastasierung keinen Vorteil bringt (61).

2.3 Klinische und histopathologische Einteilung

2.3.1 Klassifikation der Tumordicke nach Brantsch

Die histologische Tumordicke ist der stärkste Risikofaktor für die Metastasierung und das Lokalrezidiv (15, 41). Brantsch et al. haben cSCCs anhand der Tumordicke in 3 Risikogruppen (low-risk, middle-risk und high-Risk) eingeteilt. Die low-risk Gruppe umfasst Tumore mit einer Dicke von 2 mm oder weniger und hat kaum ein Risiko einer Metastasierung. Die middle-risk Gruppe umfasst Tumore mit einer Dicke von 2 bis 6 mm und weist eine Metastasierungsrate von etwa 4 % auf. Die high-risk Gruppe umfasst Tumore mit einer Dicke von 6 mm und mehr, bei denen die Metastasierungsrate bei 16 % liegt (15).

2.3.2 Tumorstaging

Zur besseren Beurteilung der Malignität der Plattenepithelkarzinome und der geeigneten Therapieplanung werden die TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1-7) und das Grading (siehe Tabelle 9) verwendet. Seit 2017 werden Plattenepithelkarzinome nach der 8. Auflage der TNM-Klassifikation eingestuft, dabei werden die cSCC im Kopf-Hals-Bereich von den Tumoren am Körperstamm, an den Extremitäten, an Schulter, Hüfte und Skrotum differenziert.

TNM-Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms

Die TNM-Klassifikation des cSCC für die Lippenhaut (ohne Lippenrot), den Körperstamm, die oberen Extremitäten und die Schultern, die unteren Extremitäten und die Hüfte sowie das Skrotum (8. Auflage 2017) (siehe Tabelle 1-3) (62)

Tabelle 1: T-Kategorie (62)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion*
T4a	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/Knochenmarksinvasion
T4b	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum

*"tiefe Invasion" ist definiert als Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder > 6 mm (gemessen vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors).

Eine perineurale Invasion als Kriterium für T3 ist definiert als klinische oder radiologische Beteiligung benannter Nerven ohne Beteiligung der Foramina oder der Schädelbasis.

Im Falle multipler simultaner Tumoren wird der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert und die Anzahl abgrenzbarer Tumoren in Klammern angegeben, z. B. T2(5).

Tabelle 2: N-Kategorie (62)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
NO	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tabelle 3: M-Kategorie (62)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs nach AJCC/UICC (8. Auflage, 2017) (siehe Tabelle 4-7) (62)

Tabelle 4: T-Kategorie (62)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion*
T4a	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/ Knochenmarksinvasion
T4b	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum

*"tiefe Invasion" ist definiert als Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder > 6 mm (gemessen vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors). Eine perineurale Invasion als Kriterium für T3 ist definiert als klinische oder radiologische Beteiligung benannter Nerven ohne Beteiligung der Foramina oder der Schädelbasis.

Tabelle 5: N-Kategorie (klinisch) (62)

NO	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch in extranodaler Ausbreitung*

*Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen.

Tabelle 6: N-Kategorie (pathologisch) (62)

pNO	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit extranodaler Ausbreitung oder mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 3 cm in größter Ausdehnung, mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Tabelle 7: M-Kategorie (62)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

2.3.3 Stadieneinteilung

Das Stadium gibt den Schweregrad eines Tumors an und wird mit Hilfe der TNM-Klassifikation bestimmt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Stadieneinteilung (62)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

2.3.4 Grading

Das Grading gibt an, wie stark sich eine Tumorzelle von gesundem Gewebe unterscheidet und beschreibt damit die Aggressivität des Tumors (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Grading (63)

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

2.3.5 R-Klassifikation

R-Klassifikation beschreibt der Tumorstatus nach der Behandlung (64) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: R-Klassifikation (63, 64)

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

2.3.6 Histologische Einteilung

histomorphologisch werden folgende Varianten des Plattenepithelkarzinoms unterschieden (62):

Adenosquamöses cSCC

Akantholytisches cSCC (adenoides oder pseudoglanduläres)

Bowen-Karzinom/ bowenoid differenziertes cSCC

Desmoplastisches cSCC

Keratoakanthom-artiges cSCC/ Keratoakanthom

Lymphoepitheliom-artiges cSCC

Pseudovaskuläres cSCC (pseudoangiosarkomatöses, pseudoangiomatöses)

Spindelzelliges cSCC (sarkomatoides)

Verruköses cSCC (Epithelioma cuniculatum)

2.4 Diagnostik

Der Goldstandard für die Diagnose von Plattenepithelkarzinomen ist die Biopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung (65). Der histologische Bericht beinhaltet Angaben zum histopathologischen Subtyp, Differenzierungsgrad, Tumortiefe, Ausmaß der dermalen Invasion nach Clark, das Vorhandensein einer perineuralen, vaskulären oder lymphatischen Invasion und Tumorlokalisation.

Als nicht-invasive Diagnosemethode können die Dermatoskopie in der Frühdiagnose des cSCCs und/oder Techniken wie die konfokale Reflexionsmikroskopie, die optische Kohärenztomographie oder die Hochfrequenz-Ultraschalluntersuchung als diagnostisches Hilfsmittel zur Beurteilung der Tumorgröße vor einer Operation angewendet werden (65).

Patienten, bei denen keine Bildgebung durchgeführt wurde, haben ein höheres Risiko Knotenmetastasen und Lokalrezidive zu entwickeln bzw. daran zu sterben (66). Bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie (PET)/CT können zur Bewertung bei Patienten mit mehreren Hochrisikomerkmale ohne bekannte Metastasen oder zur Überwachung bei bestätigten Metastasen zum Einsatz kommen (67).

Bei Patienten mit tastbarer Lymphadenopathie kann eine ultraschallgeführte Feinnadelaspiration oder eine Biopsie zur Bestätigung der befallenen Lymphknoten angewendet werden (66).

2.4.1 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Das Plattenepithelkarzinom metastasiert primär in den regionären Lymphknoten und die Metastasen treten im Allgemeinen in den ersten 2 Jahren nach der Erstdiagnose auf (68, 69).

Sentinel-Lymphknoten (SLN) sind definiert als ein oder mehrere Lymphknoten, die primär von metastasierenden Krebszellen eines Primärtumors erreicht werden (70). Eine Metastasierung in regionale Lymphknoten erhöht sowohl das Rezidivrisiko als auch die Mortalität (23). Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt von mehr als 90 % auf etwa 30 %, wenn Lymphknotenmetastasen auftreten (1).

Laut der 2022 aktualisierten S3-Leitlinie werden Faktoren wie vertikale Tumordicke (> 6 mm), histologische Differenzierung (> Grad 3), horizontaler Tumordurchmesser (≥ 2 cm), Lokalisation (Unterlippe, Ohr), Desmoplasie, perineurales Wachstum, Immunsuppression (iatrogen oder erkrankungsbedingt) als prognostische Faktoren für die Metastasierung beziehungsweise für das krankheitsspezifische Überleben angesehen (62).

Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB), auch als Schildwächter-Lymphknoten-Biopsie bekannt, erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizinern, Chirurgen und Pathologen (71). Bei der SLNB wird präoperativ Technetium-Schwefelkolloid intradermal an der Stelle der primären Läsion injiziert, gefolgt von einer Lymphszintigraphie innerhalb von 30 Minuten (72) (siehe Abbildung 2).

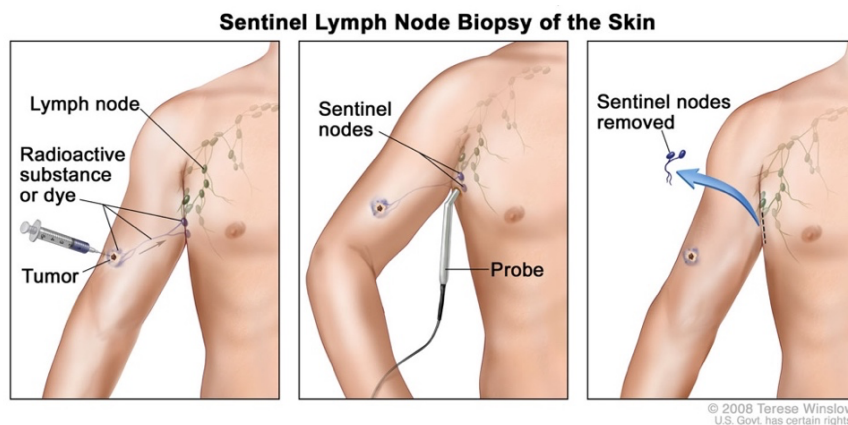


Abbildung 2: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Quelle: Medical and Scientific Illustration, For the National Cancer Institute © 2008 Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights (73)

Vier separate Injektionen von Radiokolloid werden an der Stelle der Läsion verabreicht. Zusätzlich kann bis zu 15 Minuten vor der Inzision ein vitaler blauer Farbstoff (Isosulphanblau oder Patentblau V) intradermal um die Stelle der primären

Läsion herum injiziert werden. Die intraoperative Hand-Gamma-Sonde dient als Orientierungshilfe für die Lage des SLN, wobei zur Entfernung des SLN eine kleine Inzision und eine stumpfe Dissektion zur Schonung der umliegenden neurovaskulären Strukturen angestrebt wird. Nach der Entdeckung und Entfernung des SLN erfolgt die histopathologische Untersuchung auf Tumorinfiltration (71, 72, 74).

Lymphszintigraphie und präoperatives lymphatisches Mapping sind die wichtigsten Bestandteile der SLNB (75). Die präoperative Lymphszintigraphie ermöglicht es dem Chirurgen, SLNs zu identifizieren, die sich an unvorhersehbaren Stellen befinden können (71). Die Lymphszintigraphie ist auch bei Läsionen in der Mittellinie oder in deren Nähe nützlich, da der Lymphabfluss beide Seiten des Körpers erreichen kann (75). Der Einsatz der Lymphszintigraphie führt zu niedrigerer Morbidität, kürzerer Operationsdauer und einfacherer und präziserer Suche nach Mikrometastasen (76).

Die SLNB ist derzeit das Standardverfahren in der Diagnostik von Melanomen (77). Der Stellenwert der SLNB für das regionale Staging bei Patienten mit der Diagnose cSCC wird aber weiterhin diskutiert (74). Die SLNB ist jedoch im Vergleich zur radiologischen Bildgebung eine empfindlichere, präzisere Methode und ermöglicht eine histologische Untersuchung des drainierenden Lymphknotens (78-80). Die SLNB kann auch zur Identifizierung subklinischer Lymphknotenmetastasen für das prognostische Staging von Nutzen sein, wenn sie durch die Anwendung nicht-invasiver Methoden wie klinische Untersuchungen oder Ultraschall nicht erkannt werden (70). Die Identifizierung subklinischer regionaler Metastasen sowie die Lokalisierung des richtigen ableitenden Lymphknotens würde eine gezieltere Therapie in einem früheren und damit besser heilbaren Stadium des Krankheitsverlaufs ermöglichen und bei nodalnegativen Patienten die Therapie bedingte Morbidität senken (81).

Eine retrospektive Studie an Hochrisiko-cSCC im Kopf- und Halsbereich konnte zeigen, dass die SLNB mit einem hohen negativen prädiktiven Wert (NPV-Wert) (95 % - 100 %) regionale Lymphknotenmetastasen erkennen kann (82). Der NPV-Wert ist definiert als die (bedingte) Wahrscheinlichkeit, gesund zu sein, falls ein negatives Testergebnis vorliegt (83). In einer Studie mit 173 Patienten lag die

Sensitivität für die Gesamtkohorte bei 79 %, die Spezifität bei 100 % und der NPV-Wert bei 96 % (84).

Die SLNB birgt trotz dennoch optimaler Durchführung ein gewisses Risiko für Komplikationen und falsch-negative Ergebnisse (85). Allergische Reaktionen auf den Farbstoff, Infektionen, Lymphödeme, Hämatome und Serome gehören zu Risiken, die mit einer SLNB verbunden sind (66). Das Risiko einer Verletzung des Nervus facialis und des Nervus spinalis accessorius gehört zusätzlich zu den Faktoren, die eine SLNB bei Kopfhaltumoren erschwert (76). Der Kopf- und Halsbereich verfügt über ein dichtes und komplexes Netzwerk von Lymphgefäßen, die in oberflächliche und tiefe Netze unterteilt sind und sich oft kreuzen (76, 86). Ein Unsicherheitsfaktor besteht in der Variabilität des Lymphabflusses (86). Eine Studie zu oralen Zungenkarzinomen zeigte, dass Lymphknotenmetastasen ein primäres Abflussgebiet umgehen können und so die nachgeschalteten Lymphknotenstationen erreichen können, ohne dass die vorhergehenden Lymphknoten zu involvieren sind (87).

Aufgrund der häufigen Lokalisation von cSCC-Tumoren im Kopf- und Gesichtsbereich sowie möglicher Veränderungen des Lymphabflusses durch vorangegangene Operationen (88) oder aufgrund von chronischen Entzündungen und Vernarbungen (89), kann die Möglichkeit eines falsch negativen SLN nicht ausgeschlossen werden. So zeigte eine Studie von Krediet et al. eine geringe SLNB Identifikation. Trotz negativer SLNB entwickelten dennoch einige Patienten Metastasen, was die Notwendigkeit einer engen Nachsorge von Hochrisikopatienten, unabhängig vom SLNB-Status innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Exzision verdeutlicht (68).

Während bei negativer SLNB eine Beobachtung des Lymphabflusses und der Lymphnoten angestrebt wird, wird bei metastasierendem Befall eine weitere Therapie einschließlich therapeutischer LAD im betroffenen regionalen Bereich und adjuvanter Bestrahlung erwogen (80, 90). Die radikale LAD umfasst die drei Ebenen der Achselhöhle, die oberflächlichen und tiefen Leistenlymphknoten, am Hals die fünf Ebenen. Darüber hinaus wird häufig eine vollständige Halsdissektion mit einer oberflächlichen Parotidektomie durchgeführt, wenn die Ohrspeicheldrüse betroffen ist (91).

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die LAD mit potenziellen Komplikationen verbunden ist, einschließlich Lymphödemen, Infektionen und Hämatomen. Diese Komplikationen können zusätzliche Eingriffe erfordern und zu einer längeren Erholungszeit führen, was mit höheren Behandlungskosten verbunden ist (75).

2.5 Therapie

Für das cSCC stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, wie die operative Resektion, systemische und lokoregionale Therapieoptionen. Die Wahl der geeigneten Behandlung hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie dem Ort und dem Ausmaß des Tumors, seinem Stadium, dem Vorhandensein von Metastasen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten.

2.5.1 Operation

Die Therapie der Wahl bei cSCC ist die Exzision mit histologischer Randkontrolle. Hierfür werden Verfahren der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (MKC), wie die 3D-Histologie-geführte Chirurgie und die Mohs-mikrographische Chirurgie, eingesetzt. Beide Methoden sind mehrzeitige Verfahren mit dem Ziel, R0-Resektion zu erreichen (92, 93).

Die 3D-Histologie-geführte Chirurgie ist eine chirurgische Technik mit histologischer Kontrolle, die durch die Anwendung einer Routine-Paraffintechnik sehr niedrige Rezidivraten und hohe Sensitivität aufweist und besonderes für sehr große Tumore (> 20 mm) und rezidivierende Tumore geeignet ist (94).

Die Mohs-mikrographische Chirurgie bietet eine ausgezeichnete marginale Kontrolle mit niedrigen Raten von Lokalrezidiven, Knotenmetastasen und krankheitsspezifischen Todesfällen (95). Der frühzeitige Einsatz der Mohs-mikrographischen Chirurgie kann besonderes bei Läsionen mit hohem Risiko eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung von Vorteil sein (39). Zudem zeigt sie ein besseres krankheitsspezifisches Überleben gegenüber der weiten lokalen Exzision (96).

Techniken wie Kürettage und horizontale Exzision entfernen Tumore flach bis zu einer Dicke von ca. 0,4 mm und werden daher nur zur Behandlung von Vorstufen von cSCC (aktinische Keratosen) eingesetzt (92).

Zur Therapie von cSCC-Tumoren mit Risikomeerkmalen für Metastasierung gehören eine chirurgische Resektion mit histologischer Randkontrolle gefolgt von einer vierteljährlichen körperlichen Untersuchung und Beurteilung der regionalen Lymphknoten (97).

In den europäischen Leitlinien wird bei Niedrigrisiko-Tumoren ein Sicherheitsabstand von 5 mm und bei Hochrisiko-Tumoren (Tumordurchmesser > 2 cm, Hochrisikostellen, Tumordicke > 6 mm, Invasion über das subkutane Fett hinaus, perineurale Invasion, schlechte Differenzierung, Desmoplasie und Immunsuppression) ein Sicherheitsabstand von 6-10 mm empfohlen (98).

2.5.2 Systemtherapie

2.5.2.1 Chemotherapie

Eine Chemotherapie ist besonderes bei Patienten mit metastasierter oder lokal fortgeschrittener Erkrankung indiziert (67). Als lokal fortgeschrittene Erkrankung wird ein nicht-metastasiertes cSCC definiert, das mit einer chirurgischen und/oder Strahlentherapie wahrscheinlich nicht geheilt werden kann (99).

Eine gleichzeitige Chemotherapie mit einem Cisplatin-basierten Regime kann in Betracht gezogen werden, wenn der Tumorrand positiv ist, mehrere Lymphknoten befallen sind und eine extrakapsuläre Ausbreitung vorliegt (97).

Polychemotherapien sind in der Regel wirksamer als Monochemotherapien, sollten aber wegen der Nebenwirkungen und der schlechteren Verträglichkeit, insbesondere bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, nur in Fällen eingesetzt werden, die eine aggressivere Behandlung erfordern (100).

2.5.2.2 Immuntherapie

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) führen zu einer erhöhte Aktivität des körpereigenen Immunsystems (zytotoxischer T-Lymphozyten) und damit zur Zerstörung der Tumoren (101).

Die PD-1-Inhibitionstherapie kann bei fortgeschrittenem cSCC zur Anwendung kommen (102). Sie ist gut verträglich und kann ein dauerhaftes Ansprechen bei der Behandlung von fortgeschrittenem cSCC oder metastasierten Tumoren ermöglichen (103). Patienten mit cSCC in sonnenexponierter Haut oder Tumoren mit hoher Mutationslast zeigen ein günstiges Ansprechen auf eine Anti-PD-1-Therapie (104-106). Die Ergebnisse einer Studie zeigten ein Ansprechen auf Cemiplimab bei etwa der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (107).

Allerdings ist die therapeutische Wirksamkeit von ICIs bei cSCC-Patienten mit gleichzeitigem hämatologischem Malignom geringer als bei immunkompetenten Patienten (108). Bei transplantierten Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung ist der Einsatz von PD-1-Inhibitoren aufgrund des erhöhten Risikos eines Transplantatversagens durch akute Abstoßungsreaktionen eingeschränkt (109). Aufgrund möglicher immunologischer unerwünschter Nebenwirkungen ist eine engmaschige Überwachung besonders bei immunsupprimierten Patienten notwendig (103).

2.5.3 Lokalthherapie

2.5.3.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie sollte bei Tumoren angewendet werden, die lokal nicht vollständig entfernt werden können oder bei Patienten, bei denen eine Operation nicht möglich ist (62).

Wenn Läsionen mehrere Hochrisikofaktoren aufweisen, der Resektionsrand weniger als 2 mm beträgt, keine Nachresektion möglich ist und perineurale Ausbreitung auftritt, sollte eine adjuvante Strahlentherapie nach der chirurgischen Exzision in Betracht gezogen werden (97, 110).

Bei verbleibenden R1-Status nach einer Operation kann die postoperative Strahlentherapie im Vergleich zur bloßen Nachsorge das Risiko von Lokalrezidiven verringern (111).

Die Behandlung des metastasiertem cSCC besteht aus einer LAD zusammen mit einer chirurgischen Resektion der primären Läsion und einer adjuvanten Strahlentherapie beider Regionen (97).

Studien haben gezeigt, dass eine adjuvante Strahlentherapie bei Metastasen in den Lymphknoten und in der Parotis das Überleben verbessern kann (112-114). Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Zhang et al. unterstützt den Einsatz einer postoperativen Strahlentherapie bei Patienten mit cSCC, die Risikofaktoren wie Metastasen in der Parotis, eine perineurale Invasion und/oder eine Immunsuppression aufweisen. Diese Studie zeigt ein geringeres Rezidivrisiko, ein längeres krankheitsfreies Überleben und ein längeres Gesamtüberleben, wenn die Patienten eine adjuvante Strahlentherapie erhalten haben (115). In einer Studie von Veness et al. wiesen Patienten, die eine Operation und adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die nur operiert wurden, eine niedrigere Rate lokoregionaler Rezidive (20 % vs. 43 %) und eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate (73 % vs. 54 %) auf (116).

2.5.3.2 Elektrochemotherapie

Die Elektrochemotherapie (ECT) ist eine Form der lokalen Chemotherapie, bei der durch den Einsatz eines kurzen, intensiven elektrischen Impulses die Durchlässigkeit der Zellmembran erhöht wird, um eine sehr hohe Dosis eines Zytostatikums einbringen zu können. Sie kann bei Patienten angewendet werden, die keiner adäquaten chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie unterworfen werden oder für die eine Chemotherapie/Immuntherapie aufgrund von Begleiterkrankungen nicht in Frage kommt (117). In einer Studie von Bertino et al. mit 162 Patienten zeigte sich ein Gesamtansprechen (OR) von 83 % (Vollständiges Ansprechen (CR): 62 %, Partielles Ansprechen (PR): 21 %) (118).

2.6 Nachsorge

Die meisten Metastasen und Lokalrezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre auf, deshalb wird eine engmaschige Überwachung in diesem Zeitraum empfohlen (94, 119, 120). In der S3-Leitlinie wurde für die ersten zwei Jahre bei Patienten mit

Immunsuppression, bei Tumoren mit hohem Risiko sowie bei lokalfortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren eine vierteljährliche Untersuchung und bei Tumoren mit geringem Risiko eine halbjährliche Untersuchung empfohlen (62).

2.7 Prognose

Die Prognose von cSCC steht in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung von Metastasen oder Lokalrezidiven (42). Patienten ohne Metastasen haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 96 % (70). Das Auftreten von Parotis- oder Lymphknotenmetastasen kann die 5-Jahres-Überlebensrate bei Tumoren im Kopf-Halsbereich jedoch auf etwa 30 % reduzieren (121). Das cSCC hat ein geringes Potenzial für Fernmetastasen, aber das Vorhandensein von Fernmetastasen ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als 2 Jahren verbunden (1).

Das Vorhandensein von bestimmten Risikofaktoren wie einer perineuralen oder einer lymphatischen Invasion, schlecht differenzierte histologische Merkmale, Desmoplasie, ein Durchmesser von 2 cm oder mehr, eine Tumordicke größer als 6 mm, eine Lokalisation am Ohr oder an der Lippe, rezidivierende Tumore und Immunsuppression können zudem die Prognose verschlechtern (7, 41, 42, 99, 122, 123). Eine Kombination von 2 oder mehr Faktoren erhöht signifikant das Risiko eines unerwünschten Ereignisses (99).

3 Patientengut und Methode

Das Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie untersuchte die Daten von 124 Patienten, die zwischen 2010 und 2020 in der Mainzer Universitäts-Hautklinik vorgestellt wurden und bei denen mindestens ein cSCC-Tumor mit histologischen vertikalen Tumordicke von größer/gleich als 3 mm diagnostiziert wurde. Falls ein Patient mehrere Tumoren aufwies, wurde für die Datenerfassung der Tumor mit der größten Tumordicke herangezogen.

Allgemeine Patientendaten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Datum der Erstdiagnose
- Datum der letzten Vorstellung
- Weitere Tumorerkrankung (Vorhandensein von anderen Malignomen)
- Immunsuppression
- Lokalrezidiv (Dicke, Lokalisation, Anzahl, Datum)
- Metastasierung (Datum, Lokalisation)
- Lymphknotenbefall (Datum, Lokalisation, Anzahl positiver Lymphknoten, Anzahl entfernter Lymphknoten)
- Fernmetastasierung (Datum, Lokalisation)
- Anzahl der Nachexzisionen (Anzahl der Exzisionen bis zum Erreichen des R0-Status)
- Postoperative Wundinfektion
- Lymphknotenextirpation
- SLNB (Status, Lokalisation, Datum)
- LAD (Status, Lokalisation, Datum)
- Therapie (Operation, Systemtherapie, Strahlentherapie, ECT)
- Therapeutika
- Nachbeobachtungszeit
- Tod

Spezielle Tumorparameter:

- Tumordicke
- Tumorlokalisation
- UV-Exposition
- R-Status
- Stellenanzahl (Anzahl der cSCC-Tumoren, die Patient im Laufe der Nachbeobachtungszeit entwickelt hat)
- Anzahl der Stellen mit Tumordicke ≥ 3 mm
- Mehrfachtumore (Entwicklung mehrerer cSCC)

Die Patientendaten wurden aus dem Patientenverwaltungsprogramm SAP der Universitäts-Hautklinik Mainz erhoben. Sie wurden in einer Excel-Datei (Microsoft® Excel für Mac, Version 16.59) erfasst, anonymisiert und statistisch mit SPSS Version 27 für Windows ausgewertet. Die statistische Auswertung wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz unterstützt.

Für die quantitativen Variablen (wie Alter, Tumordicke etc.) wurden das Minimum, das Maximum, der Mittelwert und der Median berechnet und in Form von Boxplots dargestellt. Die quantitativen Variablen wurden auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Da alle Variablen nicht normalverteilt waren, wurden die Assoziationen mithilfe nicht-parametrischer Tests wie dem Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben und dem Kruskal-Wallis-Test für mehrere unabhängige Stichproben ermittelt.

