

Aus der

Universitäts-Hautklinik

**Prognostische Faktoren, Rezidivraten,
Metastasierungswege, Metastasen und Gesamtüberleben
bei Plattenepithelkarzinomen an den Akren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Glatthaar, Ann-Christin Gwendolyn Andrea, geb. Dinkel

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. S. Schnabl-Scheu
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. T. Wahler

Tag der Disputation: 27.10.2022

Dir.

The image shows a musical score for piano, consisting of two staves. The top staff is in treble clef and the bottom staff is in bass clef. The key signature has one sharp (F#) and the time signature is 3/4. The music is marked *pp* (pianissimo). The score consists of five measures. The bass line features a steady eighth-note accompaniment with a 'Ped.' (pedal) marking at the start of each measure. The treble line contains chords and melodic fragments. The notation includes various note values, rests, and dynamic markings.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
1.1 Tumore der Haut	11
1.2 Das kutane Plattenepithelkarzinom	11
1.2.1 Inzidenz und Mortalität	11
1.2.2 Ätiologie	12
1.2.3 Vorläuferläsionen und klinische Präsentation	13
1.2.4 Histologie des kutanen Plattenepithelkarzinoms	16
1.2.5 Operative Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms:	
Anästhesieverfahren und chirurgische Resektion	18
1.2.5.1 Tumeszenz-Lokalanästhesie	18
1.2.5.2 Operatives Vorgehen	19
1.2.6 Nachsorge	20
1.2.7 Metastasierung und Prognose	21
1.2.8 Weiterführende Therapien	23
1.3 Plattenepithelkarzinome an den Akren	23
1.4 Ziel der Arbeit	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Probanden und Datenerfassung	26
2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien	28
2.3 Operative Behandlung der Patienten	28
2.4 Ethikvotum	29
2.5 Statistische Auswertung	29
2.6 Literaturrecherche	30
3. Ergebnisse	31
3.1 Merkmale des Patientenkollektivs	31
3.1.1 Alter- und Geschlecht der Patienten	31
3.1.2 Immunsuppression	32
3.1.3 Lokalisation	32
3.1.4 Tumordicke	33

3.1.5 Tumorfläche und horizontaler Tumordurchmesser -----	33
3.1.6 Weitere Histologische Tumormerkmale-----	34
3.1.6.1 Tumordifferenzierung-----	34
3.1.6.2 Desmoplasie -----	34
3.1.6.3 Perineurale und perivasale Tumorinfiltration -----	35
3.1.6.4 Clark Level -----	35
3.1.6.5 Ossäre Infiltration-----	35
3.2 Klinische Daten zum operativen Procedere -----	35
3.2.1 Defektgröße und Sicherheitsabstand-----	35
3.2.2 Ergebnis der Resektion, Anzahl der Nachresektionen-----	37
3.2.3 Verschlusstechnik -----	37
3.2.3.1 Verschlusstechnik Gesamtkollektiv -----	37
3.2.3.2 Verschlusstechnik Finger und Zehen-----	38
3.3 Staging Untersuchungen-----	38
3.3.1 Sentinel-Node-Biopsie, Lymphknotendissektion -----	38
3.3.2 Weitere Staging Untersuchungen -----	39
3.4 Progress und Outcome -----	40
3.4.1 Lokalrezidive-----	40
3.4.1.1 Inzidenz und Zeitraum des Auftretens von Lokalrezidiven -----	40
3.4.1.2 Risikofaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven---	42
3.4.2 Metastasierung-----	45
3.4.2.1 In-Transit und Satellitenmetastasierung -----	45
3.4.2.2 Lymphknotenmetastasierung-----	46
3.4.2.3 Fernmetastasen-----	46
3.4.3 Tumorspezifischer Tod-----	46
3.5 Zweit- und Dritt-Tumore -----	47
4. Diskussion -----	55
4.1 Untersuchtes Patientenkollektiv im Vergleich zur aktuellen Literatur an den Akren und an anderen Lokalisationen -----	60
4.1.1 Patientenanzahl und demographische Daten -----	60

4.1.2 Anatomische Verteilung -----	62
4.2 Prognostische Risikofaktoren bei Plattenepithelkarzinomen an den Akren-----	63
4.2.1 Prognostische Risikofaktoren im Vergleich zur Literatur und zu anderen Lokalisationen -----	63
4.2.1.1 Immunsuppression -----	63
4.2.1.2 Tumordicke-----	64
4.2.1.3 Tumordurchmesser -----	66
4.2.1.4 Tumordifferenzierung -----	67
4.2.1.5 Desmoplasie -----	68
4.2.1.6 Perineurale Tumorinfiltration-----	69
4.2.1.7 Ossäre Infiltration -----	70
4.2.2 Einfluss prognostischer Risikofaktoren auf Progress und Outcome bei Plattenepithelkarzinomen an den Akren -----	72
4.2.2.1 Lokalrezidive -----	72
4.2.2.2 Metastasierung -----	79