Für die kategorischen Variablen (wie Lokalisation, UV-Exposition, Geschlecht etc.) wurden Häufigkeiten berechnet und in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Die Assoziationen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder, bei Analysen mit kleinen Fallzahlen, mithilfe des exakten Tests nach Fisher bewertet.

Die Überlebensstatistik wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und des LogRank-Tests untersucht.

Die Daten der Patienten mit Metastasen wurden mit denen der Patienten ohne Metastasen verglichen und auf Signifikanz überprüft. Darüber hinaus wurden Patienten mit Immunsuppression mit den übrigen Patienten verglichen und auf Signifikanz getestet. Schließlich wurden die Patienten, die sich einer SLNB unterzogen haben, mit der Gruppe ohne SLNB verglichen und Assoziationen bewertet.

Bei einem p-Wert von $< 0,05$ wurden die Unterschiede als statistisch signifikant angenommen. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wird auf die Adjustierung für multiples Testen verzichtet. p-Werte sind daher als deskriptiv zu verstehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenübersicht

Es wurde ein Kollektiv von 124 Patienten mit mindestens einen Tumor mit der Dicke von 3 mm oder mehr analysiert. 26,6 % der Patienten (n = 33) waren Frauen und 73,4 % (n = 91) waren Männer (siehe Abbildung 3).

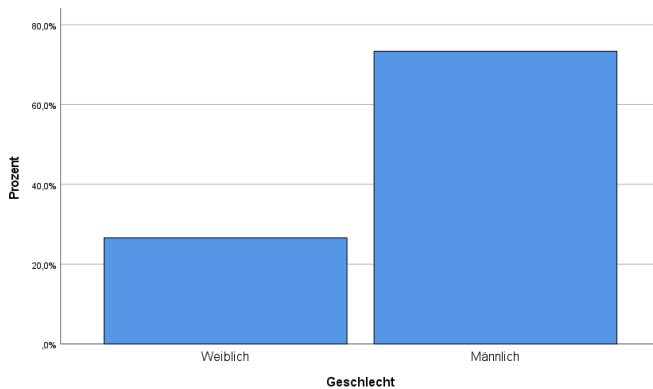


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose betrug 77,74 Jahre mit einem Minimum von 34 Jahren und einem Maximum von 101 Jahren. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 79,00 Jahre (siehe Abbildung 4).

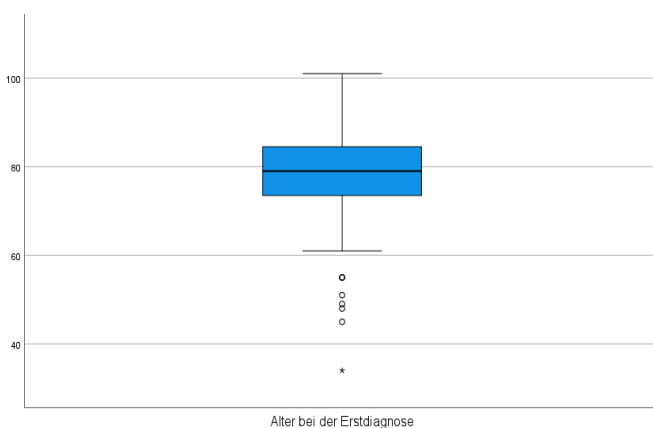


Abbildung 4: Alter bei der Erstdiagnose

Die Mehrheit (91,1 %, n = 113) der cSCC-Tumoren waren an UV-exponierten Hautstellen (siehe Abbildung 5). Als UV-exponierte Hautstellen wurden Tumore im

Kopf-Hals-Bereich, am Dekolleté, an Unterarmen, Händen und Unterschenkeln definiert. Im Gegensatz dazu wurden Tumore am Rumpf, an den Oberarmen, Oberschenkeln und Füßen als nicht UV-exponiert klassifiziert.

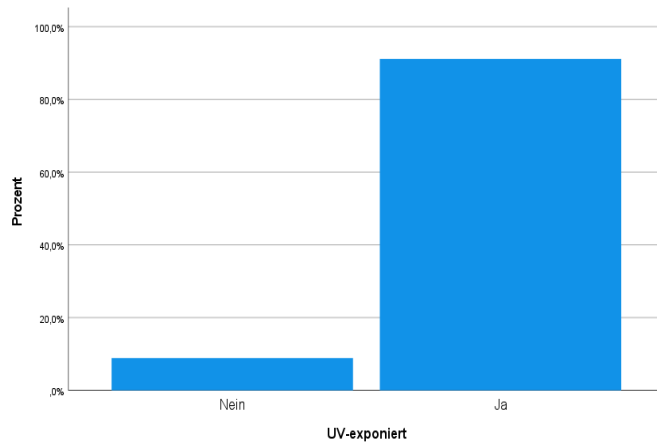


Abbildung 5: Lokalisation an UV-exponierten Hautstellen

Es wurden vier Lokalisierungen beschrieben (Kopf-Hals-Bereich, Rumpf, Arme und Beine). Die meisten Tumore waren im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert (n = 89, 71,8 %), gefolgt von den Beinen (n = 17, 13,7 %), den Armen (n = 13, 10,5 %) und dem Rumpf (n = 5, 4,0 %) (siehe Abbildung 6).

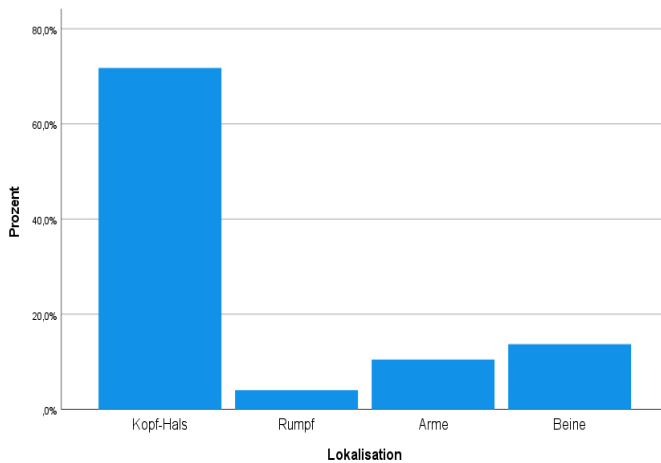


Abbildung 6: Verteilung der Tumorlokalisierung

Bei Kopf-Hals-Tumoren waren 27,6 % der Tumoren am Capillitium (behaarte Kopfhaut) lokalisiert (n = 24), 16,1 % (n = 14) an den Ohren, 11,5 % (n = 10) an der Wange, 11,5 % (n = 10) an der Stirn, 9,2 % (n = 8) an der Schläfe, 6,9 % (n = 6) an

der Nase, 5,7 % (n = 5) an den Lippen, 2,3 % (n = 2) am Hals, 2,3 % an den Augenbrauen (n = 2) und 2,3 % (n = 2) am Unterlid (siehe Abbildung 7).

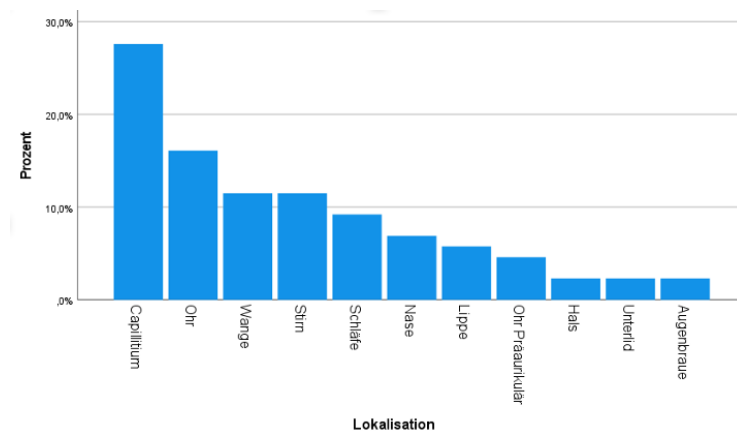


Abbildung 7: Lokalisation von Kopf-Hals-Tumoren

Insgesamt wurden bei 18,5 % der Patienten (n = 23) Lymphknoten entfernt. 9,7 % (n = 12) unterzogen sich einer isolierten Lymphknotenextirpation, 6,5 % (n = 8) einer SLNB und 8,9 % (n = 11) einer LAD, dabei wurden insgesamt 144 Lymphknoten entfernt und 19 positive Lymphknoten entdeckt.

Während dem Nachbeobachtungszeitraum entwickelten 19 Patienten (15,3 %) Metastasen (siehe Abbildung 8), darunter hatten 17 Patienten (13,7 %) Lymphknotenmetastasen und 4 Patienten (3,2 %) entwickelten Fernmetastasen.

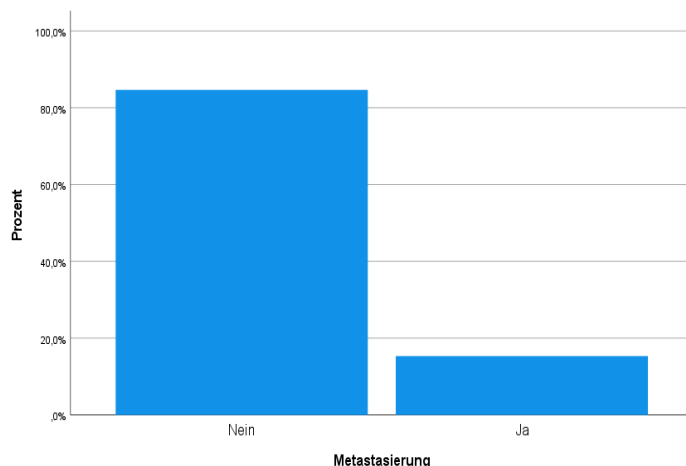


Abbildung 8: Metastasierung

Patienten mit Tumoren an UV-exponierten Hautstellen entwickelten zu 10,6 % (n = 12) Metastasen, während Patienten mit Tumoren an nicht UV-exponierten

Hautstellen zu 63,6 % (n = 7) Metastasen entwickelten (siehe Abbildung 9). Der Unterschied war mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

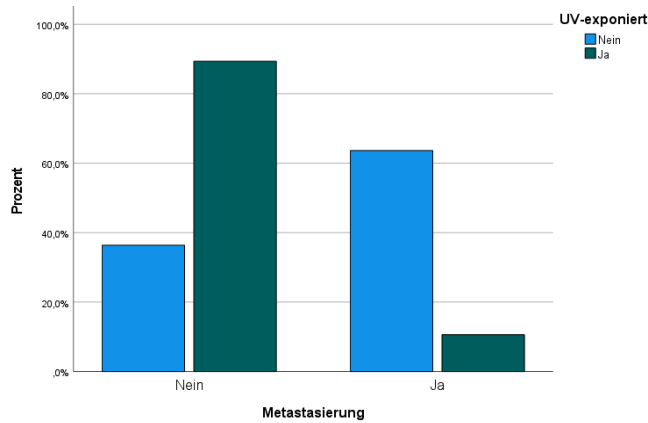


Abbildung 9: Metastasierung in Bezug auf UV-exponierte Lokalisation

Bei Patienten mit Tumoren an der Kopf-Hals-Region betrug die Metastasierungsrate 11,2 % (n = 10), während sie am Rumpf 40 % (n = 2), an den Armen 15,4 % (n = 2) und an den Beinen 29,4 % (n = 5) betrug (siehe Abbildung 10). Der Unterschied zwischen Lokalisation und Metastasierung war mit einem p-Wert von 0,107 nicht signifikant.

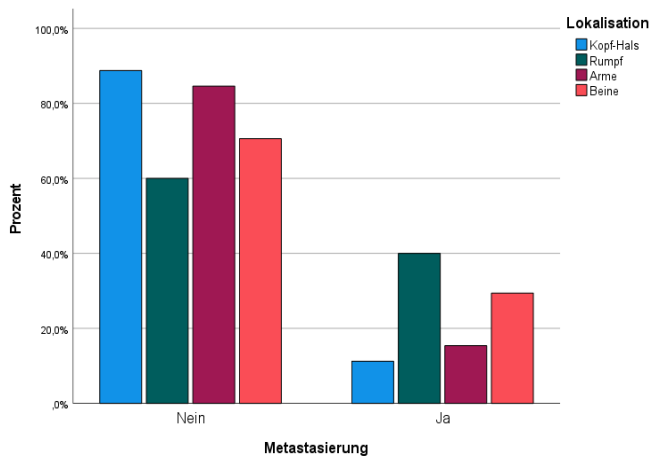


Abbildung 10: Metastasierungsrate in Bezug auf Lokalisation

Von 19 Patienten, die eine Metastase entwickelt haben, hatten sieben Patienten (36,8 %) eine Ausbreitung auf die inguinalen Lymphknoten, fünf Patienten (26,3 %) hatten axilläre, vier Patienten (21,1 %) zervikale, zwei Patienten (10,5 %) retroaurikuläre, ein Patient (5,3 %) iliakale und ein Patient (5,3 %) supraklavikuläre

Metastasen. Zwei Patienten (10,5 %) entwickelten Fernmetastasen in den Lungen, zwei Patienten (10,5 %) hatten ossäre Metastasen, zwei Patienten (10,5 %) entwickelten kutane Metastasen und ein Patient (5,3 %) zeigte eine subkutane Metastase (siehe Abbildung 11).

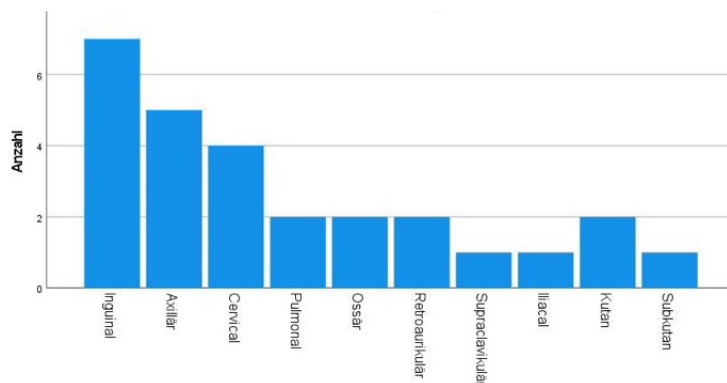


Abbildung 11: Lokalisation der Metastase

Sieben Patienten entwickelten innerhalb von 6 Monaten nach der Erstdiagnose Metastasen, acht Patienten entwickelten Metastasen innerhalb von 7 bis 24 Monaten und ein Patient nach 24 Monaten, bei zwei Patienten konnte das Datum der Metastasemanifestation nicht geklärt werden. Das bedeutet, dass 83,3 % der betroffenen Patienten innerhalb der ersten 24 Monate Metastasen entwickelten.

Bei 21 Patienten (16,9 %) trat ein Lokalrezidiv auf. Die meisten Primärtumoren mit Lokalrezidiv befanden sich in der Kopf-Hals-Region (71,4 %, n = 15). Bei vier Patienten traten sie an den Beinen auf (19 %), und bei zwei Patienten befanden sie sich an den Armen (9,5 %) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Lokalisation von Primärtumor und Lokalrezidiv

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Kopf-Hals	15	71,4	71,4	71,4
Arme	2	9,5	9,5	81,0
Beine	4	19,0	19,0	100,0
Gesamt	21	100,0	100,0	

Der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Auftreten des Lokalrezidivs lag zwischen 3 und 42 Monaten, mit einem Mittelwert von 14,09 Monaten und einem Median von

9,50 Monaten. Bei 80,9 % der Patienten traten Lokalrezidive bereits innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Erstdiagnose auf. Die durchschnittliche Tumordicke des Lokalrezidivs betrug 6,24 mm, mit einem Minimum von 1 mm und einem Maximum von 18 mm.

Bei Patienten mit Tumoren in der Kopf-Hals-Region betrug die Lokalrezidivrate 16,9 % (n = 15), an den Armen 15,4 % (n = 2) und an den Beinen 23,5 % (n = 4). Am Rumpf konnte keine Lokalrezidiv festgestellt werden (0 %) (siehe Abbildung 12).

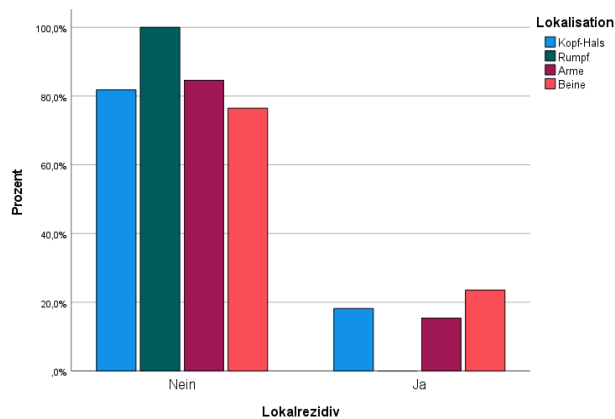


Abbildung 12: Auftreten von Lokalrezidiven in Bezug auf Lokalisation

In Bezug auf die Überlebensrate konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Lokalisationen festgestellt werden (p = 0,738). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug für Kopf-Hals-Tumoren 96,8 %, für Tumoren am Rumpf und an den Armen 100 % und für Tumoren an den Beinen 75,8 % (siehe Abbildung 13).

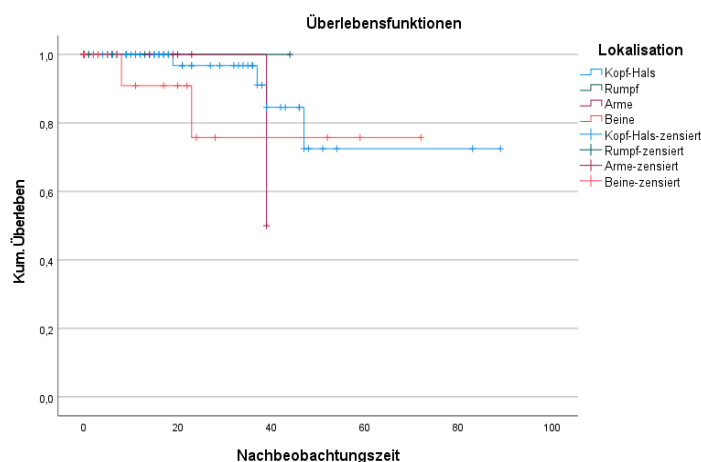


Abbildung 13: Überleben in Bezug auf Lokalisation

Insgesamt wurden 157 Tumore mit einer Tumordicke gleich oder größer als 3 mm entdeckt. Das Minimum betrug 1 und das Maximum 5 Stellen, mit einem Mittelwert von 1,27 Stellen und einem Median von 1,00. Die durchschnittliche Tumordicke betrug 6,80 mm mit einem Mindestwert von 3 mm und einem Höchstwert von 27 mm. Mehrfachtumore wurden bei 35 Patienten (28,2 %) festgestellt, wobei am häufigsten zwei Tumore nachgewiesen wurden (n = 14, 11,3 %).

Die durchschnittliche Tumordicke bei Tumoren an UV-exponierten Hautstellen betrug 6,55 mm, mit einem Mindestwert von 3 mm und einem Höchstwert von 27 mm. Der Median lag bei 5,40 mm. Die durchschnittliche Tumordicke bei den nicht-UV-exponierten Tumoren betrug 9,25 mm, mit einem Mindestwert von 4 mm und einem Höchstwert von 20 mm. Der Median lag bei 8 mm (siehe Abbildung 14). Der Unterschied war signifikant ($p = 0,011$).

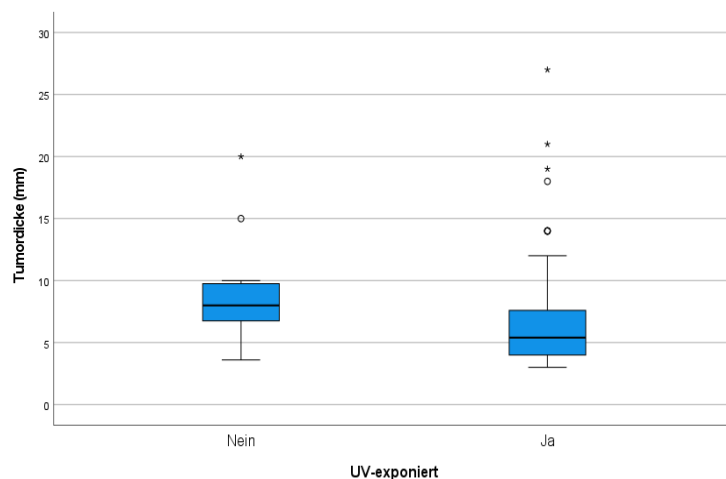


Abbildung 14: Tumordicke in Bezug auf Lokalisation an UV-exponierten Hautstellen

Auch die Lokalisation und die Tumordicke zeigten eine signifikante Assoziation mit einem p-Wert von 0,018 (siehe Abbildung 15). Dabei waren die Unterschiede zwischen den Extremitäten und dem Kopf im Vergleich zum Rumpf hinsichtlich der Tumordicke (Arm-Rumpf, Bein-Rumpf und Kopf-Rumpf) signifikant (siehe Tabelle 12). Während die mittlere Tumordicke bei Tumoren des Rumpfes 13,80 mm betrug, betrug die mittlere Tumordicke bei Kopf-Hals-Tumoren 6,52 mm, bei Tumoren der Beine 6,88 mm und bei Tumoren der Arme 5,81 mm.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen der Lokalisierung und der Tumordicke

Paarweise Vergleiche von Lokalisation

	p-Wert
Arm-Kopf	0,315
Arm-Bein	0,499
Arm-Rumpf	0,006
Kopf-Bein	0,843
Kopf-Rumpf	0,003
Bein-Rumpf	0,009

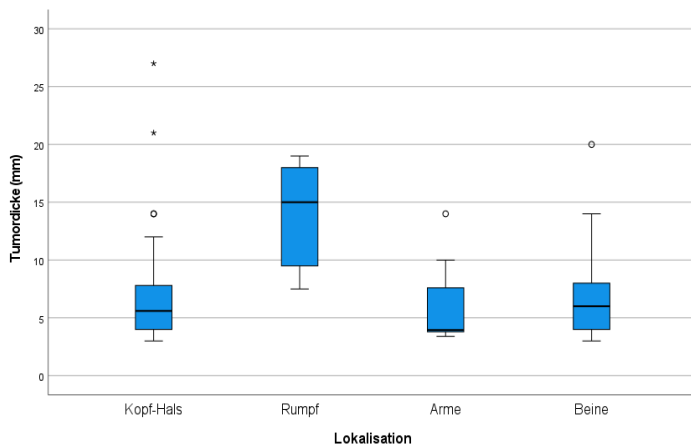


Abbildung 15: Tumordicke in Bezug auf Lokalisation der cSCC

Von 64 Patienten mit einer Tumordicke von 3 bis 5,9 mm entwickelten nur 3,1 % (n = 2) Metastasen. Bei den 57 Patienten mit einer Tumordicke von mehr als 6 mm entwickelten im Beobachtungszeitraum 26,3 % (n = 15) Metastasen (siehe Abbildung 16). Der Unterschied war mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

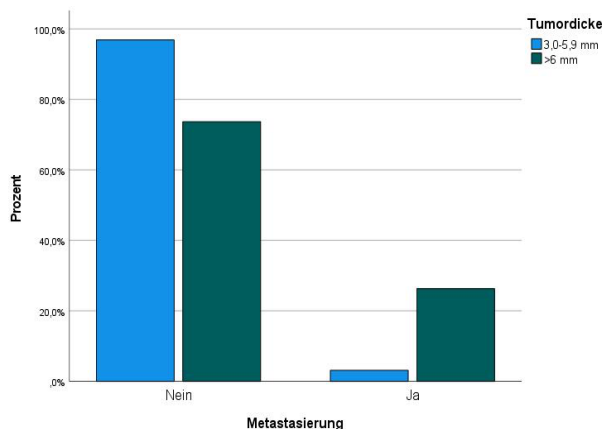


Abbildung 16: Metastasierung in Bezug auf Tumordicke

Die 4-Jahre-Überlebensrate lag bei Patienten mit Tumoren größer als 6 mm bei 77,1 %, während die 4-Jahre-Überlebensrate bei Patienten mit einer Tumordicke zwischen 3 und 5,9 mm bei 61,5 % lag (siehe Abbildung 17). Somit ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,525$).

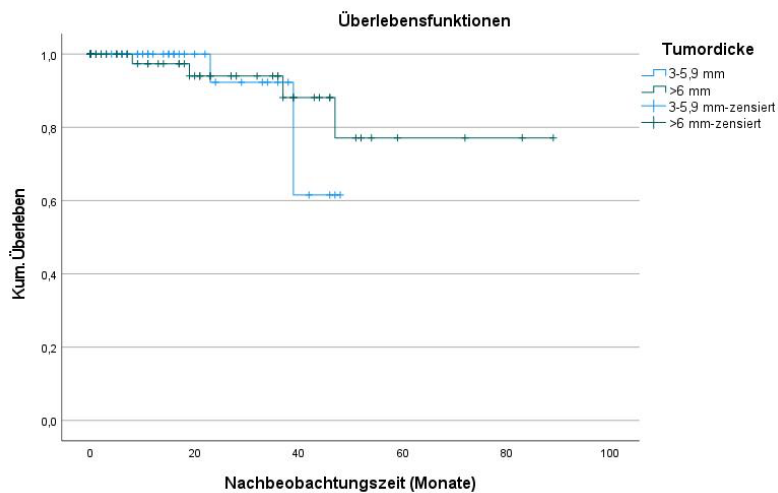


Abbildung 17: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf Tumordicke

Bei 123 Patienten (99,2 %) wurde eine Exzision durchgeführt. Bei 115 Patienten (94,3 %) konnte der Tumor vollständig reseziert (R0-Resektion), bei 6 Patienten (4,9 %) waren im histopathologischen Befund noch Tumoranteile im Resektionsrand nachweisbar (R1-Resektion) und bei einem Patienten (0,8 %) waren makroskopisch sichtbare Tumoranteile vorhanden (R2-Resektion).

Bei 60 Patienten (50,4 %) waren die Schnittränder nach der Erstexzision tumorfrei, bei 51 Patienten (42,9 %) musste aufgrund des histologischen Befunds einmal, bei 7 Patienten (5,9 %) zweimal und bei einem Patienten (0,8 %) dreimal nachexzidiert werden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Anzahl der notwendigen Nachexzisionen

Nachexzision				
Anzahl	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	60	50,4	50,4	50,4
1	51	42,9	42,9	93,3
2	7	5,9	5,9	99,2
3	1	0,8	0,8	100,0
Gesamt	119	100,0	100,0	

Unter den Patienten mit einer R0-Resektion entwickelten 13,8 % (n = 16) eine Metastase und 15,5 % (n = 18) zeigten ein Lokalrezidiv. Bei den Patienten mit R1-Resektion betrug die Metastasierungsrate 50,0 % (n = 3) und 33,3 % (n = 2) hatten ein Lokalrezidiv. Erstaunlicherweise wies der einzige Patient mit einer R2-Resektion keine Metastasierung oder Lokalrezidiv im Beobachtungszeitraum auf. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Resektionsstatus und der Metastasierung ($p = 0,052$) bzw. des Lokalrezidives ($p = 0,466$) nachgewiesen werden.

18 Patienten (14,5 %) erhielten eine Strahlentherapie im Verlauf ihrer Behandlung. Bei 15 Patienten (12,1 %) war die Strahlentherapie adjuvant und bei drei Patienten (2,4 %) palliativ. Bei vier Patienten wurde der Primärtumorregion bestrahlt (3,2 %), bei sechs Patienten (4,8 %) wurde der Rezidivtumor bestrahlt und bei 13 Patienten die Lymphabflusswege (10,5 %).

Sieben Patienten (5,6 %) erhielten eine Systemtherapie. Vier Patienten (57,1 %) wurden mit Nivolumab behandelt, drei Patienten (42,9 %) mit Cetuximab, zwei Patienten (28,6 %) mit Cisplatin, zwei Patienten (28,6 %) mit Carboplatin, zwei Patienten (28,6 %) mit 5-Fluoruracil, ein Patient (14,3 %) mit Cemiplimab, und ein Patient (14,3 %) mit Taxol bzw. Kombinationen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Zusammensetzung der Systemtherapeutika

Chemotherapeutika							
Nivolumab		+	+	+		+	
Cetuximab		+				+	+
Carboplatin	+				+		
5-Fluoruracil	+						+
Cemiplimab			+				
Cisplatin					+		+
Taxol					+		
Patienten	1	2	3	4	5	6	7

Insgesamt wurden vier Patienten (3,2 %) mit einer ECT behandelt, wobei ein Patient die ECT im Anschluss an einen multiplen, weitgehend inoperablen und bereits metastasierten cSCC erhielt. Ein weiterer Patient wurde nach dem Auftreten multipler

kutaner Metastasen mit ECT behandelt. Ein dritter Patient wurde aufgrund von Lymphknoten- und subkutanen Metastasen sowie Lokalrezidiven mit einer ECT behandelt, während ein vierter Patient aufgrund eines Lokalrezidivs eine ECT erhielt. Insgesamt sind 5,6 % (n = 7) der Patienten während der Nachbeobachtungszeit verstorben, davon 2,4 % (n = 3) aufgrund des Tumors. Die 5-Jahre Gesamtüberlebensrate betrug in dieser Gruppe 72,7 % (siehe Abbildung 18).

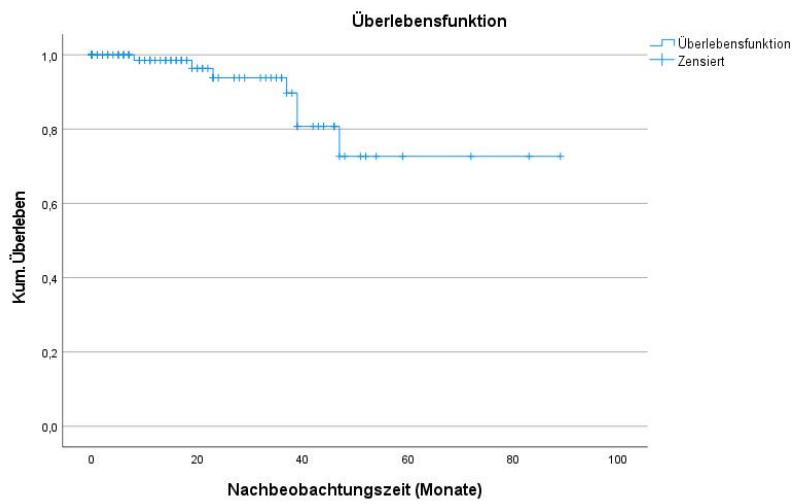


Abbildung 18: Gesamtüberleben

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 17,32 Monate, wobei der niedrigste Wert 0 Monate und der höchste Wert 89 Monate betrug (siehe Abbildung 19).

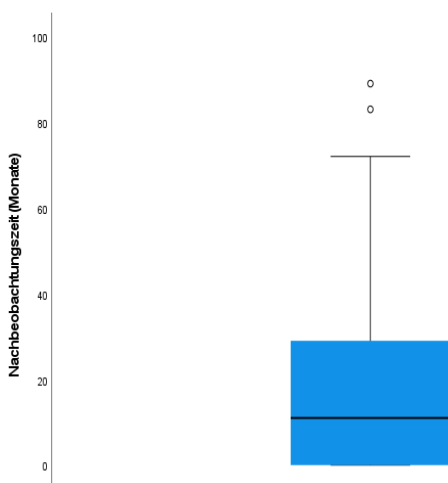


Abbildung 19: Nachbeobachtungszeit

4.2 Vergleich der Patientenkollektive (Immunsupprimiert vs. Immunkompetent)

Insgesamt wurden 124 Patienten untersucht, von denen 31 (25,0 %) immunsupprimiert waren. 8 Patienten (25,8 %) hatten eine Organtransplantation, 9 Patienten (29,0 %) litten an einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 4 Patienten (12,9 %) an einem myeloproliferativen Syndrom, 3 Patienten (9,7 %) an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), ein Patient (3,2 %) war mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert und die restlichen 6 Patienten (19,4 %) litten an anderen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Psoriasis vulgaris oder wurden mit immunsuppressiven Medikamenten wie Glukokortikoiden oder Methotrexat behandelt (siehe Abbildung 20).

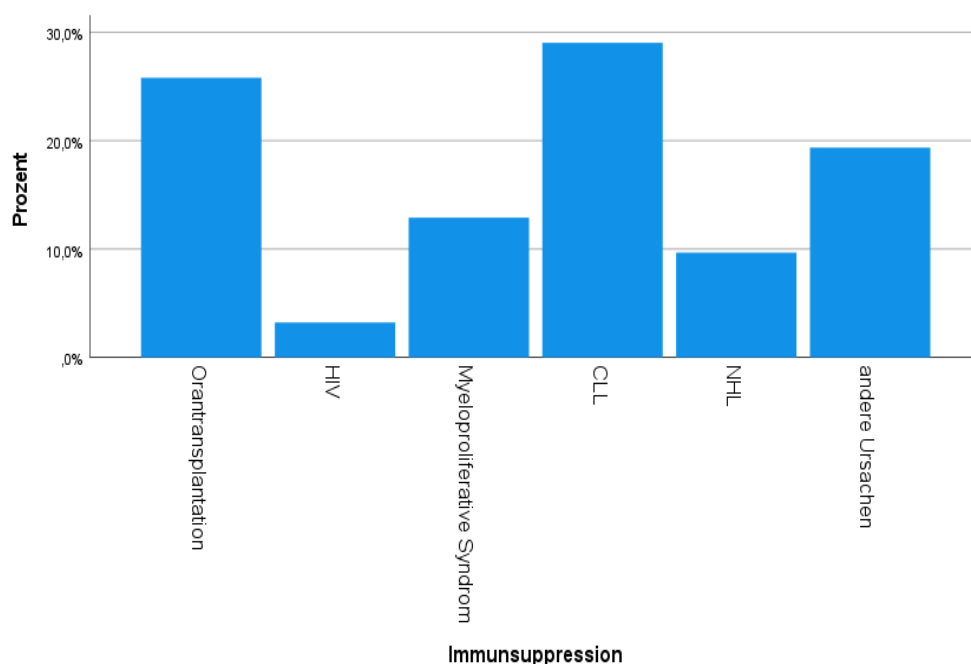


Abbildung 20: Gründe für Immunsuppression

Unter den immunsupprimierten Patienten waren 64,5 % (n = 20) Männer und 35,5 % (n = 11) Frauen. Bei den immunkompetenten Patienten waren 76,3 % (n = 71) Männer und 23,7 % (n = 22) Frauen (siehe Abbildung 21). Der Unterschied war nicht signifikant, mit einem p-Wert von 0,242.

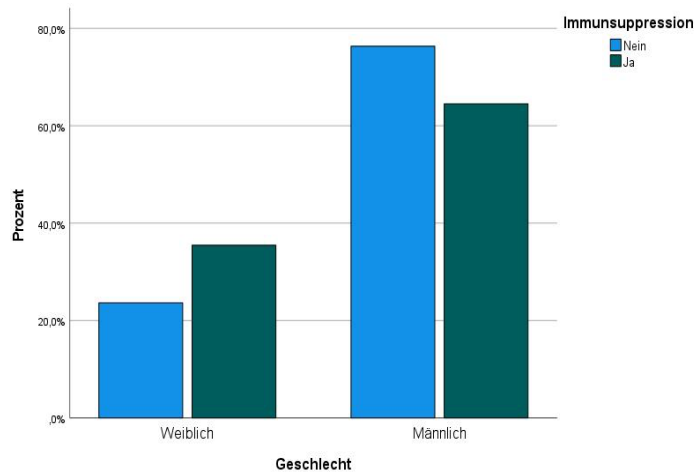


Abbildung 21: Geschlechtsverteilung in Bezug auf Immunstatus

Am häufigsten befanden sich die Tumoren bei immunsupprimierten Patienten an UV-exponierten Hautstellen (83,9 % (n = 26)), bei immunkompetenten Patienten befanden sich die Tumoren auch meist mit 93,5 % (n = 87) an UV-exponierten Hautstellen (siehe Abbildung 22). Demnach war kein Unterschied mit einem p-Wert von 0,140 zu erkennen.

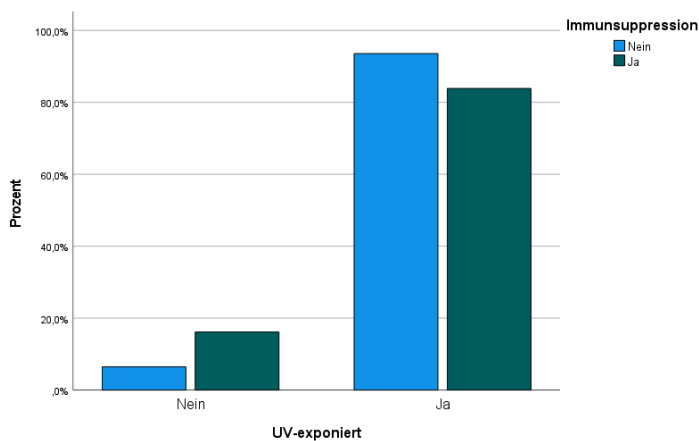


Abbildung 22: Lokalisation an UV-exponierten Hautstellen in Bezug auf Immunstatus

Bei 64,5 % (n = 20) der immunsupprimierten Patienten befanden sich die Tumore im Kopf-Hals-Bereich, bei 19,4 % (n = 6) an den Armen, bei 12,9 % (n = 4) an den Beinen und bei 3,2 % (n = 1) am Rumpf. Bei immunkompetenten Patienten befanden sich die Tumore zu 74,2 % im Kopf-Hals-Bereich (n = 69), bei 7,5 % (n = 7) an den Armen, bei 14,0 % (n = 13) an den Beinen und bei 4,3 % (n = 4) am Rumpf (siehe

Tabelle 15, Abbildung 23). Der Unterschied war auch hier, mit einem p-Wert von 0,322 nicht signifikant.

Tabelle 15: Tumorlokalisation in Bezug auf den Immunstatus

Lokalisation		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nein	Kopf-Hals	69	74,2	74,2	73,7
	Rumpf	4	4,3	4,3	78,5
	Arme	7	7,5	7,5	86,0
	Beine	13	14,0	14,0	100,0
	Gesamt	93	100,0	100,0	
Ja	Kopf-Hals	20	64,5	64,5	64,5
	Rumpf	1	3,2	3,2	67,7
	Arme	6	19,4	19,4	87,1
	Beine	4	12,9	12,9	100,0
	Gesamt	31	100,0	100,0	

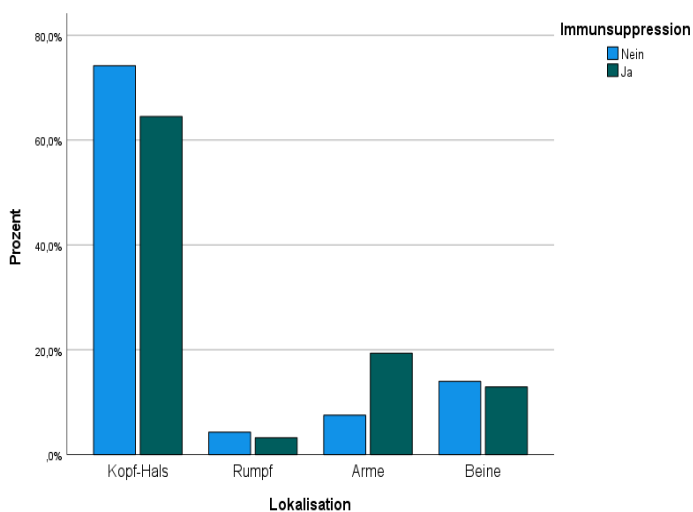


Abbildung 23: Tumorlokalisation in Bezug auf Immunstatus

Kein signifikanter Unterschied konnte bezüglich Lokalisation, UV-Exposition und Geschlecht zwischen immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten festgestellt werden.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose bei immunsupprimierten Patienten betrug 73,87 Jahre, mit einem Minimum von 49 und einem Maximum von 91 Jahren. Der Median lag bei 74,0 Jahren. Bei immunkompetenten Patienten betrug das mittlere Alter bei

Erstdiagnose 79,04 Jahre, mit einem Minimum von 34 und einem Maximum von 101 Jahren. Der Median lag bei 81,0 Jahren (siehe Tabelle 16, Abbildung 24). Hier konnte jedoch ein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem p-Wert von $< 0,001$ festgestellt werden.

Tabelle 16: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf den Immunstatus

Immunsuppression	N	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Nein Alter	92	34	101	81	79,04	11,088
Ja Alter	31	49	91	74	73,87	8,827

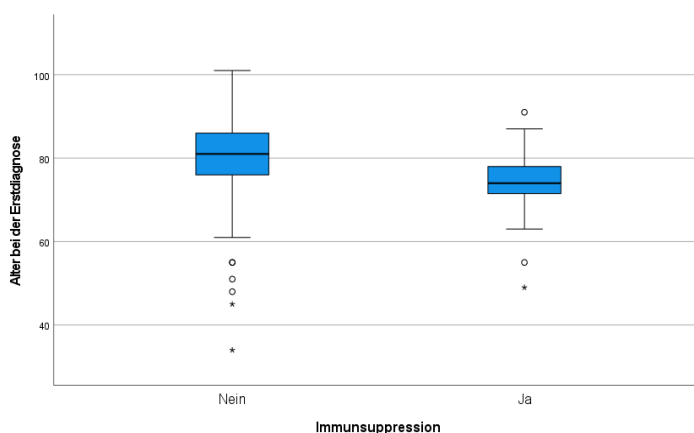


Abbildung 24: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf Immunstatus

Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose bei Patienten mit Organtransplantation betrug 65,5 Jahre, mit einem Minimum von 49 und einem Maximum von 75 Jahren. Der Median lag bei 67,50 Jahren. Bei Patienten ohne Organtransplantation lag das mittlere Alter bei der Erstdiagnose bei 78,59 Jahren, mit einem Minimum von 34 und einem Maximum von 101 Jahren. Der Median lag bei 80,0 Jahren (siehe Tabelle 17, Abbildung 25). So ergab sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Kohorten mit einem p-Wert von $< 0,001$.

Tabelle 17: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf Transplantation

Transplantiert	N	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Nein Alter	115	34	101	80,00	78,59	10,355
Ja Alter	8	49	75	67,50	65,50	9,562

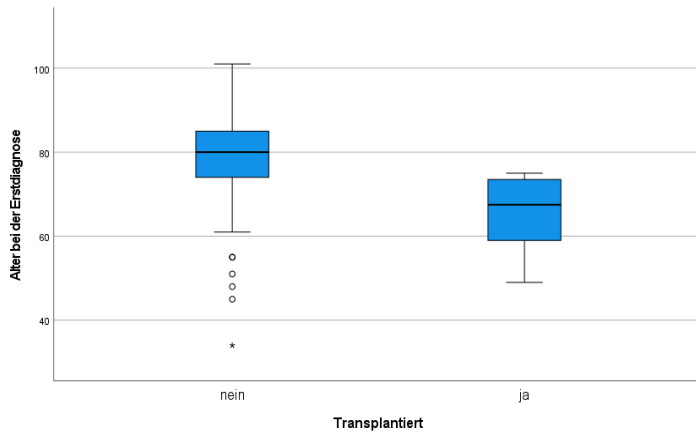


Abbildung 25: Vergleich des Alters bei der Erstdiagnose in Bezug auf Transplantation

71,0 % (n = 22) der immunsupprimierten Patienten hatten weitere Tumorerkrankungen, während bei den immunkompetenten Patienten, weitere Tumorerkrankungen nur in 39,8 % der Patienten (n = 37) festgestellt werden konnten (siehe Abbildung 26). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen dem Auftreten weiterer Tumorerkrankungen und dem Immunstatus

		Immunsupprimiert	Immunkompetent	p-Wert
Weitere Tumorerkrankung	Ja	22 (71,0 %)	37 (39,8 %)	0,003
	Nein	9 (29,0 %)	56 (60,2 %)	

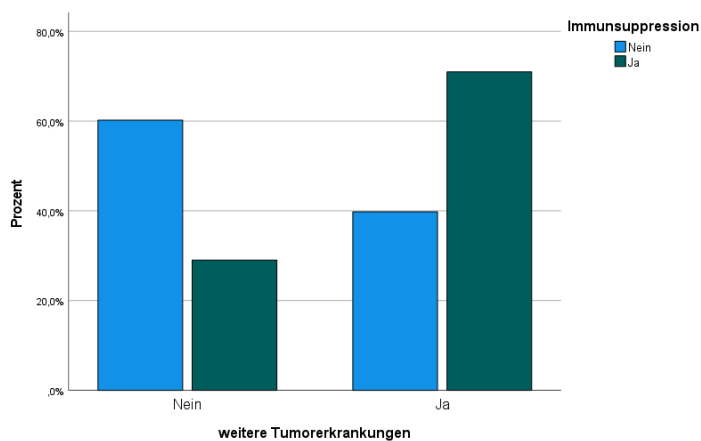


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen dem Auftreten weiterer Tumorerkrankungen und dem Immunstatus

38,7 % (n = 12) der immunsupprimierten Patienten wiesen mehrere cSCC-Tumore auf, während bei den immunkompetenten Patienten Mehrfachtumore in 24,7 % (n = 23) der Fälle vorkamen (siehe Abbildung 27). Der Unterschied war bei einem p-Wert von 0,168 jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mehrfachtumoren und dem Immunstatus

		Immunsupprimiert	Immunkompetent	p-Wert
Mehrfachtumor	Ja	12 (38,7 %)	23 (24,7 %)	0,168
	Nein	19 (61,3 %)	70 (75,3 %)	

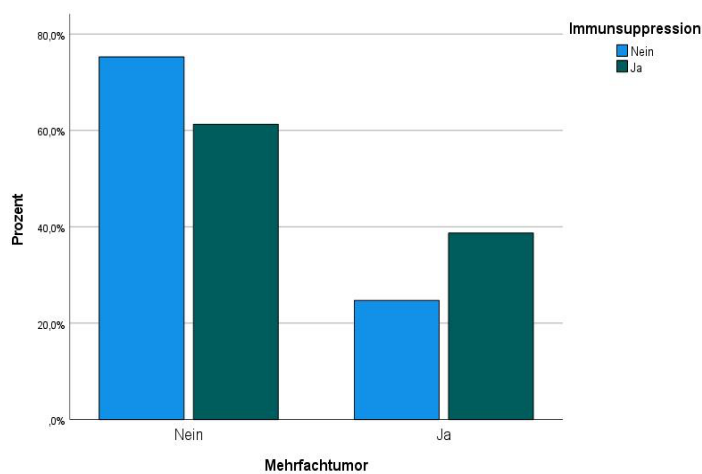


Abbildung 27: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mehrfachtumoren und dem Immunstatus

Bei den immunsupprimierten Patienten wurde bei keinem Patienten eine SLNB durchgeführt, 7 Patienten (22,6 %) hatten eine Lymphknotenextirpation und 5 Patienten (16,1 %) eine LAD. Bei immunkompetenten Patienten hatten 5 Patienten (5,4 %) eine Lymphknotenextirpation, 8 Patienten (8,6 %) eine SLNB und 6 Patienten (6,5 %) eine LAD. Hinsichtlich einer notwendigen Lymphknotenextirpation ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen der Art der Lymphknotenentfernung und dem Immunstatus

	Immunsupprimiert	Immunkompetent	p-Wert
Lymphknotenextirpation	7 (22,6 %)	5 (5,4 %)	0,010
SLNB	0 (0 %)	8 (8,6 %)	0,199
LAD	5 (16,1 %)	6 (6,5 %)	0,140

SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie; LAD: Lymphadenektomie

Die Lokalrezidivrate bei immunsupprimierten Patienten betrug 25,8 % (n = 8), während sie bei immunkompetenten Patienten 14,0 % (n = 13) betrug (siehe Abbildung 28). Allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Lokalrezidivrate ($p = 0,166$).

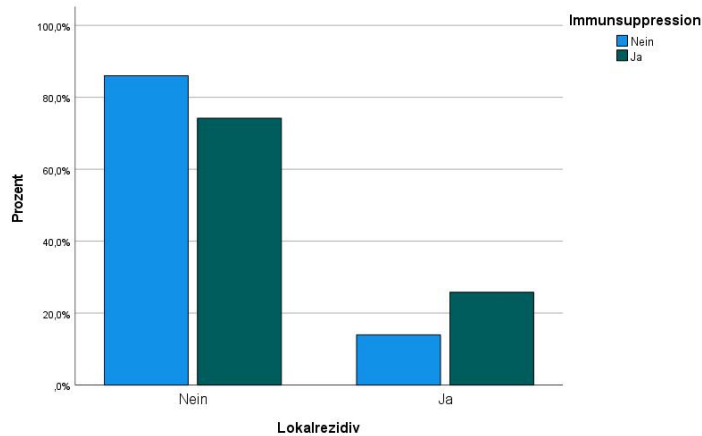


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven und dem Immunstatus

29,0 % der immunsupprimierten Patienten (n = 9) entwickelten Metastasen, während die Rate bei den immunkompetenten Patienten bei lediglich 10,8 % (n = 10) lag (siehe Abbildung 29). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,021 signifikant.

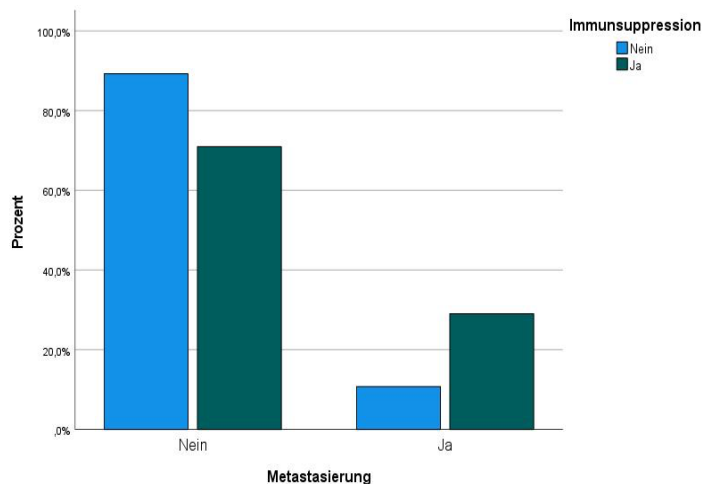


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Metastasen und dem Immunstatus

22,6 % der immunsupprimierten Patienten (n = 7) entwickelten eine postoperative Wundinfektion. Bei den immunkompetenten Patienten lag der Wert mit 9,7 % (n = 9)

zwar niedriger (siehe Abbildung 30), jedoch war ein signifikanter Unterschied nicht darstellbar ($p = 0,117$).

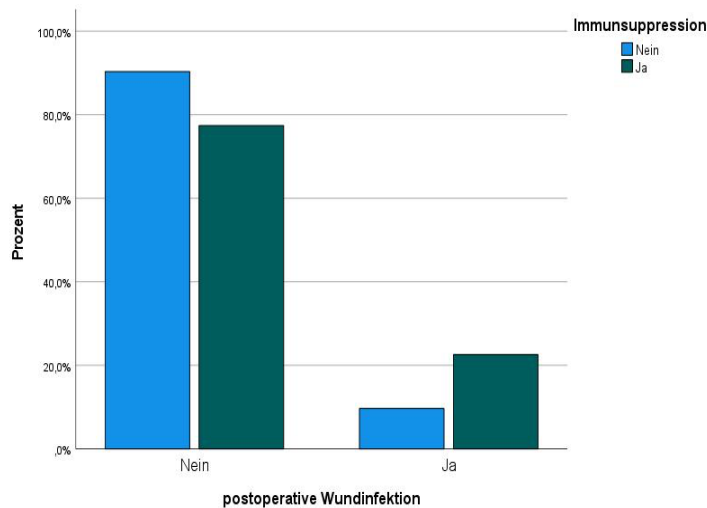


Abbildung 30: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativer Wundinfektion und dem Immunstatus

12,9 % ($n = 4$) der immunsupprimierten Patienten erhielten eine Systemtherapie, 29,0 % ($n = 9$) wurden bestrahlt (davon 7 Patienten adjuvant, 2 Patienten palliativ) und 12,9 % ($n = 4$) erhielten eine ECT. 3,2 % ($n = 3$) der immunkompetenten Patienten erhielten eine Systemtherapie, 9,7 % ($n = 9$) wurden bestrahlt (8 Patienten adjuvant und 1 Patient palliativ) und kein Patient benötigte eine ECT. Die Unterschiede bei der Strahlentherapie und ECT zeigten sich als signifikant (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Therapieart und Immunstatus

Therapieart	Immunsupprimiert	Immunkompetent	p-Wert
Systemtherapie	4 (12,9 %)	3 (3,2 %)	0,065
Strahlentherapie	9 (29,0 %)	9 (9,7 %)	0,016
ECT	4 (12,9 %)	0 (0 %)	0,003

ECT: Elektrochemotherapie

Bei immunsupprimierten Patienten betrug die durchschnittliche Tumordicke 6,38 mm mit einem Minimum von 3 mm, einem Maximum von 14 mm und einem Median von 5,60 mm. Bei den immunkompetenten Patienten betrug die durchschnittliche

Tumordicke 6,94 mm, mit einem Minimum von 3 mm, einem Maximum von 27 mm und einem Median von 5,60 mm (siehe Tabelle 22, Abbildung 31). Hier ergab sich mit einem p-Wert von 0,780 kein wesentlicher Unterschied.

Tabelle 22: Tumordicke in Bezug auf den Immunstatus

Immunsuppression		Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Nein	Tumordicke	3 mm	27 mm	5,60 mm	6,94 mm	4,485 mm
Ja	Tumordicke	3 mm	14 mm	5,60 mm	6,38 mm	3,103 mm

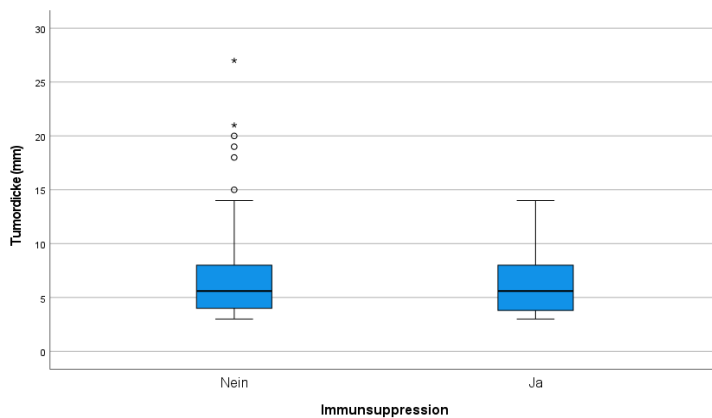


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Tumordicke und Immunstatus

Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Immunsuppression 36,1 % betrug, war die 5-Jahres-Überlebensrate bei immunkompetenten Patienten 97,8 % (siehe Abbildung 32). Der Unterschied zeigte sich bei einem p-Wert von 0,004 hinsichtlich des Überlebens als signifikant.

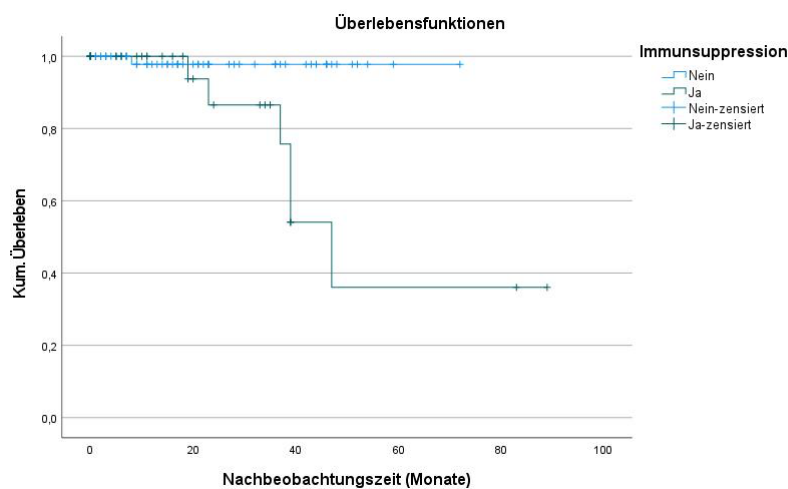


Abbildung 32: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf Immunstatus

Hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit waren die immunsupprimierten Patienten im Durchschnitt 24,79 Monate in Kontrolle, während die immunkompetenten Patienten im Durchschnitt nur 14,97 Monate nachbeobachtet wurden (siehe Abbildung 33). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,013 signifikant.

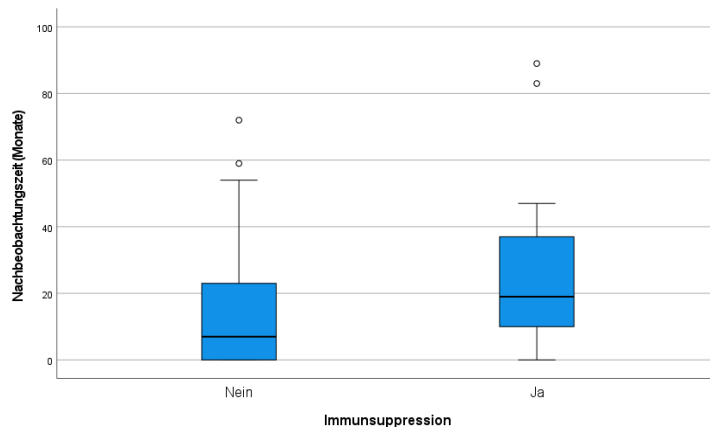


Abbildung 33: Nachbeobachtungszeit in Bezug auf Immunstatus

4.3 Vergleich der Patientenkollektive (mit und ohne Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)

Acht Patienten (6,5 %) unterzogen sich einer SLNB. Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose lag bei den Patienten, die keinen SLNB erhielten, bei 78,27 Jahren, wobei der jüngste Patient 34 Jahre und der älteste 101 Jahre alt war. Bei den Patienten, die sich einer SLNB unterzogen, betrug das Durchschnittsalter 70,13 Jahre, der jüngste war 51 Jahre alt und der Älteste 85 Jahre (siehe Tabelle 23, Abbildung 34). Es wurde ein signifikanter Altersunterschied mit einem p-Wert von 0,038 festgestellt.

Tabelle 23: Alter bei der Erstdiagnose in Bezug auf SLNB

Deskriptive Statistiken

SLNB	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Nein Alter	34	101	80,00	78,72	10,575
Ja Alter	51	85	72,50	70,13	11,344

SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

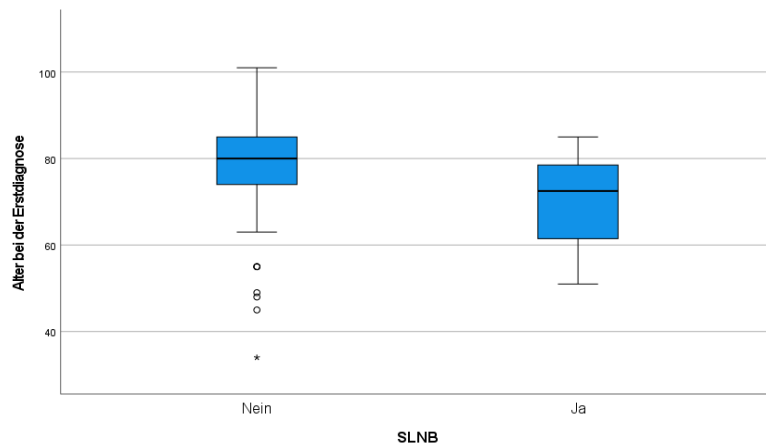


Abbildung 34: Altersverteilung in Bezug auf SLNB

Bei den Patienten ohne SLNB waren 73,3 % (n = 85) Männer und 26,7 % (n = 31) Frauen. Bei den Patienten mit SLNB waren 75 % (n = 6) Männer und 25 % (n = 2) Frauen (siehe Abbildung 35). Der Unterschied war nicht signifikant, mit einem p-Wert von 1,000.

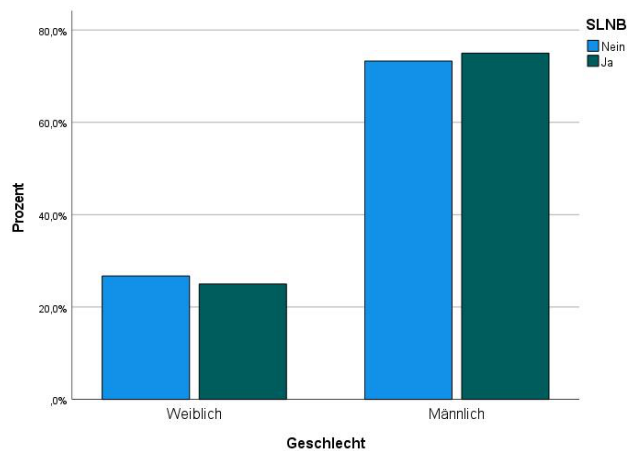


Abbildung 35: Geschlechtsverteilung in Bezug auf SLNB

Die meisten Tumore bei Patienten ohne SLNB waren im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert (n = 88, 75,9 %), gefolgt von den Beinen (n = 14, 12,1 %), den Armen (n = 12, 10,3 %) und dem Rumpf (n = 2, 1,7 %). Die häufigste Tumorlokalisation bei Patienten mit SLNB waren Rumpf und Beine mit jeweils 37,5 % (n = 3), gefolgt vom Kopf-Hals-Bereich und den Armen mit jeweils 12,5 % (n = 1) (siehe Abbildung 36). Das Ergebnis war signifikant mit einem p-Wert von < 0,001.

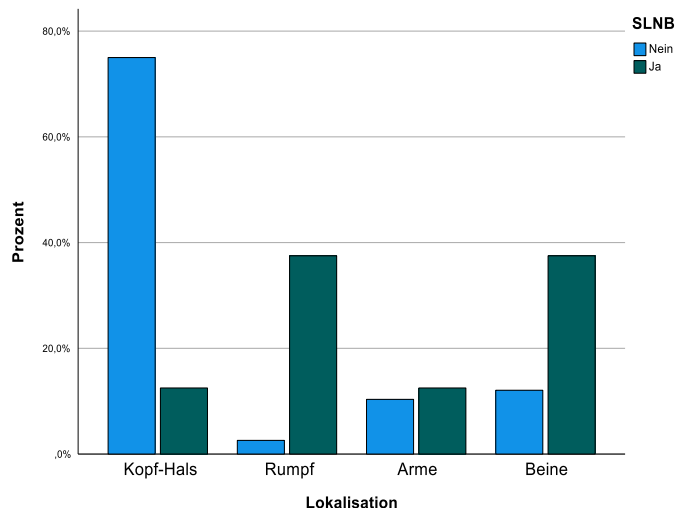


Abbildung 36: Tumorlokalisierung in Bezug auf SLNB

Die häufigste Stelle für die SLNB war die Axilla mit 50 % (n = 4). Ansonsten wurden bei drei Patienten (37,5 %) der inguinale Schilddrüsenlymphknoten entfernt und bei einem Patienten (12,5 %) ein zervikaler SLN.

Bei der Hälfte der Patienten (n = 4, 50 %) wurde nur ein Lymphknoten entnommen. Bei einem Patienten (12,5 %) wurden 2 Lymphknoten entfernt, bei einem Patienten (12,5 %) wurden 6 Lymphknoten entnommen und bei zwei Patienten (25 %) konnte die Anzahl entfernter Lymphknoten nicht eruiert werden.

Patienten ohne SLNB entwickelten in 18,1 % (n = 21) ein Lokalrezidiv, während Patienten mit SLNB kein Lokalrezidiv entwickelten. Mit einem p-Wert von 0,349 war der Unterschied dennoch nicht signifikant (Abbildung 37).

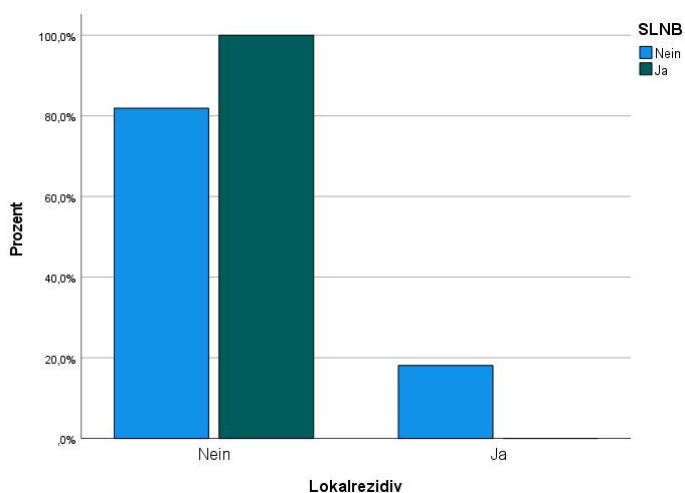


Abbildung 37: Lokalrezidiv in Bezug auf SLNB

13,8 % (n = 16) der Patienten ohne SLNB entwickelten Metastasen. Bei den Patienten mit SLNB konnte bei 25 % (n = 2) eine Metastasierung im Verlauf nachgewiesen werden, ein Patient war bereits SLNB positiv (12,5 %) und der andere Patient war zwar SLNB negativ, entwickelte aber im Verlauf Fernmetastasen. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,328 nicht signifikant (siehe Abbildung 38).

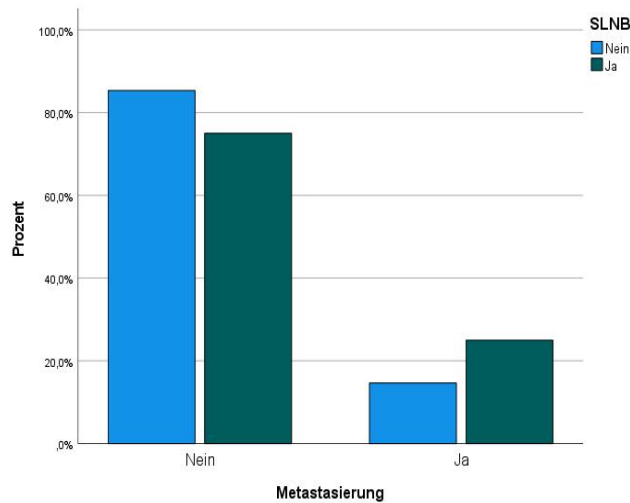


Abbildung 38: Metastasierung in Bezug auf SLNB

Von den 116 Patienten ohne SLNB haben 8,6 % (n = 10) eine LAD erhalten, während bei der Patientengruppe mit SLNB bei 12,5 % (n = 1) nur eine LAD durchgeführt wurde (siehe Tabelle 24, Abbildung 39). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,535 nicht signifikant.

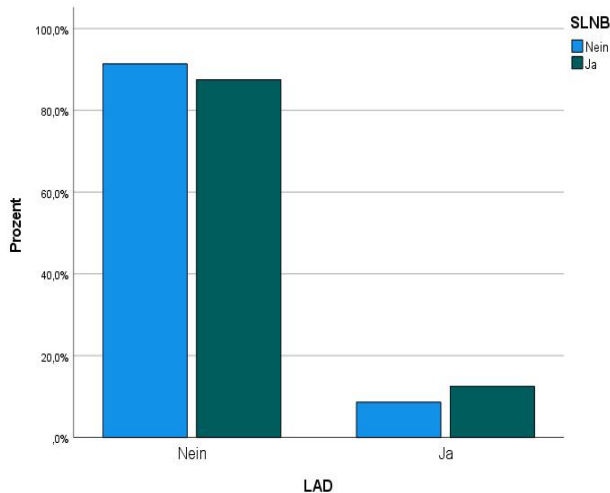


Abbildung 39: LAD in Bezug auf SLNB

Tabelle 24: LAD in Bezug auf SLNB

SLNB * LAD Kreuztabelle

Anzahl

	LAD		Gesamt
	Nein	Ja	
SLNB	Nein 106	10	116
	Ja 7	1	8
Gesamt	112	12	124

LAD: Lymphadenektomie

In der SLNB-Gruppe (n = 8) war nur bei einem Patienten ein positiver SLNB (12,5 %) feststellbar. Dieser befand sich axillär, woraufhin eine LAD und Nachbestrahlung durchgeführt wurden. Im Verlauf konnte weder ein Rezidiv noch Metastasierung festgestellt werden. Ein Patient mit negativer SLNB, einer R0-Exzision mit einer Tumordicke von jedoch 20 mm verstarb nach 8 Monaten nach einer palliativen Strahlentherapie aufgrund von Knochen- und Lungenmetastasen. Ein Patient mit negativen SLNB und R2-Exzision musste der Unterschenkel amputiert werden. Im weiteren Verlauf traten hier weder Lokalrezidive noch Metastasierungen auf.

Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich hinsichtlich einer postoperativen Wundinfektion. Bei 12,1 % (n = 14) der Patienten ohne SLNB trat eine postoperative Wundheilungsstörung auf. Im Vergleich dazu lag der Anteil bei Patienten mit SLNB bei 25 % (n = 2) (siehe Abbildung 40), wobei der Unterschied mit einem p-Wert von 0,275 nicht signifikant war.

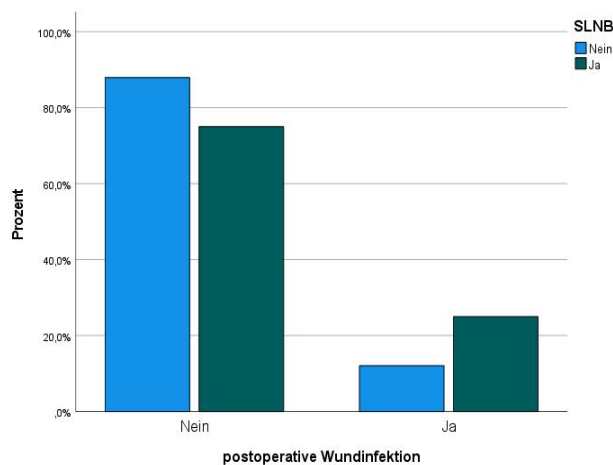


Abbildung 40: Auftreten von postoperativer Wundinfektion in Bezug auf SLNB

Ein Mehrfachtumor wurde bei 28,4 % (n = 33) der Patienten ohne SLNB und bei 25 % (n = 2) der Patienten mit SLNB gefunden. Hier waren die Unterschiede ebenfalls nicht signifikant, da der p-Wert 1,00 betrug.

In der Patientengruppe ohne SLNB betrug die durchschnittliche Tumordicke 6,45 mm, mit einem Minimum von 3 mm und einem Maximum von 27 mm. Der Median lag bei 5,40 mm. In der anderen Patientengruppe mit SLNB betrug die durchschnittliche Tumordicke 11,69 mm, mit einem Minimum von 3 mm und einem Maximum von 20 mm. Der Median lag bei 11,00 mm (siehe Tabelle 25, Abbildung 41). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,011 signifikant.

Tabelle 25: Tumordicke in Bezug auf SLNB

Deskriptive Statistiken

SLNB		Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Nein	Tumordicke	3 mm	27 mm	5,40 mm	6,45 mm	3,796 mm
Ja	Tumordicke	3 mm	20 mm	11,00 mm	11,69 mm	6,181 mm

SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

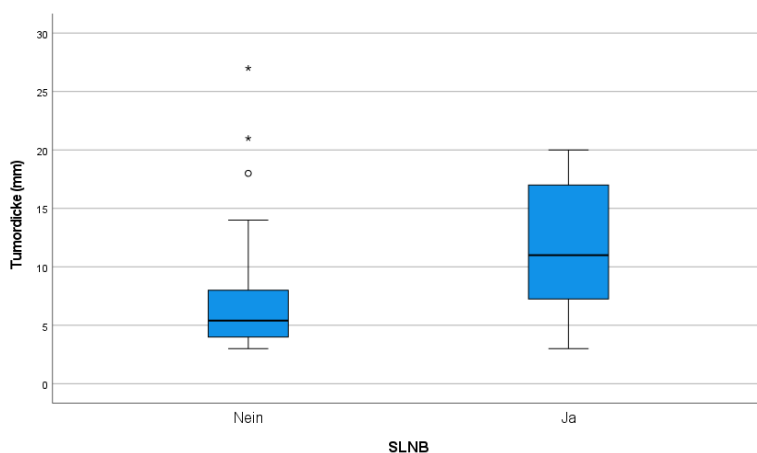


Abbildung 41: Vergleich der Tumordicke in Bezug auf SLNB

Im Kollektiv ohne SLNB kamen in 50 % der Fälle (n = 58) weitere Tumorerkrankungen vor, während es bei Patienten mit SLNB bei nur einer war (12,5 %). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden, da der p-Wert bei 0,064 lag.

In der Patientengruppe ohne SLNB war bei 26,7 % (n = 31) eine Immunsuppression vorhanden, in der Gruppe mit SLNB waren alle Patienten (n = 8) immunkompetent.

Der Unterschied im Immunstatus konnte mit einem p-Wert von 0,199 als nicht signifikant bewertet werden.

Die Patienten ohne SLNB wurden im Durchschnitt 17,3 Monate nachbeobachtet, während die Patienten mit SLNB im Durchschnitt 20,0 Monate nachbeobachtet wurden. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,290 nicht signifikant (siehe Abbildung 42).

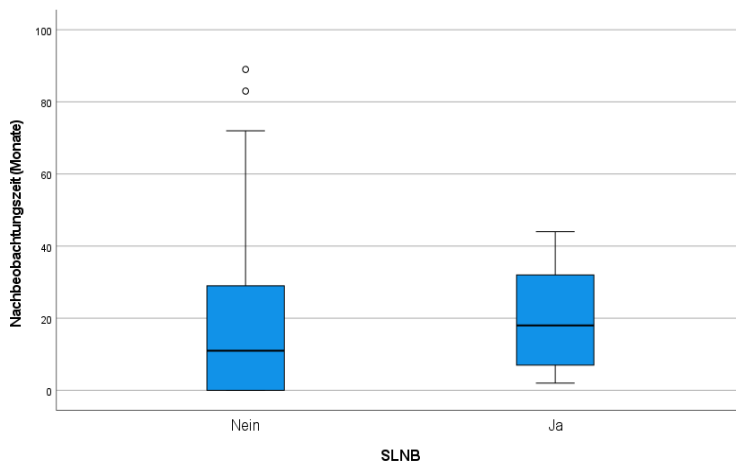


Abbildung 42: Nachbeobachtungszeit in Bezug auf SLNB

Während die 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne SLNB 94,7 % betrug, war die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit SLNB 83,3 % (siehe Abbildung 43). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens (p-Wert von 0,356).

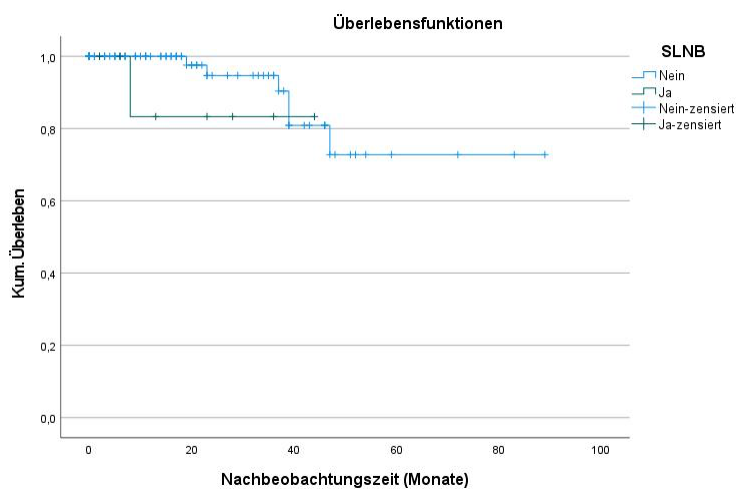


Abbildung 43: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf SLNB

4.4 Vergleich der Patientenkollektive (metastasiert vs. nicht metastasiert)

Von insgesamt 124 Patienten entwickelten 15,3 % (n = 19) Metastasen. 14 Patienten (11,29 %) entwickelten nur Lymphknotenmetastasen, 3 Patienten sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen (2,42 %) und 1 Patient nur Fernmetastasen (0,81 %).

Unter den metastasierten Patienten, waren 36,8 % (n = 7) Frauen und 63,2 % (n = 12) Männer. Bei den übrigen Patienten ohne Metastase waren es 24,8 % (n = 26) Frauen und 75,2 % (n = 79) Männer (siehe Abbildung 44). Bei einem p-Wert von 0,273 war kein signifikanter Geschlechtsunterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen.

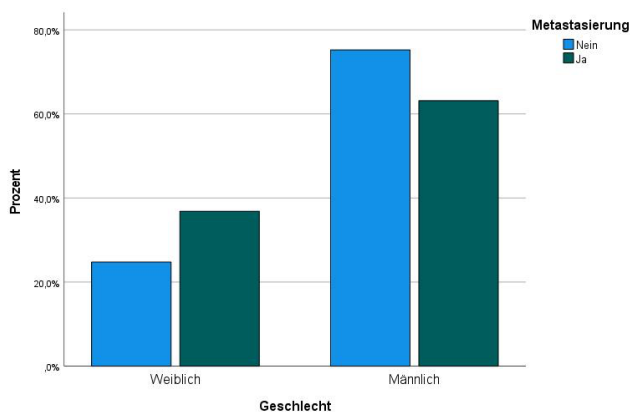


Abbildung 44: Geschlechtsverteilung in Bezug auf Metastasierung

Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose bei Patienten ohne Metastase betrug 78,13 Jahre, wobei der jüngste Patient 34 Jahre und der älteste 101 Jahre alt war. Bei den Patienten mit Metastasen betrug das durchschnittliche Alter 75,63 Jahre, das jüngste Alter betrug 55 Jahre und das höchste 91 Jahre (siehe Tabelle 26). Es gab keinen signifikanten Altersunterschied, mit einem p-Wert von 0,132.

Tabelle 26: Alter bei der Erstdiagnose in Bezug auf Metastasierung

Deskriptive Statistiken

Metastasierung		Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Nein	Alter	34	101	80	78,13	11,003
Ja	Alter	55	91	76	75,63	9,358

Die durchschnittliche Tumordicke bei Patienten mit Metastasierung betrug 9,01 mm, mit einem Minimum von 5 mm und einem Maximum von 20 mm, der Median lag bei 8,00 mm. Bei Patienten ohne Metastasen war die Tumordicke deutlich kleiner. So betrug der Mittelwert 6,44 mm, mit einem Minimum von 3 mm und einem Maximum von 27 mm, der Median lag bei 5,00 mm (siehe Tabelle 27, Abbildung 45). Dies ergab ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Tabelle 27: Tumordicke in Bezug auf Metastasierung

Deskriptive Statistiken

Metastasierung		Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Nein	Tumordicke	3 mm	27 mm	5,00 mm	6,44 mm	4,126 mm
Ja	Tumordicke	5 mm	20 mm	8,00 mm	9,01 mm	3,845 mm

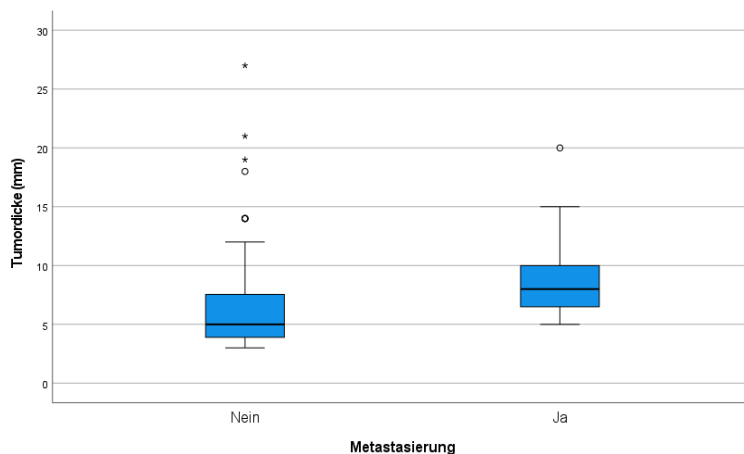


Abbildung 45: Tumordicke in Bezug auf Metastasierung

Bei Patienten mit Metastasierung befanden sich die Tumoren zu 52,6 % im Kopf-Hals-Bereich ($n = 10$), zu 26,3 % an den Beinen ($n = 5$), zu 10,5 % an den Armen ($n = 2$) und zu 10,5 % am Rumpf ($n = 2$). Bei Patienten ohne Metastasierung befanden sich die Tumore vor allem zu 75,2 % im Kopf-Hals-Bereich ($n = 79$), zu 11,4 % an den Beinen ($n = 12$), zu 10,5 % an den Armen ($n = 11$) und nur zu 2,9 % am Rumpf ($n = 3$) (siehe Tabelle 28, Abbildung 46). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,107 nicht signifikant.

Tabelle 28: Verteilung der Tumorlokalisation in Bezug auf Metastasierung

Lokalisation		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nein	Kopf-Hals	79	75,2	75,2	75,2
	Rumpf	3	2,9	2,9	78,1
	Arme	11	10,5	10,5	88,6
	Beine	12	11,4	11,4	100,0
	Gesamt	105	100,0	100,0	
Ja	Kopf-Hals	10	52,6	52,6	52,6
	Rumpf	2	10,5	10,5	63,2
	Arme	2	10,5	10,5	73,7
	Beine	5	26,3	26,3	100,0
	Gesamt	19	100,0	100,0	

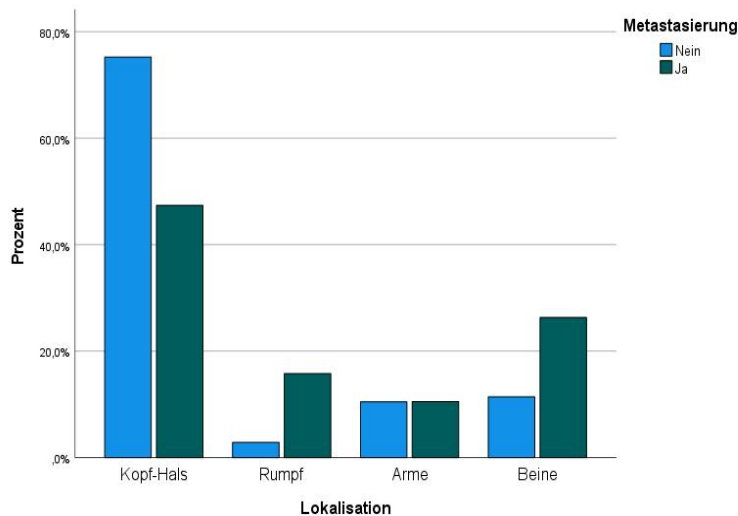


Abbildung 46: Verteilung der Tumorlokalisation in Bezug auf Metastasierung

Patienten mit einer Metastasierung wiesen mit 63,2 % (n = 12) Tumoren an UV-exponierten Hautstellen auf, während der größte Anteil nicht metastasierter Patienten ihre Tumore an UV-exponierten Hautarealen hatten (96,2 % (n = 101)) (siehe Abbildung 47). Der Unterschied war mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

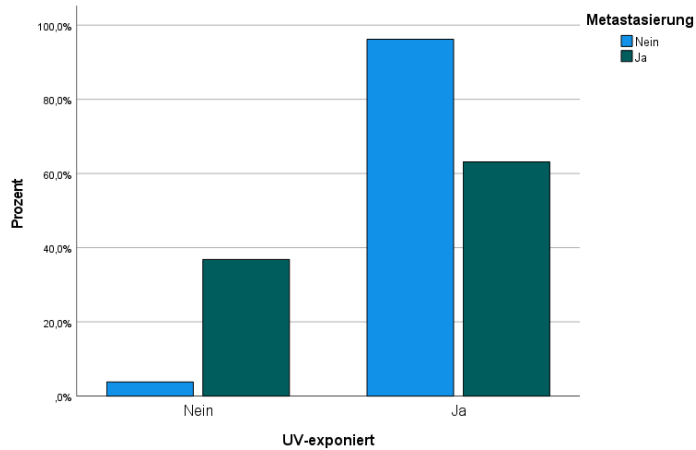


Abbildung 47: UV-exponierte Lokalisation in Bezug auf Metastasierung

Unter den Patienten, die Metastasen entwickelt hatten, waren 47,4 % (n = 9) immunsupprimiert, während bei den Patienten ohne Metastasen 21,0 % (n = 22) eine Immunsuppression aufwiesen (siehe Abbildung 48). Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,021.

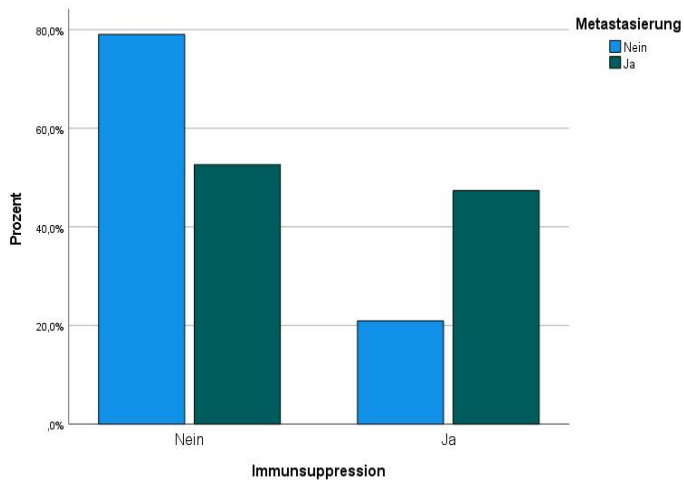


Abbildung 48: Auftreten von Metastasen in Bezug auf Immunstatus

Während die 5-Jahre-Überlebensrate bei Patienten ohne Metastasierung bei 83,9 % lag, war die 5-Jahre-Überlebensrate bei Patienten mit Metastasen bei 46,1 % (siehe Abbildung 49). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,036 hinsichtlich des Überlebens signifikant.

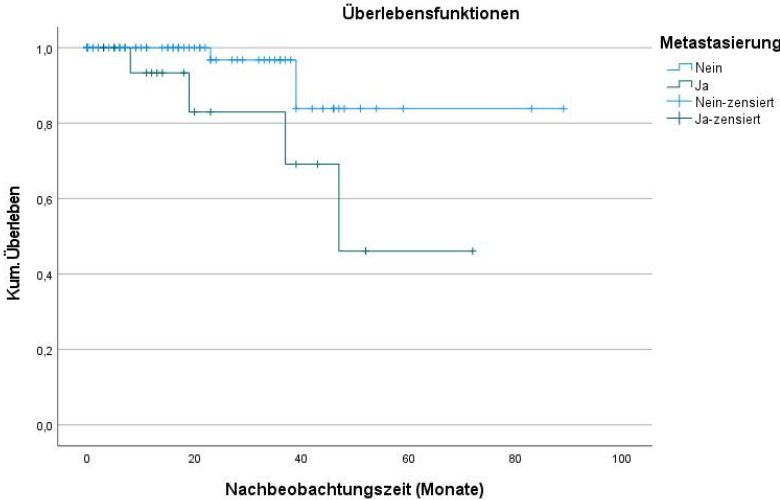


Abbildung 49: Überleben ab Erstdiagnose in Bezug auf Metastasierung

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war das Erfassen von Real-World Daten von Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinomen über einen Zeitraum von 10 Jahren an der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz. Die retrospektiv erfassten Daten werden mit den Angaben der bestehenden Literatur verglichen und hinsichtlich der nationalen Leitlinienkonformität überprüft (62).

In der vorgestellten Studie waren ähnlich wie in der Literatur beschrieben mehr Männer als Frauen betroffen (91 Männer und 33 Frauen), das Verhältnis der Geschlechter lag bei 2,76 (124-126). In der Studie von Ribero et al. waren 55 Männer und 26 Frauen beteiligt, das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 2,11 (124). In der Studie von Mourouzis et al. waren 143 Männer und 51 Frauen beteiligt, das Verhältnis betrug 2,8 (125). In der Studie von Dimonitsas et al. betrug das Verhältnis 2,13, mit 1.038 Männern und 486 Frauen (126).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug in dieser Studie 77,74 Jahre und entsprach den Ergebnissen anderer Studien (6, 15, 127). Wie auch in anderen Untersuchungen wurde in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass cSCC hauptsächlich bei älteren Patienten diagnostiziert wird. So lag das mittlere Diagnosealter in der Studie von Rudolph et al. für cSCC zwischen 1998 und 2010 bei 74,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,7 Jahren (6). In der Studie von Brantsch et al. lag das Durchschnittsalter der 615 auswertbaren Patienten mit cSCC bei 72 Jahren (15). Schaefer berichtete von einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 79,5 Jahren mit einer Standardabweichung von etwa 11 Jahren (127).

Die Mehrheit der cSCCs (91,1 %, n = 113) in unserem Kollektiv trat an UV-exponierten Hautstellen auf und die meisten Tumoren befanden sich in der Kopf-Hals-Region (71,8 %, n = 89). Diese Beobachtung wird auch in den Publikationen (124, 128) bestätigt. Ähnlich wie bei Mourouzis et al. waren die meisten Kopf-Hals-Tumore an der Kopfhaut lokalisiert, gefolgt von Tumoren im Ohrbereich (125). Diese Ergebnisse lassen sich durch verschiedene Faktoren erklären. Die Hauptursache für die Entstehung von cSCCs ist eine langfristige und sich wiederholende Exposition

gegenüber UV-Strahlung (129). Das hohe Alter und die gehäufte Lokalisation an UV-exponierten Hautstellen, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, lassen sich durch eine höhere Lebenserwartung, eine langjährige vermehrte Sonnen- oder UV-Exposition, vermehrte Aktivitäten im Freien, veränderter Kleidungsstil und den Ozonabbau erklären (130). Die UV-Strahlung beschleunigt die Hautalterung und erhöht das Risiko von Hautkrebs durch Schäden an der DNA. Dies ist besonders bei älteren Menschen der Fall, da ihre Fähigkeit zur DNA-Reparatur abnimmt und somit das Risiko von abnormalen Zellwachstum und Mutationen steigt. Die altersbedingte Schwächung des Immunsystems wird durch die UV-Strahlung protrahiert, was wiederum das Krebsrisiko erhöht und die Fähigkeit des Körpers zur Reparatur geschädigter Hautzellen verringert (131).

Mehrere Publikationen haben den Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Prognose von cSCC untersucht. Brantsch et al. zeigten, dass die Lokalisation am Ohr ein wichtiger prognostischer Faktor für ein metastatisches Geschehen war (15). Bei Roozeboom et al. war die Lokalisation am Ohr ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung von Metastasen (132). Eine andere Untersuchung identifizierte die Lage am Ohr oder an der Schläfe als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten regionaler Lymphknotenmetastasen und krankheitsspezifischer Todesfälle (7). In der Studie von Harris et al. mit 212 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinom haben Patienten mit Ohr-, Wangen-, Schläfen- oder Lippentumoren ein erhöhtes Metastasierungsrisiko (133). Brougham et al. berichteten, dass cSCC der Lippe, der Wange und des aurikulären Bereichs unabhängige Risikofaktoren für Metastasen waren (134). Cooper et al. betrachteten die Kopfhaut neben den Lokalisationen am Ohr und an der Lippe als Hochrisikofaktor für aggressives Verhalten von cSCC bei organtransplantierten Patienten (135). In der Studie von Dinehart und Pollack wiesen Tumore an der Schläfe, am Handrücken und an der Lippe ein höheres Metastasierungsrisiko auf (119). In der Arbeit von Knuutila et al. wurden Lokalisationen an Unterlippe oder Stirn als unabhängige Risikofaktoren für Metastasen identifiziert (136). In der Studie von Rowe et al. wurde für cSCC auf sonnenexponierter Haut nach mehr als fünf Jahren Beobachtungszeit eine Metastasierungsrate von lediglich 5,2 % festgestellt. Allerdings wies die Metastasierungsrate bei Läsionen, die am Ohr und an den Lippen auftreten, mit 8,8

% bzw. 13,7 % deutlich höhere Werte auf. In der erwähnten Studie wurden Narbenkarzinome als nicht sonnenexponierte cSCC klassifiziert und wiesen eine Metastasierungsrate von 37,9 % auf (39). In der Studie von Morelló-Vicente et al. mit 558 Patienten wurde keine Unterschiede bei den Metastasierungsraten zwischen stark- und weniger sonnenexponierten Arealen festgestellt (4,1 % gegenüber 5,3 %). In der Studie wurden cSCC im Kopf- und Halsbereich als stark sonnenexponiert und cSCC im Bereich des Rumpfes sowie der oberen und unteren Extremitäten als weniger sonnenexponiert klassifiziert. Es gab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Tumordicke zwischen stark sonnenexponierten und weniger sonnenexponierten Arealen (137).

In unserer Studie zeigte sich jedoch deutlich, dass Tumore an nicht UV-exponierten Hautstellen ein höheres Metastasierungsrisiko bedeuten. Patienten mit Tumoren am Rumpf hatten die höchste Metastasierungsrate mit 40 %. Wir definierten Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Dekolleté, an Unterarmen, Händen und Unterschenkeln als UV-exponiert, während Tumore am Rumpf, an Oberarmen, Oberschenkeln und Füßen als nicht UV-exponiert klassifiziert wurden. Das erhöhte Metastasierungsrisiko bei Tumoren an nicht UV-exponierten Hautstellen könnte auf die signifikant größere Tumordicke in unserem Patientenkollektiv zurückzuführen sein. Während die mittlere Tumordicke bei Tumoren an nicht-UV-exponierten Hautstellen bei 9,25 mm lag, betrug sie bei Tumoren an UV-exponierten Hautstellen im Durchschnitt nur 6,55 mm. Hinsichtlich der Tumordicke waren die Unterschiede zwischen dem Rumpf im Vergleich zu den Extremitäten und dem Kopf (Arm-Rumpf, Bein-Rumpf Kopf-Rumpf) ebenfalls signifikant. Die durchschnittliche Tumordicke am Rumpf betrug 13,80 mm. Im Vergleich dazu wiesen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine mittlere Tumordicke von 6,52 mm auf, während die Tumoren an den Beinen durchschnittlich 6,88 mm und an den Armen 5,81 mm dick waren. Die Diagnose konnte wahrscheinlich früher gestellt werden, zumal die Extremitäten zumindest auch zeitweilig UV-exponiert sind.

In unserer Analyse haben Patienten mit einer Tumordicke von mehr als 6 mm im Vergleich zu Patienten mit einer Tumordicke von 3 bis 5,9 mm signifikant häufiger Metastasen entwickelt (26,3 % (n = 15) vs. 3,1 % (n = 2), $p < 0,001$). Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Publikationen, die ebenfalls

gezeigt haben, dass eine größere Tumordicke bei Patienten mit cSCC mit einem höheren Metastasierungsrisiko verbunden ist. In der Studie von Brantsch et al. wurde eine Tumordicke größer als 2,0 mm bereits mit einem signifikanten Metastasierungsrisiko in Verbindung gebracht, während eine Tumordicke größer als 6,0 mm mit einem hohen Risiko für Metastasierung und Lokalrezidive assoziiert war (15). In der Studie von Frierson et al. entwickelten 74 % der Tumore mit einer Dicke von mehr als 6 mm Metastasen (138). Auch in der Analyse von Kofler et al. erwies sich die Tumordicke des Primärtumors als hochsignifikanter Parameter für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen (88). Veness et al. bezeichneten eine Tumordicke von 4 bis 5 mm als wichtigen Prädiktor für Lymphknotenmetastasen (139). In der Studie von Roozeboom et al. erwies sich die Tumordicke ebenfalls als wichtiger prognostischer Faktor bei cSCC an allen Körperstellen. In der multivariaten Überlebensanalyse war jeder Millimeter Zunahme des Tumordurchmessers und der Tumordicke ein unabhängiger Prädiktor für ein lokales Rezidiv sowie für Metastasierung (132). Bei Krediet et al. war das Risiko für Metastasen mit einer Tumordicke > 4 mm und einem Tumorrezidiv verbunden (68). Rowe et al. konnten ebenfalls eine Korrelation zwischen Tumordicke und Metastasierungsrisiko zeigen. Während die Metastasierungsrate bei Tumoren mit der Dicke < 4 mm bei nur 6,7 % lag, traten bei Tumoren mit einer Dicke von 4 mm oder mehr zu 45,7 % Metastasen auf (39).

Unsere Ergebnisse konnten keine erhöhte Mortalität bei Tumoren mit einer Dicke von mehr als 6 mm zeigen. Die 5-Jahre-Gesamtüberlebensrate betrug in unserem Kollektiv 72,7 %, die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate 93,8 % und die 3-Jahre krankheitsspezifische Überlebensrate 95,9 %. Allerdings haben einige Studien den Einfluss von Tumordicke auf das Überleben verdeutlicht. Clayman et al. untersuchten 210 cSCC-Patienten, bei der die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate 70 % und die krankheitsspezifische Überlebensrate 85 % betrug. Die Invasion über subkutane Strukturen hinaus war signifikant mit der krankheitsspezifischen Sterblichkeit bei cSCC assoziiert (140). In der Untersuchung von Eigentler et al. betrug die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate und die krankheitsspezifische Überlebensrate 65,7 % bzw. 95,3 %. Die Tumordicke erwies sich hier als signifikanter Prädiktor sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das cSCC-spezifische Überleben (141). Friedman

et al. berichteten, dass alle Tumore, die einen tödlichen Verlauf nahmen, mindestens 10 mm dick waren, und von den vier tödlichen Läsionen erstreckten sich alle auf das subkutane Gewebe oder tiefere Strukturen. Das krankheitsfreie Überleben war bei Patienten mit Läsionen größer als 4 mm signifikant schlechter (142).

Die hohe Überlebensrate in unserer Studie könnte auf die vergleichsweise kurze Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 17,32 Monate) zurückzuführen sein. Außerdem wurden viele unserer Patienten von Hautarztpraxen überwiesen, und die Nachsorge erfolgte in der Regel wieder in diesen Praxen. Daher ist es wahrscheinlich, dass die tatsächliche Sterberate höher ist, als es die in unserer Studie dokumentierten Daten widerspiegeln.

In der Literatur wird für Plattenepithelkarzinom eine Metastasierungsrate von 0,1-20,7 % angegeben (15, 40, 119, 134, 143-147). In unserer Studie entwickelten in der Nachbeobachtungszeit 19 Patienten (15,3 %) Metastasen. Von diesen hatten 17 Patienten (13,7 %) Lymphknotenmetastasen und 4 Patient (3,2 %) Fernmetastasen und liegen somit innerhalb der in anderen Studien berichteten Werte.

Die Rate der Lokalrezidive nach der Behandlung von primären cSCCs variiert je nach Anzahl der cSCC-Tumoren und liegt zwischen 3 und 36,8 % (148). In der Untersuchung von Khan et al. mit 598 cSCCs betrug die Rate der Lokalrezidive nach 5 Jahren 4,3 % (n = 26) (149). In einer weiteren Studie mit 527 Patienten mit Hochrisiko cSCC wurde bei 22 (3,8 %) Tumoren ein Lokalrezidiv nachgewiesen (96). In der Studie von Morelló-Vicente et al. mit 558 Patienten lag die Lokalrezidivrate bei 14,3 % (137). Unsere Studie zeigt eine Lokalrezidivrate von 21 Patienten (16,9 %), die im Vergleich zu den Literaturangaben etwas höher ist. Die mittlere Tumordicke bei Lokalrezidiven lag bei 6,24 mm, mit Minimum von 1 mm und einem Maximum von 18 mm. In unserer Studie befanden sich die meisten Primärtumoren, die im Verlauf Lokalrezidive entwickelten, in der Kopf-Hals-Region (71,4 %, n = 15), Von diesen Patienten zeigten 5 Fälle (23,8 %) Lokalrezidive an Hochrisiko-Stellen wie dem Ohr und der Lippe. Bei 4 Patienten traten die Tumoren an den Beinen auf (19 %), und bei 2 Patienten befanden sie sich an den Armen (9,5 %). In einer weiteren retrospektiven Studie mit 190 Patienten lag die Lokalrezidivrate bei 38 % (n = 73). Die meisten Lokalrezidive traten bei Primärtumoren wie in unserer Studie im Kopf- und

Halsbereich auf (82 %, n = 60). Unter diesen Patienten waren 17 Lokalrezidive (23 %) in Hochrisiko-Lokalisationen wie dem Ohr und der Lippe zu verzeichnen (150). In der Untersuchung von Friedman et al. an 63 Patienten mit cSCC des Rumpfes und der Extremitäten lag der Anteil an Patienten mit Lokalrezidiven und/oder Metastasen bei 14 % (n = 9) und damit etwas niedriger als in unserer Beobachtungsgruppe. Alle Tumorrezidive in dieser Studie traten an den Extremitäten auf, wobei Tumore im Kopf- und Halsbereich von der Studie ausgeschlossen wurden. Außerdem waren alle rezidivierenden Tumoren 4 mm oder dicker und betrafen die tiefe Hälfte der Dermis oder tiefer liegende Strukturen (142).

Tabelle 29: Literaturvergleich in Bezug auf Lokalrezidive

Studie	Patienten	N	LR-Rate (%)	Lokalisation Primärtumoren von Lokalrezidive
Eigene Studie	Tumordicke \geq 3 mm	124/-	16,9 %	71,4 % an Kopf-Hals-Region
Khan et al.	–	-/598	4,3 %	70 % an Kopf-Hals-Region
Soleymani et al.	Hochrisiko cSCC	527/579	3,8 %	–
Morelló-Vicente et al.	–	558/-	14,3 %	91,25 % an stark sonnenexponierten Arealen (Kopf-Hals)
Hillen et al.	Fortgeschrittenes cSCC	190/-	38 %	82 % an Kopf-Hals-Region
Friedman et al.	–	63/-	–	100 % an Extremitäten (Kopf-Hals Tumore wurden ausgeschlossen)

N: Anzahl der Patienten/Tumoren; LR: Lokalrezidiv

Bei 83,3 % der Patienten, die Metastasen entwickelten, und bei 80,9 % der Patienten, die ein Lokalrezidiv erlitten, traten diese innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstdiagnose auf. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien beobachtet (siehe Tabelle 30). In der Studie von Mourouzis et al. mit 194 Patienten, lag die regionale Metastasierung bei 5,15 %. In dieser Publikation traten alle Metastasen innerhalb der ersten zwei Jahre der Nachbeobachtung auf (125). In der Analyse von Dinehart und Pollack haben 27 von 365 Tumoren (7,4 %) Metastasen entwickelt. Fast 50 % der Metastasen traten innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation auf und fast 80 % traten innerhalb des ersten Jahres auf, wobei alle außer

zwei Metastasen innerhalb von 2 Jahren auftraten (119). In der Studie von Pang et al. betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten von Knotenmetastasen 11,3 Monate (151). Jol et al. beobachteten, dass etwa 76 % der Lymphknotenmetastasen innerhalb von 2 Jahren nach der Behandlung auftraten (152). In der Studie von Sepehripor et al. traten 93 % der Rezidive innerhalb von zwei Jahren auf (153). Bei Khan et al. traten 88 % der Lokalrezidive und 100 % der Lymphknotenmetastasen innerhalb von 2 Jahren (149). Diese Ergebnisse bestätigen die in dieser Arbeit erfassten Angaben.

Tabelle 30: Literaturvergleich in Bezug auf die Rate der Lokalrezidive und Metastasen innerhalb von 2 Jahren

Studie	N	Met.- Rate (%)	LR- Rate (%)	Medianes Auftreten der Met. (Monate)	Medianes Auftreten der LR (Monate)	Met. innerhalb 2 Jahren (%)	LR innerhalb 2 Jahren (%)
Eigene Studie	124/-	15,3 %	16,9 %	–	9,50	83,3 %	80,9 %
Mourouzis et al.	194/-	5,15 %	–	8,3	–	100 %	–
Dinehart & Pollack	-/365	7,4 %	–	–	–	92,6 %	–
Jol et al.	343/-	12 %	–	10,0	–	76 %	–
Sepehripor et al.	721/-	–	6,1 %	–	12,61	–	93 %
Pang et al.	43/-	–	–	11,3	–	–	–
Khan et al.	-/598	1,3 %	4,3 %	5,5	9,0	100 %	88 %

N: Anzahl der Patienten/Tumoren; Met.: Metastase; LR: Lokalrezidiv

Laut einer systematischen Literaturübersicht lag die gemeldete Rate unvollständiger Exzisionen bei cSCC zwischen 0,4 % und 35,7 % (128). In unserer Studie betrug die Rate unvollständiger Exzisionen 5,7 %, was im Rahmen der in anderen Studien berichteten Werte liegt (siehe Tabelle 31). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch keine signifikante Assoziation zwischen Tumordicke, Lokalisation, Alter bei der Erstdiagnose und dem R-Status gezeigt werden. Robertson et al. untersuchten 27 cSCC Patienten, die Rate unvollständiger Exzisionen lag bei 3,1 % (154). In der Analyse von Tan et al. betrug die Gesamtrate der unvollständigen Exzisionen 6,3 %. In dieser Studie wurden Patienten mit Stanz-, Rasier- oder Inzisionsbiopsien und

palliativen Exzisionen ausgeschlossen. Besonders Läsionen am Ohr, erneute Exzisionen und Invasivität waren mit einer hohen Rate unvollständiger Resektionen assoziiert (155). In der Untersuchung von Svensson und Paoli wurden von den 691 cSCCs, 81 (11,7 %) unvollständig exzidiert. Die Lokalisation im Kopf- und Halsbereich wies einen signifikanten Zusammenhang mit einer erhöhten Rate der unvollständigen Exzision auf. Es wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den klinischen Operationsrändern und der Rate der unvollständigen Exzision festgestellt (156). Bovill et al. berichteten von 17,6 % unvollständig exzidierten Tumoren. Es konnte gezeigt werden, dass Tumordurchmesser und die Breslow-Dicke jeweils unabhängig voneinander zum Auftreten von residualer cSCC führen (157). In einer weiteren Studie mit 1468 Patienten hatten 117 (8 %) weiterhin positive Ränder. Statistisch signifikante Risikofaktoren für positive Ränder nach weiter lokaler Exzision des cSCC waren ein höheres Alter bei der Diagnosestellung, Lokalisation der Läsion im Kopf-Hals-Bereich, vorherige Behandlungen, größerer Läsionsdurchmesser, invasiver Subtyp oder eine größere Tumordicke (158). In der Studie von Ribero et al. mit 81 Patienten wiesen 17,3 % der untersuchten Patienten Residualtumore auf. Alle Patienten unterzogen sich einer Exzisionsbiopsie mit einem Sicherheitsabstand von 4 mm. Insbesondere die Lokalisation an den Ohren/Lippen und die Breslow-Dicke erwiesen sich als Hauptrisikofaktoren für eine unvollständige Exzision (124). Marsidi et al. bezeichneten eine Tumortiefe, die über die Dermis hinausgeht, als den wichtigsten Risikofaktor für die unvollständige Exzision von cSCC. In dieser Studie, in der alle cSCCs durch eine weite lokale Exzision behandelt wurden, waren 106 von 1159 Exzisionen (9 %) unvollständig. Hinzu kam das dreifache erhöhte Metastasierungsrisiko (159).

Neben den Tumoreigenschaften scheint auch die Operationstechnik die Rate unvollständiger Exzisionen beeinflussen. Die weite lokale Exzision (WLE) und die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) sind 2 Verfahren, die sich sowohl in der Technik der Tumorexzision als auch in der histologischen Aufarbeitung unterscheiden. MKC erfordert die sofortige Analyse mehrerer Gewebeschnitte und ermöglicht eine genaue Beurteilung der gesamten Tumorränder. Im Gegensatz dazu erfolgt bei WLE eine verzögerte Untersuchung der Proben. Da bei dieser Methode ein kleinerer Teil des Exzisionsrandes histologisch untersucht wird, besteht ein

höheres Risiko falsch negativer Ergebnisse und damit der Fehldiagnose einer unvollständigen Exzision des cSCC (160). So zeigte Studie von van Lee et al. ein geringeres Rezidivrisiko von cSCC nach Mohs-mikrographische Chirurgie (3 % (12 von 380)) gegenüber Standard-Exzisionen (8 % (22 von 292)) (161).

Tabelle 31: Literaturvergleich in Bezug auf die Rate unvollständiger Exzisionen

Studie	N	Rate UE (%)	Risikofaktoren	Techniken
Eigene Studie	124/-	5,7 %,	–	–
Tan et al.	-/480	6,3 %.	Läsionen am Ohr, erneute Exzisionen und Invasivität	Stanz-, Rasier- oder Inzisionsbiopsien und palliativen Exzisionen wurden ausgeschlossen
Svensson und Paoli	651/691	11,7 %	Lokalisation im Kopf- und Halsbereich	Shave-Exzisionen, Kürettagen oder Teilbiopsien wurden ausgeschlossen
Bovill et al.	629/676	17,6 %	Tumordurchmesser und die Breslow-Dicke	Inzisions- oder Shave-Biopsien wurden ausgeschlossen
Stewart und Saunders	1468/-	8 %	Höheres Diagnosealter, Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich, vorherige Behandlungen, größerer Durchmesser, invasiver Subtyp oder eine größere Tumordicke	Weite lokale Exzision
Ribero et al.	81/-	17,3 %	Lokalisation an den Ohren/Lippen und die Breslow-Dicke	Exzisionsbiopsie mit einem Sicherheitsabstand von 4 mm.
Marsidi et al.	566/1159	9 %	Eine Tumortiefe, die über die Dermis hinausgeht	Weite lokale Exzision
Robertson et al.	27/27	3,1 %	–	Inzisionsbiopsien und Stanzbiopsien wurden ausgeschlossen

N: Anzahl der Patienten/Tumoren; UE: unvollständige Exzisionen

Unvollständige Exzisionsränder haben sich in der Literatur als hohe Risikofaktoren für die Entstehung von regionalen Lymphknotenmetastasen (125, 162) und Lokalrezidiven (1, 126) erwiesen. Eine Studie ergab ein höheres relatives Sterberisiko bei Patienten mit unvollständiger Exzision im Vergleich zu Patienten mit vollständiger Resektion (126). In der vorliegenden Arbeit konnte zwar keine signifikante Assoziation zwischen dem R-Status und der Entwicklung von Metastasen oder Lokalrezidiven festgestellt werden, dennoch entwickelten 13,8 % (n = 16) der Patienten eine Metastase und 15,5 % (n = 18) zeigten Lokalrezidive nach R0-Resektion. Bei Patienten mit R1-Resektion allerdings betrug die Metastasierungsrate 50 % (n = 3) und 33,3 % (n = 2) hatten Lokalrezidive. Ein Patient mit R2-Resektion musste eine Unterschenkelamputation durchführen lassen.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die meisten Patienten operiert (99,2 %, n = 123). Von 18 Patienten (14,5 %), die Strahlentherapeutisch behandelt wurden, war die Strahlentherapie bei 15 Patienten (12,1 %) adjuvant und bei 3 Patienten (2,4 %) palliativ. Dabei wurde bei 4 Patienten die Primärtumorregion bestrahlt (3,2 %), bei 6 Patienten (4,8 %) der Rezidivtumor und bei 13 Patienten die Lymphabflusswege (10,5 %). 7 Patienten (5,6 %) wurden mittels Systemtherapie behandelt, darunter war ein Patient nicht operabel und hatte eine Systemtherapie als Monotherapie erhalten. 4 Patienten (3,2 %) wurden mittels ECT behandelt. Eine retrospektive Studie mit 999 Patienten ergab, dass die meisten Patienten operiert wurden, während etwa ein Viertel eine systemische Therapie und/oder Strahlentherapie erhielten (163). In der Studie von Hillen et al. mit 190 Patienten waren ebenfalls die meisten Patienten operiert worden (n = 175, 92 %). Von diesen Patienten hatte ein Großteil (n = 156, 82 %) nur die Operation als Monotherapie erhalten, während 10 % (n = 19) eine Kombination aus Operation, Strahlentherapie und/oder systemischer Therapie erhalten hatten (150). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Operation als bevorzugte Behandlungsoption in Betracht gezogen wird. Andere Therapien werden vor allem unterstützend eingesetzt, um das Behandlungsergebnis zu stabilisieren und abzusichern, oder sie dienen als Alternative, wenn eine Operation beispielsweise aufgrund des allgemeinen Gesundheitszustands, der Tumorlokalisation oder anderer Faktoren nicht durchführbar ist.

5.1 Immunsupprimiert vs. Immunkompetent

Der Immunstatus hat einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung, und die Therapie von cSCC. Angesichts der Lokalisation, des Geschlechts und der Tumordicke gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den immunsupprimierten und den immunkompetenten Patienten.

In unserer Studie waren die Patienten mit Immunsuppression jedoch signifikant jünger (ISP: mittleres Alter = 73,87, Median = 74; IKP: mittleres Alter = 79,04, Median = 81,0). Besonders bei Patienten mit einer Organtransplantation war ein Altersunterschied zu beobachten. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose lag bei Patienten mit Organtransplantation bei 65,5, während Patienten, die keine Transplantation erhielten im Durchschnitt mit 78,59 Jahren deutlich älter waren. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von anderen Studien überein (siehe Tabelle 32). In der Untersuchung von Lott et al. trat ein cSCC bei organtransplantierten Patienten ebenfalls in einem jüngeren Alter auf (58,2 Jahre vs. 70,4 Jahre, $p < 0,0001$) (164). Bei Gjersvik et al. betrug das mediane Diagnosealter zum Zeitpunkt der ersten cSCC 66 Jahre bei Organtransplantierten und 79 Jahre bei Nichtorgantransplantierten (165). In der Studie von Harwood et al. waren Transplantationspatienten zum Zeitpunkt der NMSC-Diagnose im Vergleich zu immunkompetenten Patienten im Schnitt 15 Jahre jünger (61,5 Jahre vs. 73 Jahre, $p < 0,001$) (166). In einer retrospektiven Studie von Greene et al. an 935 Patienten war eine Immunsuppression ebenfalls mit einem jüngeren Diagnosealter assoziiert (69,3 vs. 74,8 Jahre, $p < 0,001$) (55).

Diese Ergebnisse sind wahrscheinlich in erster Linie auf die engmaschige Überwachung immunsupprimierter Patienten und die damit verbundene Früherkennung von Hauttumoren zurückzuführen. Immunsupprimierte Patienten sind außerdem anfälliger für die schädigende Wirkung von UV-Strahlung (167) und Viren wie HPV (168), die ihrerseits zur Entstehung von Hautkrebs beitragen können. In unserem Patientengut wurden immunsupprimierte Patienten auch signifikant länger nachbeobachtet als die Patienten ohne Immunsuppression (24,79 Monate vs. 14,97 Monate, $p = 0,013$).

Tabelle 32: Literaturvergleich in Bezug auf die Assoziation zwischen Alter und Immunstatus

Studie	N	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppen
		Mittleres Alter	Medianes Alter	Mittleres Alter	Medianes Alter	
Eigene Studie	124	73,87	74,0	79,04	81,0	1: Immunsupprimiert 2: Immunkompetent
		65,50	–	78,59	–	1: Organtransplantiert 2: Nicht organtransplantiert
Lott et al.	307	58,2	–	70,4	–	1: Organtransplantiert 2: Nicht organtransplantiert
Gjersvik et al.	47992	–	66,0	–	79,0	1: Organtransplantiert 2: Nicht organtransplantiert
Harwood et al.	65	61,5	–	73,0	–	1: Organtransplantiert 2: Nicht organtransplantiert

N: Anzahl der Patienten

Im Vergleich zu immunkompetenten Patienten traten in unserer Studie bei immunsupprimierten Patienten häufiger weitere Tumorerkrankungen auf (ISP: 71,0 % (n = 22), IKP: 39,8 % (n = 37), $p < 0,003$). Dieses Ergebnis bestätigt, dass ein allgemein erhöhtes Krebsrisiko bei immunsupprimierten Patienten vorliegt. Serraino et al. zeigten, dass eine Immunsuppression mit einem zweifach erhöhten Krebsrisiko einhergeht, besonders für Krebsarten, die möglicherweise mit einer viralen Ätiologie in Verbindung stehen (169). Empfänger von soliden Organtransplantaten haben dabei ein erhöhtes Risiko verschiedene Krebsarten zu entwickeln, wie aus einer weiteren Studie hervorgeht, sowohl infektionsbedingt als auch nicht infektionsbedingt (170).

In unserer Kohorte konnte trotz einer höheren Inzidenz von Mehrfachtumoren kein signifikanter Unterschied zwischen immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten gezeigt werden (siehe Tabelle 33). Auch konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tumoren und dem Auftreten von Metastasen oder Lokalrezidiven nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigten Gonzalez et al.

aber einen deutlich höheren Anteil an immunsupprimierten Patienten mit Mehrfachtumoren im Vergleich zu immunkompetenten Patienten: 57 % gegenüber 25 % (Odds Ratio: 3,91; 95 % CI, 2,39-6,41; $p < 0,001$). In der immunsupprimierten Gruppe hatten Patienten mit Mehrfachtumoren ein höheres Risiko eines Lokalrezidivs als Patienten mit einem einzigen Tumor (50). In der Studie von Lott et al. mit 307 cSCC-Patienten zeigten Transplantatpatienten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine größere Anzahl von Primärtumoren im Vergleich zu immunkompetenten Patienten (164). In der Arbeit von Harwood et al. wurden 160 transplantierte NMSCs und 165 immunkompetente NMSCs miteinander verglichen, wobei bei den Transplantationspatienten häufiger Mehrfachtumore auftraten als bei immunkompetenten Patienten (166). Genders et al. konnten das erhöhte Metastasierungsrisiko bei Empfängern von Organtransplantaten erst beim Auftreten mehrerer cSCC zeigen (53). In einer Analyse von Levine et al. wiesen Patienten mit Mehrfachtumoren ein höheres Risiko für Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen und die kumulative 10-Jahres-Inzidenz von Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen war bei Patienten mit Mehrfachtumoren zudem höher als bei Patienten mit nur einem Tumor (148).

Tabelle 33: Literaturvergleich in Bezug auf die Assoziation zwischen der Inzidenz von Mehrfachtumoren und dem Immunstatus

Studie	N	Inzidenz von Mehrfachtumoren		p-Wert	Gruppen
		Gruppe 1	Gruppe 2		
Eigene Studie	124	38,7 %	24,7 %	0,168	1: Immunsupprimiert 2: Immunkompetent
Gonzalez et al.	318	57 %	25 %	< 0,001	1: Immunsupprimiert 2: Immunkompetent
Lott et al.	307	–	–	Signifikant	1: Transplantiert 2: Immunkompetent
Harwood et al.	100	54 %	2,5 %	< 0,001	1: Transplantiert 2: Immunkompetent

N: Anzahl der cSCC-Patienten

In unserer Analyse hatten 22,6 % ($n = 7$) der immunsupprimierten Patienten postoperative Wundinfektionen, im Vergleich zu 9,7 % ($n = 9$) der immunkompetenten Patienten. Dieser Unterschied ist deskriptiv deutlich, aber nicht signifikant ($p = 0,117$). Balakirski et al. untersuchten 177 Patienten, die insgesamt

284 dermatologische Eingriffe hatten. Sie beobachteten insgesamt 19 Infektionen an der Operationsstelle, von denen 21 % (4/19) bei immunsupprimierten Patienten auftraten. Allerdings stellte sich auch hier die Immunsuppression nicht als signifikanter Risikofaktor für postoperative Infektionen heraus (171). Im Gegensatz dazu konnten Rogues et al. zeigen, dass die Immunsuppression, ein unabhängiger Risikofaktor für Infektionen nach Exzisionen mit rekonstruktivem Verfahren darstellt (172). Nakamura et al. zeigten in einer Analyse mit 512 Patienten, die sich einer ambulanten Operation von Hauttumoren unterzogen, dass bei 22 % der Patienten Infektionen an der Operationsstelle auftraten. Hier wurde eine signifikante Assoziation zwischen der Infektion an der Operationsstelle und der Verwendung von Immunsuppressiva aufgezeigt (173). Diese Ergebnisse betonen die Wichtigkeit einer sorgfältigen Überwachung und Vorbeugung von Infektionen bei Patienten mit Immunsuppression, insbesondere nach operativen Eingriffen. Das Robert Koch Institut empfiehlt ein interdisziplinäres perioperatives Patientenmanagement, um das Risiko postoperativer Infektionen bei immunsupprimierten Patienten zu reduzieren. Dazu gehört auch die Abwägung der Möglichkeit der präoperativen Reduktion der Immunsuppression, Prophylaxe-Maßnahmen und antimikrobieller Therapie (174). Es sind jedoch weitere größere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit von weniger invasiven Methoden und der Gabe von prophylaktischen oder postoperativen Antibiotika bei diesen Patienten zu untersuchen.

In Bezug auf das Überleben und Metastasierung wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Immunsuppression festgestellt. In unserer Studie haben die Patienten mit Immunsuppression mehr Metastasen entwickelt (ISP: 29,0 % (n = 9), IKP: 10,8 % (n = 10), p = 0,021) und die 5 Jahre Überlebensrate war signifikant niedriger (ISP: 36,1 %, IKP: 97,8 %, p = 0,004). Es fand sich aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich von Lokalrezidiven (ISP: 25,8 % (n = 8), IKP: 14,0 % (n = 13), p = 0,166) zwischen immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten. Es gibt einige Publikationen, die auf ein aggressiveres Verhalten von cSCC-Tumoren bei immunsupprimierten Patienten hinweisen. So berichteten Genders et al., dass Empfänger von Organtransplantaten ein höheres Gesamtrisiko für Metastasen aufwiesen als die immunkompetente Bevölkerung (53). In einer retrospektiven Analyse von 76 Patienten zeigte sich, dass immunsupprimierte

Patienten ein signifikant niedrigeres krankheitsfreies 2-Jahres-Überleben hatten (28 % vs. 55 %) und häufiger von einem Rezidiv betroffen waren (61 % vs. 34 %) (175). Eine weitere Studie mit 796 Patienten zeigte, dass immunsupprimierte Patienten ein 2,32-fach erhöhtes Risiko für krankheitsspezifischen Tod im Vergleich zu immunkompetenten Patienten hatten (176). Auch eine Untersuchung von Gonzalez et al. bestätigte den Zusammenhang zwischen Immunsuppression und einem schlechteren Outcome (177). Bei Gjersvik et al. traten Metastasierung und Tod durch cSCC bei Empfänger von Organtransplantaten signifikant häufiger auf als bei Nicht-Organtransplantatempfängern (165). In einer weiteren Arbeit mit 177 Organtransplantierten und 157 immunkompetente Patienten mit cSCC im Kopf- und Halsbereich haben Organtransplantierte im Vergleich zu immunkompetenten Patienten mehr Metastasen entwickelt und das krankheitsspezifische 2-Jahres-Überleben war geringer (178). Auch Lott et al. konnten zeigen, dass Organtransplantierte im Vergleich zur Nicht-Organtransplantatempfängern eine höhere Anzahl an Rezidiven (20 (13,1 %) vs. 3 (2,0 %), $p < 0,0001$) aufwiesen. Darüber hinaus zeigte sich ein eindeutiger Trend zur Signifikanz, da insgesamt 7 (4,6 %) Organtransplantierte Lymphknotenmetastasen entwickelten, während es in der Kontrollgruppe nur 2 (1,3 %) gab (164). In einer Analyse mit Patienten mit Hochrisiko-cSCC in der Kopf-Hals-Region und einer Nachbeobachtungszeit von 19,9 Monaten war die Immunsuppression signifikant mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden (82). In einer weiteren Studie mit 1417 Patienten zeigten immunsupprimierte Patienten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten ein erhöhtes Risiko für Metastasen und krankheitsspezifische Todesfälle. Es wurde festgestellt, dass eine Immunsuppression signifikant mit Auftreten von Lokalrezidiven in Verbindung steht (54). Manyam et al. fanden ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Immunsuppressionsstatus und einem Lokalrezidiv (ISP: 30 (45 %), IKP: 20 (15 %), Hazard Ratio: 3,79; $p < 0,0001$) (179). Eine Studie von Lanz et al. untersuchte 51 Patienten, die nach einer soliden Organtransplantation mit aggressivem cSCC diagnostiziert wurden. Lokalrezidive traten bei 45 % der Patienten auf, während bei 59 % Lymphknotenmetastasen gefunden wurden. Die Prognose der Patienten war schlecht, mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 23 % und einer krankheitsspezifischen 5-Jahres-

Überlebensrate von 30,5 % (180). Laut einer Meta-Analyse haben Patienten mit Immunsuppression und einer Erstdiagnose von lokalisiertem cSCC ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten ohne Immunsuppression. Das Risiko bei Immunsuppression war fast doppelt so hoch (181).

In unserer Untersuchung war die Anzahl der immunsupprimierten Patienten, die mit ECT (ISP: 12,9 % (n = 4), IKP: 0 % (n = 0), p = 0,003) und/oder Strahlentherapie (ISP: 29,0 % (n = 9), IKP: 9,7 % (n = 9), p = 0,016) behandelt wurden, signifikant höher als die Anzahl der immunkompetenten Patienten. Der Unterschied war bei anderen Therapiemodalitäten jedoch nicht signifikant. In der Studie von Lott et al. war die Wahrscheinlichkeit, dass eine Strahlen- oder Chemotherapie erforderlich war, bei Organtransplantierten signifikant höher (164).

5.2 Gruppen mit einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vs. ohne

Angesichts verschiedener Faktoren wie Geschlecht, Metastasierung, Lokalrezidiv, postoperative Wundinfektion, Mehrfachtumor, weitere Tumorerkrankungen und Immunsuppression waren die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne SLNB nicht signifikant. Insgesamt wurden nur wenige SLNB durchgeführt, zumal die Leitlinien bisher keine eindeutigen Empfehlungen aussprechen.

So wurden in unserem Kollektiv eine SLNB am häufigsten bei Tumorlokalisationen am Rumpf und Beinen mit jeweils 37,5 % (n = 3) durchgeführt, während die meisten Tumore in unserem Kollektiv ohne SLNB im Kopf-Hals-Bereich (n = 88, 75,9 %) auftraten.

Weiter konnten wir zeigen, dass Patienten mit SLNB signifikant jünger (mit SLNB: 70,13 Jahre, ohne SLNB: 78,27 Jahre) waren und eine insgesamt höhere Tumordicke (mit SLNB: 11,69 mm, ohne SLNB 6,45 mm) aufwiesen. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Literatur von Arsene gemacht. Hier konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Tumordicke von über 6 mm und der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen festgestellt und SLNB wurde bei einer Tumordicke von mehr als 6 mm sowie beim Vorliegen mehrerer Hochrisikofaktoren empfohlen (182). Der positive Zusammenhang zw. Histologischer Tumordicke und Metastasierung wurde ebenfalls in unsere Studie bestätigt (TD 3,0-5,9 mm: 3,1 % (n

= 2), TD \geq 6 mm: 26,3 % (n = 15), p < 0,001), so dass sich doch die Frage nach einer verstärkten Empfehlung, zur SLNB letztendlich stellt.

Insgesamt wurde bei 8 Patienten (6,5 %) eine SLNB durchgeführt. Von diesen hatte nur ein Patient einen positiven Lymphknoten. Die SLN-Metastasierungsrate betrug 12,5 %, was mit den von anderen Studien berichteten Werten (6,0 - 44 %) übereinstimmt (siehe Tabelle 34) (79, 81, 89, 182-185). Der Patient mit positiven SLN wies eine Tumordicke von 15 mm auf und war dann nach erfolgter LAD und Bestrahlung während der Nachbeobachtungszeit metastasen- und rezidivfrei. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit konnte bei keinem Patienten mit negativen SLN Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidive diagnostiziert werden. Ein Patient verstarb allerdings acht Monate nach der SLNB an metastasiertem Lungenkrebs und somit unabhängig von seinem Plattenepithelkarzinom. In der Untersuchung von Tremblay-Abel mit 93 Patienten, waren 5 (5,4 %) SLNB positiv. Von fünf Patienten bekamen drei eine Neck-dissection und einer erhielt Strahlentherapie. Während der Nachbeobachtungszeit trat bei keinem dieser Patienten ein Rezidiv auf, obwohl in dieser Studie die Tumordicke grösser 6 mm mit positivem SLNB assoziiert war (186). In der Arbeit von Durham et al. mit 53 Patienten konnte in 15,1 % der Fälle eine Lymphknotenmetastase durch SLNB detektiert (74). In der Studie von Fukushima et al. wurde bei 54 Patienten eine SLNB durchgeführt. Die Rate positiver SLN betrug 7,4 %, und bei Tumoren größer als T2 lag die Positivrate bei 12,9 %. Von 13 Patienten, bei denen in den präoperativen Tests eine Metastasierung vermutet wurde, hatte nur ein Patient tatsächlich eine histologische Metastasierung. Außerdem trat nur bei einem Patienten mit negativem SLNB ein Knotenrezidiv auf (79). In der Analyse von Wu et al. an Patienten mit Hochrisiko-cSCC des Kopfes und Halses waren 6 % der durchgeführten SLNBs (n = 5) tumorpositiv. Von den 5 Patienten mit positiven SLN wurden 4 mit weiteren Behandlungen unterworfen und ein Rezidiv zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung konnte nicht gezeigt werden (82). In einer anderen Untersuchung mit 51 Patienten entwickelte keiner der Patienten mit negativer SLNB während der Nachbeobachtungszeit Metastasen (70). Renzi et al. führten bei 22 Patienten mit Hochrisiko cSCC, die klinisch als N0 eingestuft wurden, eine SLNB durch. Ein Patient zeigte nach der SLNB histologisch positive SLN und entwickelte während der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv. Bei

den Patienten mit negativer SLNB traten keine Metastasen auf (187). Die Analyse von Krediet et al. zeigte jedoch eine geringe Sensitivität der SLNB in Bezug auf die Entwicklung von Metastasen. 6 von 17 Patienten entwickelten trotz einer negativen SLNB Metastasen (68). In einer retrospektiven Studie wurde bei 63 Patienten, die ein Hochrisiko-cSCC im Kopf- und Halsbereich hatten und präoperativ als N0 eingestuft wurden, eine SLNB durchgeführt. Dennoch starben von 4 (6,3 %) Patienten mit positiven SLN einer tumorbedingt und 5 (7,9 %) Patienten mit einer negativen SLNB entwickelten innerhalb eines Jahres nach der Operation ein Rezidiv in den Halslymphknoten. Alle diese Patienten starben, drei davon tumorbedingt (188). In einer Untersuchung mit Hochrisiko-cSCCs, die überwiegend am Rumpf und an den Extremitäten auftraten, lag die Rate positiver SLN bei 44 % (4 von 9). Während zwei der vier Patienten mit positiver SLNB innerhalb von 2 Jahren an einer Metastasen starben, waren alle fünf Patienten mit negativer SLNB nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8 Monaten rezidivfrei (81).

Aufgrund der teils widersprüchlichen Aussagen und Untersuchungsergebnisse stellt sich die Frage, ob die SLNB das Überleben durch eine frühzeitigere radikalere und durch weitere Therapieoptionen, wie die Immuncheckpoint-Blockade, verbessert. In der Studie von Arsene waren 6 % der Patienten SLNB-positiv. Das Überleben war in der Patientengruppe mit SLNB signifikant verbessert. Patienten ohne SLNB hatten ein 2,84-fach erhöhtes Risiko, an den Folgen eines cSCC zu sterben, verglichen mit Patienten mit SLNB (182). Deshalb empfahlen Zhang et al. an Hochrisikopatienten mit cSCC des Kopfes und Halses eine SLNB bei Patienten mit zwei oder mehr Hochrisikofaktoren. Bei diesen Patienten war die SLNB mit einem besseren Krankheitsspezifisches Überleben verbunden (189). In der Analyse von Tejera-Vaquerizo et al. wurde die SLNB bei immunkompetenten, nicht jedoch bei immunsupprimierten Patienten mit einem Hochrisiko-cSCC mit Verbesserungen bei der Krankheitsspezifischen Sterblichkeit sowie der Gesamtmortalität in Zusammenhang gebracht (190). In der Untersuchung von Kofler et al. wurde bei 3,96 % der Patienten im SLNB-Kollektiv ein positiver SLN gefunden. Hier wiederum konnte kein Vorteil hinsichtlich der weiteren Metastasierung oder des tumorspezifischen Überlebens in der SLNB-Gruppe gezeigt werden (88). Bei Maruyama et al. unterschieden sich die Raten für das metastasenfreie und

krankheitsspezifische Überleben ebenfalls nicht signifikant zwischen denjenigen, die sich einer SLNB unterzogen, und denjenigen ohne SLNB (89).

In unserer Arbeit betrug die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne SLNB 94,7 %, während sie bei Patienten mit SLNB 83,3 % betrug. Der Unterschied war jedoch bei einem p-Wert von 0,356 nicht signifikant. So konnte auch bei unseren Patienten kein positiver Effekt von SLNB auf das Outcome nachgewiesen werden, Größere Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Nachbeobachtungszeit scheinen dennoch erforderlich, um den Nutzen der SLNB bei cSCC endgültig zu klären.

Tabelle 34: Literaturvergleich in Bezug auf Unterschiede zwischen SLNB+ und SLNB-

Studie	N	N-SLNB	Positive SLNB (%)	Ergebnisse während der Nachbeobachtung	
				SLNB +	SLNB -
Eigene Studie	124	8	12,5 %	Keine Lokalrezidive oder Metastasen	Keine Lokalrezidive, 1 Fernmetastase
Tremblay-Abel et al.	93	93	5,4 %	Keine Rezidive	–
Durham et al.	53	53	15,1 %	1 Knotenrezidiv	5 Knotenrezidive
Fukushima et al.	54	54	7,4 %	–	1 Knotenrezidiv
Wu et al.	84	83	6 %	Keine Rezidive	4 Lokal- und Knotenrezidive, 2 Personen starben
Samsanavicius et al.	51	51	0 %	–	Keine Rezidive und Metastasen
Renzi et al.	22	22	4,5 %	1 Rezidiv	Keine Metastasen, 1 Lokalrezidiv
Krediet et al.	143	17	11,8 %	2 Metastasen	6 Metastasen und 5 Rezidive
Ilmonen et al.	63	63	6,3 %	1 Person starb tumorbedingt	5 Knotenrezidive, 3 Personen starben tumorbedingt
Reschly et al.	9	9	44 %	2 Metastasen, 2 Personen starben	Keine Rezidive

N: Anzahl der Patienten; N-SLNB: Anzahl der SLNB-Patienten

5.3 Mit und ohne Metastasen

Angesichts des Alters, des Geschlechts und der Immunsuppression konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Assoziation zwischen Tumordicke und Metastasierung konnte jedoch in unserer Studie sowie in vielen anderen Studien bestätigt werden (siehe Tabelle 35).

In unserem Patientenkollektiv wurden Daten von Patienten mit mindestens einem Tumor und einer vertikalen Tumordicke von mindestens 3 mm erfasst. Der Mittelwert und der Median der Tumordicke waren bei Patienten mit Metastasierung signifikant größer. Die mittlere Tumordicke betrug bei Patienten mit Metastasierung 9,01 mm, während der Median bei 8,00 mm lag. Im Vergleich dazu betrug der Mittelwert bei Patienten ohne Metastasen 6,44 mm und der Median lag bei 5,00 mm. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den anderen Studien beobachtet. In der Arbeit von Dinehart und Pollack waren die metastatischen Läsionen im Durchschnitt deutlich größer und tiefer als nicht-metastatische Läsionen (TD: 7,9 mm vs. 4,2 mm). In dieser Untersuchung starben 8 von 27 Patienten mit metastasiertem cSCC während des Nachbeobachtungszeitraums. 5 Patienten (18,6 %) starben an Ursachen, die mit dem metastasierten cSCC zusammenhingen (119). In einer anderen Publikation betrug die mittlere Invasionstiefe in der Gruppe ohne Metastasierung 4,2 mm, während die Gruppe mit Metastasierung eine mittlere Invasionstiefe von 11,2 mm aufwies, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als signifikant ($p < 0,001$) (191). In einer Nachuntersuchung von Samsanavicius et al. waren die Tumoren bei den Patienten mit nachgewiesenen Mikrometastasen im SLN signifikant dicker als bei Patienten ohne nachgewiesene Mikrometastasen ($3,5 \pm 1,2$ mm vs. $2,2 \pm 1,4$ mm, $p = 0,047$) (29).

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne Metastasierung signifikant höher war als bei Patienten mit Metastasen (83,9 % vs. 46,1 %, $p = 0,036$). Oddone et al. untersuchten metastasierende cSCC im Kopf- und Halsbereich und fanden heraus, dass das 5-Jahres-Sterberisiko für Hochrisiko-, Mittelrisiko- und Niedrigrisikopatienten 56 %, 24 % bzw. 6 % deutlich unterschiedlich war (192). In der Studie von Maruyama et al.

hatten Patienten mit klinischen Lymphknotenmetastasen ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne klinische Lymphknotenmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit metastasiertem cSCC 56 % (89). Eine andere Analyse mit Patienten mit cSCC im Kopf- und Halsbereich ergab eine geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate 30 % bei von Patienten mit Parotis- oder Lymphknotenmetastasen (121). In einer Untersuchung von Pang et al. zeigten 43 Patienten mit Axilla- und Leistenknotenmetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55 % (151). Eine weitere Studie mit 125 Patienten ohne Metastasen und 82 Patienten mit metastasiertem cSCC ergab, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose des ersten cSCC 52,0 % für Patienten in der nicht-metastasierten Gruppe und 37,2 % für Patienten in der metastasierten Gruppe betrug (136). Joseph et al. stellten bei 695 Fällen von cSCC des Rumpfes und der Gliedmaßen eine Metastasierungsrate von 4,9 % (n = 34), eine Gesamtsterblichkeit von 3,4 % und eine Sterblichkeit in der Metastasengruppe von 70,6 % fest (120).

Tabelle 35: Literaturvergleich in Bezug auf Unterschiede in der Tumordicke und den Überlebensraten bei Patienten mit und ohne Metastasen

Studie	N	Met.- Rate	Tumordicke (Mittelwert) (mm)		5-Jahres- Überlebensrate (%)	
			Gruppe mit Met.	Gruppe ohne Met.	Gruppe mit Met.	Gruppe ohne Met.
Eigene Studie	124/-	15,3 %	9,01 mm	6,44 mm	46,1 %	83,9 %
Dinehart und Pollack	-/365	7,4 %	7,9 mm	4,2 mm	–	–
Rodolico et al.	95/-	–	11,2 mm	4,2 mm	–	–
Samsanavicius et al.	88/-	3,4 %	3,5 mm	2,2 mm	–	–
Maruyama et al.	169/-	–	–	–	56,0 %	–
Givi et al.	51/-	–	–	–	30,0 %	–
Pang et al.	43/-	–	–	–	55,0 %	–
Knuutila et al.	207/303	–	–	–	37,2 %	52,0 %
Joseph et al.	695/-	4,9 %	–	–	–	–

N: Anzahl der Patienten/Tumoren; Met.: Metastase

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass die Tumordicke ein wichtiger prognostischer Faktor für die Metastasierung ist, und dass metastatisches cSCC eine schlechtere Prognose aufweist.

5.4 Einschränkungen

Diese Studie unterliegt einigen Einschränkungen wie retrospektives Studiendesign, begrenzte Anzahl von Patienten und eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit.

6 Zusammenfassung

Das kutane Plattenepithelkarzinom (cSCC) ist eine häufige Form von Hautkrebs, die überwiegend ältere Menschen betrifft und bei Männern häufiger vorkommt. Obwohl die Prognose in den meisten Fällen gut ist, entwickeln einige Patienten Lokalrezidive und Metastasen, die letztlich tödlich verlaufen können.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von ätiologischen und klinischen Risikofaktoren sowie das Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven zu untersuchen und die Verwendung kontrovers diskutierter diagnostischer Verfahren wie der SLNB über einen maximalen Behandlungszeitraum von zehn Jahren zu bewerten. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv Daten aller Patienten der Hautklinik erfasst und analysiert, die im Zeitraum von 2010 bis 2020 an einem Tumor mit der Diagnose cSCC mit einer Tumordicke von mindestens 3 mm litten.

Die untersuchte Patientengruppe bestand aus 91 Männern (73,4 %) und 33 Frauen (26,6 %). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 77,74 Jahren. Die Mehrheit der Tumoren war im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert (71,8 %, n = 89) und an UV-exponierten Hautstellen zu finden (91,1 %, n = 113). Tumoren an nicht UV-exponierten Stellen wiesen das höchste Metastasierungspotenzial auf und die höchste Metastasierungsrate wurde bei Tumoren am Rumpf festgestellt (40 %). Während der Nachbeobachtungszeit entwickelten 19 Patienten (15,3 %) Metastasen, darunter 17 Patienten (13,7 %) mit Lymphknotenmetastasen und 4 Patienten (3,2 %) mit Fernmetastasen. Lokalrezidive traten bei 21 Patienten (16,9 %) auf, wobei die meisten Primärtumoren in der Kopf-Hals-Region lagen (71,4 %, n = 15). Tumore an den Beinen wiesen die höchste Lokalrezidivrate auf (23,5 %, n = 4).

Bei 83,3 % der Patienten, die Metastasen entwickelten, und bei 80,9 % der Patienten, die ein Lokalrezidiv erlitten, traten diese innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstdiagnose auf. Diese Kenntnis kann insbesondere bei der Planung von Nachuntersuchungen eine frühzeitige Erkennung von potenziellen Metastasen oder Lokalrezidiven und eine entsprechende Behandlung ermöglichen.

In unserer Studie wurde der Großteil der Patienten chirurgisch behandelt (99,2 %, n = 123). Die Inzidenz unvollständiger Exzisionen betrug 5,7 %. Bei den Patienten mit

R0-Resektion entwickelten 13,8 % Metastasen im Verlauf und 15,5 % erlitten Lokalrezidive. Für Patienten mit R1-Resektion betrug die Metastasierungsrate 50% und die Rate der Lokalrezidive lag bei 33,3 %. Ein Patient mit R2-Resektion zeigte weder Metastasen noch ein Lokalrezidiv.

18 Patienten (14,5 %) erhielten eine Strahlentherapie, 7 Patienten (5,6 %) eine Systemtherapie und 4 Patienten (3,2 %) eine (ECT) als Teil der Behandlung.

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 72,7 %. Die vergleichsweise niedrige tumorassoziierte Sterberate in unserer Studie könnte auf die kurze Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 17,32 Monate) zurückzuführen sein.

Von den insgesamt 124 Patienten wiesen 31 (25,0 %) eine Immunsuppression auf. Diese Patienten waren im Durchschnitt signifikant jünger (73,87 Jahre vs. 79,04 Jahre, $p < 0,001$). Besonders deutlich war der Altersunterschied bei Patienten mit Organtransplantation (78,59 Jahre vs. 65,50 Jahre, $p < 0,001$). Die vorliegenden Daten sind ein deutlicher Hinweis, dass eine Immunsuppression das Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs erhöht und scheinbar unabhängig von einer früheren UV-Exposition zu einer Verschlechterung der Prognose führt. Zudem zeigt unserer Studie bei immunsupprimierten Patienten eine signifikant höhere Rate an weiteren Tumorerkrankungen als bei immunkompetenten Patienten (71,0 % ($n = 22$) vs. 39,8 % ($n = 37$), $p < 0,003$). Des Weiteren wiesen die immunsupprimierten Patienten signifikant häufiger eine Metastasierung auf (29,0 % ($n = 9$) vs. 10,8 % ($n = 10$), $p = 0,021$) sowie eine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate als immunkompetente Patienten (36,1 % vs. 97,8 %, $p = 0,004$).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war bei einer höheren Anzahl von Patienten in der immunsupprimierten Gruppe eine ECT (12,9 % ($n = 4$) vs. 0 % ($n = 0$), $p = 0,003$) und Strahlentherapie (29,0 % ($n = 9$) vs. 9,7 % ($n = 9$), $p = 0,016$) erforderlich. Zudem wurden die immunsupprimierten Patienten signifikant länger nachbeobachtet (24,79 Monate vs. 14,97 Monate, $p = 0,013$).

In dieser Arbeit hat sich die Tumordicke als wichtiger prognostischer Faktor für eine potentielle Metastasierung erwiesen. Die Patienten mit Tumoren der Tumordicke größer als 6 mm zeigten eine höhere Metastasierungsrate als Patienten mit der Tumordicke zwischen 3 - 5,9 mm (26,3 % ($n = 15$) vs. 3,1 % ($n = 2$), $p < 0,001$). Beim

Vergleich von Patientengruppen (mit und ohne Metastasierung) hatten Patienten mit Metastasen zudem eine signifikant höhere primäre Tumordicke (9,01 mm vs. 6,44 mm, $p = 0,001$) und wiesen eine niedrigere 5-Jahre-Überlebensrate im Vergleich zu Patienten ohne Metastasen auf (46,1 % vs. 83,9 %, $p = 0,036$). Wegen der schlechteren Prognose bei metastasierten Tumoren ist die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Metastasen besonders wichtig, um das Sterberisiko zu senken. Der Nutzen der SLNB zur frühzeitigen Diagnose von Metastasen und zur Verbesserung der Prognose ist Gegenstand vieler Studien. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten, die sich einer SLNB unterzogen haben, signifikant jünger (70,13 Jahre vs. 78,27 Jahren, $p = 0,038$) waren und eine deutliche höhere Tumordicke (11,69 mm vs. 6,45 mm, $p = 0,011$) aufwiesen. Die SLNB wurde in unserem Kollektiv bei 8 Patienten (6,5 %) durchgeführt, unter diesem Patienten wies lediglich einer (12,5 %) einen positiven SLN auf. Anhand der nur wenigen Patienten im Gesamtkollektiv können wir keine Aussage zu positiven Auswirkungen der SLNB auf das Überleben von Patienten mit cSCC formulieren. Es sollte jedoch beachtet werden, dass die sieben Patienten mit negativem SLN im Verlauf keine Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidive entwickelten, mit Ausnahme eines Patienten, der eine Lungenmetastase entwickelte. Bei diesem Patienten konnte zudem eine sich potentiell anschließende radikale Lymphadenektomie vermieden werden, was möglicherweise zu weniger Komplikationen und geringeren Behandlungskosten führte. Um den Nutzen der SLNB bei Patienten mit cSCC genauer zu beurteilen, sind tatsächlich weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längeren Nachbeobachtungszeiten notwendig, zumal die Leitlinien nur Empfehlungen formulieren und die SLNB deshalb meist, trotz entsprechender Kriterien im klinischen Alltag nicht durchgeführt wird. Es sollte auch hinterfragt werden, ob der Schwellenwert hinsichtlich der Tumordicke von 6 mm auf beispielsweise 9 mm angehoben werden sollte. Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, dass mit jedem Millimeter Tumordicke, die Gefahr einer Metastasierung steigt. Gerade immunsupprimierte Patienten könnten somit von einer frühzeitigen diagnostischen SLNB hinsichtlich einer aggressiveren Therapie profitieren. Inwieweit der Stellenwert der SLNB dann tatsächlich mehr zum Tragen kommt, werden weitere Untersuchungen ergeben.

7 Literaturverzeichnis

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1989-2007. 10.1016/j.ejca.2015.06.110.
2. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol*. 2015;54(2):130-40. 10.1111/ijd.12553.
3. Rose LC. Recognizing neoplastic skin lesions: a photo guide. *Am Fam Physician*. 1998;58(4):873-84, 87-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9767724>.
4. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):1860-7. 10.1016/j.jid.2017.04.020.
5. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):373-81. 10.1111/bjd.15324.
6. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(8):788-97. 10.1111/ddg.12690.
7. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):541-7. 10.1001/jamadermatol.2013.2139.
8. Green AC, McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). *BMJ Clin Evid*. 2014;2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137222>
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4144167/pdf/2014-1709.pdf>.
9. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2). 10.3390/biomedicines9020171.
10. Foto SHIAS. Plattenepithelkarzinom, Fotograf: Evan Oto 17. März 2017 [Available from: <https://www.alamy.de/abbildung-plattenepithelkarzinom-image353194852.html>. <https://www.alamy.de/abbildung-plattenepithelkarzinom-image353194852.html>.
11. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(5):491-508. 10.1007/s40257-016-0207-3.
12. Stang A, Khil L, Kajuter H, Pandeya N, Schmults CD, Ruiz ES, et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33 Suppl 8(Suppl 8):6-10. 10.1111/jdv.15967.

13. Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):2046-53. 10.1016/j.ejca.2012.01.003.
14. Silberstein E, Sofrin E, Bogdanov-Berezovsky A, Nash M, Segal N. Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. 2015;41(10):1126-9. 10.1097/DSS.0000000000000488.
15. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-20. 10.1016/S1470-2045(08)70178-5.
16. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):291-307. 10.1111/j.1365-2133.2010.10118.x.
17. Majores M, Bierhoff E. [Actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin]. *Pathologe*. 2015;36(1):16-29. 10.1007/s00292-014-2063-3.
18. Tokez S, Wakkee M, Louwman M, Noels E, Nijsten T, Hollestein L. Assessment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) In situ Incidence and the Risk of Developing Invasive cSCC in Patients With Prior cSCC In situ vs the General Population in the Netherlands, 1989-2017. *JAMA Dermatol*. 2020;156(9):973-81. 10.1001/jamadermatol.2020.1988.
19. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:210813. 10.1155/2011/210813.
20. Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hauschild A, Kortmann RD, Wolff K, et al. Brief S2k guidelines--Cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11 Suppl 3:37-45, 39-47. 10.1111/ddg.12015_7.
21. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(3 Pt 2):467-84. 10.1016/0190-9622(92)70074-p.
22. Adamietz IA. Strahlendermatitis. *Der Onkologe*. 2011;17(1):61-74. 10.1007/s00761-010-1982-8.
23. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(7):902-9. 10.1245/ASO.2006.07.022.
24. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344(13):975-83. 10.1056/NEJM200103293441306.
25. Leiter U, Heppt MV, Steeb T, Amaral T, Bauer A, Becker JC, et al. S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ - Kurzfassung, Teil 2: Epidemiologie, chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms,

- Nachsorge, Prävention und Berufskrankheit. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(4):400-13. 10.1111/ddg.14072_g.
26. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* 2017;231:119-27. 10.1016/j.virusres.2016.12.017.
27. Bandolin L, Borsetto D, Fussey J, Da Mosto MC, Nicolai P, Menegaldo A, et al. Beta human papillomaviruses infection and skin carcinogenesis. *Rev Med Virol.* 2020;30(4):e2104. 10.1002/rmv.2104.
28. Tampa M, Mitran CI, Mitran MI, Nicolae I, Dumitru A, Matei C, et al. The Role of Beta HPV Types and HPV-Associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Immunol Res.* 2020;2020:5701639. 10.1155/2020/5701639.
29. Samsanavicius D, Kaikaris V, Cepas A, Ulrich J, Makstiene J, Rimdeika R. Importance of sentinel lymphatic node biopsy in detection of early micrometastases in patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(4):597-603. 10.1016/j.bjps.2017.10.019.
30. Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(4):171-94. 10.1097/PAP.000000000000157.
31. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):35-41. 10.1001/jamadermatol.2013.746.
32. Petter G, Haustein UF. [Histological and clinical prognostic factors in squamous cell carcinoma of the skin. A contribution to the multicenter carcinoma study of the association of surgical and oncological dermatology]. *Hautarzt.* 1999;50(6):412-7. 10.1007/s001050050933.
33. Farah M, Milton DR, Gross ND, Nagarajan P, Gu J, Curry JL, et al. Histopathologic features predictive of metastasis and survival in 230 patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck and non-head and neck locations: a single-center retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):1246-55. 10.1111/jdv.18147.
34. Jansen P, Petri M, Merz SF, Brinker TJ, Schadendorf D, Stang A, et al. The prognostic value of sentinel lymph nodes on distant metastasis-free survival in patients with high-risk squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2019;111:107-15. 10.1016/j.ejca.2019.02.004.
35. Carroll RP, Segundo DS, Hollowood K, Marafioti T, Clark TG, Harden PN, et al. Immune phenotype predicts risk for posttransplantation squamous cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):713-22. 10.1681/ASN.2009060669.
36. Marcil I, Stern RS. 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. *Arch Dermatol.* 2000;136(12):1524-30. 10.1001/archderm.136.12.1524.

37. Ciazynska M, Pabianek M, Slawinska M, Reich A, Lewandowski B, Szczepaniak K, et al. Risk Factors and Clinicopathological Features for Developing a Subsequent Primary Cutaneous Squamous and Basal Cell Carcinomas. *Cancers* (Basel). 2022;14(13). 10.3390/cancers14133069.
38. Wysong A, Higgins S, Blalock TW, Ricci D, Nichols R, Smith FL, et al. Defining skin cancer local recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):581-99. 10.1016/j.jaad.2019.03.087.
39. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):976-90. 10.1016/0190-9622(92)70144-5.
40. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg*. 2002;28(3):268-73. 10.1046/j.1524-4725.2002.01169.x.
41. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):419-28. 10.1001/jamadermatol.2015.4994.
42. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*. 1997;79(5):915-9. 10.1002/(sici)1097-0142(19970301)79:5<915::aid-cnrc7>3.0.co;2-a.
43. DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. *Clin Dermatol*. 2011;29(6):602-13. 10.1016/j.clindermatol.2011.08.009.
44. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(1):1-17; quiz 8-20. 10.1067/mjd.2002.125579.
45. Smith KJ, Hamza S, Skelton H. Histologic features in primary cutaneous squamous cell carcinomas in immunocompromised patients focusing on organ transplant patients. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 2):634-41. 10.1111/j.1524-4725.2004.30149.x.
46. Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(11):188-94. 10.3238/arztebl.2014.0188.
47. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1217-24. 10.1111/bjd.15956.
48. Tam S, Gross ND. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunosuppressed Patients. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(9):82. 10.1007/s11912-019-0831-1.

49. Martorell-Calatayud A, Sanmartin Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillen Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(5):367-79. 10.1016/j.adengl.2011.12.012.
50. Gonzalez JL, Reddy ND, Cunningham K, Silverman R, Madan E, Nguyen BM. Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunosuppressed vs Immunocompetent Patients. *JAMA Dermatol.* 2019;155(5):625-7. 10.1001/jamadermatol.2018.5595.
51. Rashtak S, Dierkhising RA, Kremers WK, Peters SG, Cassivi SD, Otley CC. Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):92-8. 10.1016/j.jaad.2014.09.010.
52. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrancois N, Boissonnat P, et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation.* 2006;81(8):1093-100. 10.1097/01.tp.0000209921.60305.d9.
53. Genders RE, Weijns ME, Dekkers OM, Plasmeijer EI. Metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and the immunocompetent population: is there a difference? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):828-41. 10.1111/jdv.15396.
54. Lopez A, Babadzhanov M, Cheraghlou S, Canavan T, Doudican N, Stevenson M, et al. Immunosuppressed patients are at increased risk of local recurrence, metastasis, and disease specific death from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(5):1429-33. 10.1007/s00403-022-02458-5.
55. Greene A, Hwang AS, Kechter JA, Boudreaux BW, Bhullar P, Severson KJ, et al. Immunosuppression is a risk factor for worse survival and disease-specific death in cutaneous squamous cell carcinoma. *JEADV Clinical Practice.* 2023;3(1):182-90. 10.1002/jvc2.265.
56. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2002;138(6):758-63. 10.1001/archderm.138.6.758.
57. Martinez JC, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol.* 2003;139(3):301-6. 10.1001/archderm.139.3.301.
58. Rook AH, Jaworsky C, Nguyen T, Grossman RA, Wolfe JT, Witmer WK, et al. Beneficial effect of low-dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59(5):714-9. 10.1097/00007890-199503150-00013.
59. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol.* 2016;43(3):390-4. 10.1053/j.seminoncol.2016.02.019.
60. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer

incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998;351(9103):623-8. 10.1016/S0140-6736(97)08496-1.

61. Wells JL, 3rd, Shirai K. Systemic therapy for squamous cell carcinoma of the skin in organ transplant recipients. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(5):498-503. 10.1097/COC.0b013e318201a3ef.
62. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/022OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>; Zugriff am [21.06.2024].
63. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL/; Zugriff am [21.06.2024]. 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf.
64. Wittekind C. [Residual tumor classification in oncology -- applications and problems]. *Zentralbl Chir*. 2009;134(1):3-6. 10.1055/s-0029-1213757.
65. Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Maj M, Rakowska A, Czuwara J, Rudnicka L. Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9(4):89-97. 10.3315/jdc.2015.1221.
66. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):249-61. 10.1016/j.jaad.2017.08.058.
67. Fu T, Aasi SZ, Hollmig ST. Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(7):34. 10.1007/s11864-016-0408-2.
68. Krediet JT, Beyer M, Lenz K, Ulrich C, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1029-36. 10.1111/bjd.13508.
69. Marks R. Squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1996;347(9003):735-8. 10.1016/s0140-6736(96)90081-1.
70. Samsanavicius D, Kaikaris V, Norvydas SJ, Liubauskas R, Valiukeviciene S, Makstiene J, et al. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: Analysis of recurrence-free survival. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(5):276-82. 10.1016/j.medic.2016.09.002.
71. Bagaria SP, Faries MB, Morton DL. Sentinel node biopsy in melanoma: technical considerations of the procedure as performed at the John Wayne Cancer Institute. *J Surg Oncol*. 2010;101(8):669-76. 10.1002/jso.21581.
72. Ahadiat O, Higgins S, Sutton A, Ly A, Wysong A. SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future. *J Surg Oncol*. 2017;116(3):344-50. 10.1002/jso.24675.

73. Terese Winslow LLC MaSI. Sentinel Lymph Node Biopsy of the Skin. 2008. <https://www.teresewinslow.com/skin/vvc7u500xxhpqiwlcef5t8c63igvj2>.
74. Durham AB, Lowe L, Malloy KM, McHugh JB, Bradford CR, Chubb H, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(12):1171-6. 10.1001/jamaoto.2016.1927.
75. Demir H, Isken T, Kus E, Ziya Tan Y, Isgoren S, Daglioz Gorur G, et al. Sentinel lymph node biopsy with a gamma probe in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: follow-up results of sentinel lymph node-negative patients. *Nucl Med Commun.* 2011;32(12):1216-22. 10.1097/MNM.0b013e32834b76cf.
76. Civantos F, Jr., Zitsch R, Bared A, Amin A. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2008;97(8):683-90. 10.1002/jso.21015.
77. Tardelli E, Mazzarri S, Rubello D, Gennaro M, Fantechi L, Duce V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: Standard and New Technical Procedures and Clinical Advances. A Systematic Review of the Literature. *Clin Nucl Med.* 2016;41(12):e498-e507. 10.1097/rlu.0000000000001370.
78. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):127-37. 10.1016/j.jaad.2015.03.039.
79. Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol.* 2014;41(6):539-41. 10.1111/1346-8138.12508.
80. de Bree R, Takes RP, Castelijns JA, Medina JE, Stoeckli SJ, Mancuso AA, et al. Advances in diagnostic modalities to detect occult lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015;37(12):1829-39. 10.1002/hed.23814.
81. Reschly MJ, Messina JL, Zaulyanov LL, Cruse W, Fenske NA. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2003;29(2):135-40. 10.1046/j.1524-4725.2003.29035.x.
82. Wu MP, Sethi R, Emerick KS. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2020;130(1):108-14. 10.1002/lary.27881.
83. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V. Einführung in die medizinische Statistik. Springer-Verlag; 2007.
84. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(2):197-200. 10.1016/j.ejso.2014.10.055.
85. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg.* 2006;32(11):1309-21. 10.1111/j.1524-4725.2006.32300.x.

86. Alex JC. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: a 10-year experience. *Laryngoscope*. 2004;114(1):2-19. 10.1097/00005537-200401000-00002.
87. Balasubramanian D, Thankappan K, Battoo AJ, Rajapurkar M, Kuriakose MA, Iyer S. Isolated skip nodal metastasis is rare in T1 and T2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(2):275-7. 10.1177/0194599812439664.
88. Kofler L, Kofler K, Schulz C, Breuninger H, Hafner HM. Sentinel lymph node biopsy for high-thickness cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(2):119-26. 10.1007/s00403-020-02082-1.
89. Maruyama H, Tanaka R, Fujisawa Y, Nakamura Y, Ito S, Fujimoto M. Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*. 2017;44(4):431-7. 10.1111/1346-8138.13577.
90. Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2011;9:80. 10.1186/1477-7819-9-80.
91. Moreno-Ramirez D, Silva-Claveria F, Fernandez-Orland A, Eiris N, Ruiz de Casas A, Ferrandiz L. Surgery for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and its Limits in Advanced Disease. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(Suppl 2):e2021167S. 10.5826/dpc.11S2a167S.
92. Hafner HM, Schnabl S, Breuninger H, Schulz C. [Surgical treatment of epithelial skin tumors and their precursors]. *Hautarzt*. 2013;64(8):558-66. 10.1007/s00105-013-2541-1.
93. Löser C, Rompel R, Möhrle M, Häfner H-M, Kunte C, Hassel J, et al. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010;8(11):920-5. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07314_suppl.x.
94. Hafner HM, Breuninger H, Moehrle M, Trilling B, Krimmel M. 3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(9):943-8. 10.1016/j.ijom.2011.02.036.
95. Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):633-8. 10.1016/j.jaad.2018.09.015.
96. Soleymani T, Brodland DG, Arzeno J, Sharon DJ, Zitelli JA. Clinical outcomes of high-risk cutaneous squamous cell carcinomas treated with Mohs surgery alone: An analysis of local recurrence, regional nodal metastases, progression-free survival, and disease-specific death. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):109-17. 10.1016/j.jaad.2022.06.1169.
97. Dwojak S, Emerick KS. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(3):305-15. 10.1586/14737140.2015.990441.

98. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102. 10.1016/j.ejca.2020.01.008.
99. Brancaccio G, Briatico G, Pellegrini C, Rocco T, Moscarella E, Fargnoli MC. Risk Factors and Diagnosis of Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(Suppl 2):e2021166S. 10.5826/dpc.11S2a166S.
100. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;193:113252. 10.1016/j.ejca.2023.113252.
101. Schardt J. [The use of immune checkpoint inhibitors in routine oncology]. *Z Rheumatol*. 2020;79(8):809-17. 10.1007/s00393-020-00876-2.
102. Aboul-Fettouh N, Chen L, Ma J, Patel J, Silapunt S, Migden M. PD-1 inhibitors for cutaneous squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2022;63(1):36-42. 10.1111/ajd.13733.
103. In GK, Vaidya P, Filkins A, Hermel DJ, King KG, Ragab O, et al. PD-1 inhibition therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from the University of Southern California. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1803-11. 10.1007/s00432-020-03458-6.
104. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351(6280):1463-9. 10.1126/science.aaf1490.
105. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598-608. 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
106. Goto H, Sugita K, Yamamoto O. Expression of Programmed Death-Ligand 1 in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in Sun-Exposed and Nonsun-Exposed Skin. *Indian J Dermatol*. 2020;65(6):506-9. 10.4103/ijid.IJD_187_19.
107. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-51. 10.1056/NEJMoa1805131.
108. Leiter U, Loquai C, Reinhardt L, Rafei-Shamsabadi D, Gutzmer R, Kaehler K, et al. Immune checkpoint inhibition therapy for advanced skin cancer in patients with concomitant hematological malignancy: a retrospective multicenter DeCOG study of 84 patients. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2). 10.1136/jitc-2020-000897.
109. Lai HC, Lin JF, Hwang TIS, Liu YF, Yang AH, Wu CK. Programmed Cell Death 1 (PD-1) Inhibitors in Renal Transplant Patients with Advanced Cancer: A Double-Edged Sword? *Int J Mol Sci*. 2019;20(9). 10.3390/ijms20092194.
110. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut,

Langversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 032/022OL/; Zugriff am [21.06.2024].

. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/LL_Aktinische_Keratosen_PEK_Langversion_1.1.pdf.

111. Revelles-Penas L, Revilla-Nebreda D, Becerril S, Corchete LA, Dominguez-Rullan I, Martins-Lopes M, et al. Outcome of cutaneous squamous cell carcinoma with microscopic residual disease after surgery and usefulness of postoperative radiotherapy: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):846-54. 10.1111/jdv.18036.
112. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, GebSKI V, Wang AY, Veness MJ. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck*. 2012;34(11):1524-8. 10.1002/hed.21965.
113. Taylor BW, Jr., Brant TA, Mendenhall NP, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Stringer SP, et al. Carcinoma of the skin metastatic to parotid area lymph nodes. *Head Neck*. 1991;13(5):427-33. 10.1002/hed.2880130510.
114. Mendenhall NP, Million RR, Cassisi NJ. Parotid area lymph node metastases from carcinoma of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11(4):707-14. 10.1016/0360-3016(85)90302-5.
115. Zhang J, Wang Y, Wijaya WA, Liang Z, Chen J. Efficacy and prognostic factors of adjuvant radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1777-87. 10.1111/jdv.17330.
116. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, GebSKI V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope*. 2005;115(5):870-5. 10.1097/01.MLG.0000158349.64337.ED.
117. O'Donoghue N, Mowatt D, Sykes AJ. Electrochemotherapy and Ablative Therapies in Non-melanoma Skin Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(11):e1-e9. 10.1016/j.clon.2019.08.010.
118. Bertino G, Groselj A, Campana LG, Kunte C, Schepler H, Gehl J, et al. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: The INSPECT experience (2008-2020). *Front Oncol*. 2022;12:951662. 10.3389/fonc.2022.951662.
119. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(2 Pt 1):241-8. 10.1016/s0190-9622(89)70168-7.
120. Joseph MG, Zulueta WP, Kennedy PJ. Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. *Aust N Z J Surg*. 1992;62(9):697-701. 10.1111/j.1445-2197.1992.tb07065.x.
121. Givi B, Andersen PE, Diggs BS, Wax MK, Gross ND. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell

carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2011;33(7):999-1004. 10.1002/hed.21574.

122. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmults CD. Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Dermatol*. 2018;154(2):175-81. 10.1001/jamadermatol.2017.3960.

123. Brougham ND, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma--implications on the T-classification system. *J Surg Oncol*. 2014;110(7):876-82. 10.1002/jso.23731.

124. Ribero S, Osella Abate S, Di Capua C, Dika E, Balagna E, Senetta R, et al. Squamocellular Carcinoma of the Skin: Clinicopathological Features Predicting the Involvement of the Surgical Margins and Review of the Literature. *Dermatology*. 2016;232(3):279-84. 10.1159/000444051.

125. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpheson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009;37(8):443-7. 10.1016/j.jcms.2009.07.007.

126. Dimonitsas E, Champsas G, Kakagia D, Stavrianos S, Roussos S, Doryforou O, et al. Tracking the risk factors associated with high-risk cSCC: A 10-year, Two-Institution, Greek study. *J BUON*. 2021;26(3):1148-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34268983>.

127. Schaefer VK. Das Ausbreitungsverhalten von Plattenepithelkarzinomen der Haut [Dissertation]. Tübingen: der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität; 2017. <http://hdl.handle.net/10900/77115>
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-dspace-771159>
<http://dx.doi.org/10.15496/publikation-18516>.

128. Genders RE, Marsidi N, Michi M, Henny EP, Goeman JJ, van Kester MS. Incomplete Excision of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma; Systematic Review of the Literature. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(6):adv00084. 10.2340/00015555-3441.

129. Geidel G, Heidrich I, Kott J, Schneider SW, Pantel K, Gebhardt C. Emerging precision diagnostics in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):17. 10.1038/s41698-022-00261-z.

130. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:89-103. 10.1007/978-0-387-77574-6_8.

131. Norman RA. Die Sonne geht auf: Warum Senioren auf UV-Schutz nicht verzichten können [Internet]. Letzte Aktualisierung: 01.03.2022. Zitiert am: 05.03.2023. URL: <https://www.skincancer.org/de/blog/the-sun-keeps-rising-why-seniors-cant-skip-uv-protection/>.

132. Roozeboom MH, Lohman BG, Westers-Attema A, Nelemans PJ, Botterweck AA, van Marion AM, et al. Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a

defined population. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(4):417-21. 10.2340/00015555-1501.

133. Harris BN, Bayoumi A, Rao S, Moore MG, Farwell DG, Bewley AF. Factors Associated with Recurrence and Regional Adenopathy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(5):863-9. 10.1177/0194599817697053.

134. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol.* 2012;106(7):811-5. 10.1002/jso.23155.

135. Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):755-8. 10.1001/archderm.142.6.755.

136. Knuutila JS, Riihila P, Kurki S, Nissinen L, Kahari VM. Risk Factors and Prognosis for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(16):adv00266. 10.2340/00015555-3628.

137. Morelló-Vicente A, Espejo-Marín M, Oteiza-Rius I, Antoñanzas J, Vélez A, Salido-Vallejo R. Increased Risk of Local Recurrence in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in Sun-Exposed Skin: A Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2023;15(20). 10.3390/cancers15205037.

138. Frierson HF, Jr., Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol.* 1986;17(4):346-54. 10.1016/s0046-8177(86)80457-9.

139. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer.* 2006;106(11):2389-96. 10.1002/cncr.21898.

140. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):759-65. 10.1200/JCO.2005.02.155.

141. Eigentler TK, Leiter U, Hafner HM, Garbe C, Rocken M, Breuninger H. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(11):2309-15. 10.1016/j.jid.2017.06.025.

142. Friedman HI, Cooper PH, Wanebo HJ. Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer.* 1985;56(5):1099-105. 10.1002/1097-0142(19850901)56:5<1099::aid-cncr2820560524>3.0.co;2-r.

143. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2005;115(9):1561-7. 10.1097/01.mlg.0000173202.56739.9f.

144. Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope.* 1996;106(2 Pt 1):156-8. 10.1097/00005537-199602000-00009.

145. Lund HZ. How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol.* 1965;92(6):635-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5846318>.
146. Chuang TY, Popescu NA, Su WP, Chute CG. Squamous cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minn. *Arch Dermatol.* 1990;126(2):185-8. 10.1001/archderm.126.2.185.
147. Quaedvlieg PJ, Creytens DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology.* 2006;49(3):256-64. 10.1111/j.1365-2559.2006.02472.x.
148. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of Patients With Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A 10-Year Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2015;151(11):1220-5. 10.1001/jamadermatol.2015.1702.
149. Khan K, Mykula R, Kerstein R, Rabey N, Bragg T, Crick A, et al. A 5-year follow-up study of 633 cutaneous SCC excisions: Rates of local recurrence and lymph node metastasis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(8):1153-8. 10.1016/j.bjps.2018.03.019.
150. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer.* 2018;96:34-43. 10.1016/j.ejca.2018.01.075.
151. Pang G, Look Hong NJ, Paull G, Dobransky J, Kupper S, Hurton S, et al. Squamous Cell Carcinoma with Regional Metastasis to Axilla or Groin Lymph Nodes: a Multicenter Outcome Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4642-50. 10.1245/s10434-019-07743-8.
152. Jol JA, van Velthuysen ML, Hilgers FJ, Keus RB, Neering H, Balm AJ. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(1):81-6. 10.1053/ejso.2002.1330.
153. Sepehripour S, Dawood O, Hatter S, Williams L, Zahd Z, Liebmann R, et al. An assessment of histological margins and recurrence of completely excised cutaneous SCC. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(5):899-903. 10.1016/j.bjps.2019.09.022.
154. Robertson BF, Wokes JET, Siddiqui H. Management of Incompletely Excised Skin Tumors: Our Experience. *Dermatol Surg.* 2018;44(3):365-9. 10.1097/dss.0000000000001323.
155. Tan PY, Ek E, Su S, Giorlando F, Dieu T. Incomplete excision of squamous cell carcinoma of the skin: a prospective observational study. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):910-6. 10.1097/01.prs.0000277655.89728.9f.
156. Svensson H, Paoli J. Clinicopathological Factors Associated with Incomplete Excision of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(13):adv00188. 10.2340/00015555-3532.
157. Bovill ES, Cullen KW, Barrett W, Banwell PE. Clinical and histological findings in re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(4):457-61. 10.1016/j.bjps.2007.11.041.

158. Stewart TJ, Saunders A. Risk factors for positive margins after wide local excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(7):706-8. 10.1080/09546634.2018.1441493.
159. Marsidi N, Ottevanger R, Bouwes Bavinck JN, Krekel-Taminiau NMA, Goeman JJ, Genders RE. Risk factors for incomplete excision of cutaneous squamous cell carcinoma: a large cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):1229-34. 10.1111/jdv.18101.
160. Brambullo T, Azzena GP, Toninello P, Masciopinto G, De Lazzari A, Biffoli B, et al. Current Surgical Therapy of Locally Advanced cSCC: From Patient Selection to Microsurgical Tissue Transplant. Review. *Front Oncol.* 2021;11:783257. 10.3389/fonc.2021.783257.
161. van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, Voorham Q, Mooyaart AL, de Vijlder HC, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):338-43. 10.1111/bjd.17188.
162. Obermeier K, Troltsch M, Ehrenfeld M, Smolka W. Risk factors for lymph node metastases of facial cutaneous squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(8):1138-42. 10.1016/j.jcms.2017.05.015.
163. Ruiz ES, Chen C-I, Deering K, Xu Y, Kuznik A, Sasane M, et al. Treatment patterns and costs in cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) patients with nodal dissection, chemotherapy, and/or radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):e18703-e. 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e18703.
164. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90(6):683-7. 10.1097/TP.0b013e3181ec7228.
165. Gjersvik P, Falk RS, Roscher I, Rizvi SMH, Mjoen G, Gude E, et al. Rates of Second Tumor, Metastasis, and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Patients With and Without Transplant-Associated Immunosuppression. *JAMA Dermatol.* 2023;159(9):923-9. 10.1001/jamadermatol.2023.2029.
166. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):290-300. 10.1016/j.jaad.2005.10.049.
167. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2002;25(5):345-72. 10.2165/00002018-200225050-00004.
168. Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sichero L. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(suppl 1):e489s. 10.6061/clinics/2018/e489s.
169. Serraino D, Piselli P, Busnach G, Burra P, Citterio F, Arbustini E, et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer.* 2007;43(14):2117-23. 10.1016/j.ejca.2007.07.015.

170. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891-901. 10.1001/jama.2011.1592.
171. Balakirski G, Kotliar K, Pauly KJ, Krings LK, Rubben A, Baron JM, et al. Surgical Site Infections After Dermatologic Surgery in Immunocompromised Patients: A Single-Center Experience. *Dermatol Surg*. 2018;44(12):1525-36. 10.1097/DSS.0000000000001615.
172. Rogues AM, Lasheras A, Amici JM, Guillot P, Beylot C, Taieb A, et al. Infection control practices and infectious complications in dermatological surgery. *J Hosp Infect*. 2007;65(3):258-63. 10.1016/j.jhin.2006.09.030.
173. Nakamura Y, Sasaki K, Ishizuki S, Inoue S, Okune M, Kubota N, et al. Invasive and in situ lesions of squamous cell carcinoma are independent factors for postoperative surgical-site infection after outpatient skin tumors surgery: A retrospective study of 512 patients. *J Dermatol*. 2021;48(4):497-501. 10.1111/1346-8138.15782.
174. Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2007;50(3):377-93. 10.1007/s00103-007-0167-0.
175. Varra V, Woody NM, Reddy C, Joshi NP, Geiger J, Adelstein DJ, et al. Suboptimal Outcomes in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck with Nodal Metastases. *Anticancer Res*. 2018;38(10):5825-30. 10.21873/anticancer.12923.
176. Tam S, Yao C, Amit M, Gajera M, Luo X, Treisman R, et al. Association of Immunosuppression With Outcomes of Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(2):128-35. 10.1001/jamaoto.2019.3751.
177. Gonzalez JL, Cunningham K, Silverman R, Madan E, Nguyen BM. Case-Control Study of Tumor Stage-Dependent Outcomes for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunosuppressed and Immunocompetent Patients. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1467-76. 10.1097/DSS.0000000000001930.
178. Ritter A, Badir S, Mansour M, Segal Z, Ad-El D, Bachar G, et al. Solid organ transplantation worsens the prognosis of patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region-Comparison between solid organ transplant recipients and immunocompetent patients. *Head Neck*. 2021;43(3):884-94. 10.1002/hed.26546.
179. Manyam BV, Garsa AA, Chin RI, Reddy CA, Gastman B, Thorstad W, et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2017;123(11):2054-60. 10.1002/cncr.30601.
180. Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhuis M, Quint KD, Harwood CA, Nasir S, et al. Aggressive Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):66-71. 10.1001/jamadermatol.2018.4406.

181. Dessinioti C, Platsidaki E, Stratigos AJ. A Sensitivity Meta-Analysis of Disease-Specific Death in Localized Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatology*. 2022;238(6):1026-35. 10.1159/000524460.
182. Arsene BC. Der Nutzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei dem Plattenepithelkarzinom der Haut [Dissertation]. Tübingen: der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität 2016. <http://hdl.handle.net/10900/67689>
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-dspace-676897>
<http://dx.doi.org/10.15496/publikation-9109>.
183. Ahmed MM, Moore BA, Schmalbach CE. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(2):180-7. 10.1177/0194599813511949.
184. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):19-24. 10.1001/jamadermatol.2013.6675.
185. Takahashi A, Imafuku S, Nakayama J, Nakaura J, Ito K, Shibayama Y. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(10):1256-62. 10.1016/j.ejso.2014.05.009.
186. Tremblay-Abel V, Poulin MA, Blouin MM, Parent F, Perron E. Sentinel Lymph Node Biopsy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Analysis of a Large Size Retrospective Series. *Dermatol Surg*. 2021;47(7):908-13. 10.1097/DSS.0000000000003085.
187. Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):364-9. 10.1016/j.ejso.2006.10.017.
188. Ilmonen S, Sollamo E, Juteau S, Koljonen V. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022;75(1):210-6. 10.1016/j.bjps.2021.08.041.
189. Zhang W, Fang Q, Zhang X, Dai L, Luo R, Yuan J. Sentinel lymph node biopsy versus observation in high risk cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck: a propensity score matching analysis. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(5):120. 10.1007/s00403-024-02870-z.
190. Tejera-Vaquerizo A, Gomez-Tomas A, Jaka A, Toll A, Del Rio M, Ferrandiz-Pulido C, et al. Sentinel lymph node biopsy versus observation in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma in immunosuppressed and immunocompetent patients: An inverse probability of treatment weighting study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(8):1588-98. 10.1111/jdv.20051.
191. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. *Oral Oncol*. 2004;40(1):92-8. 10.1016/s1368-8375(03)00141-6.

192. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer*. 2009;115(9):1883-91. 10.1002/cncr.24208.

8 Danksagung

9 Lebenslauf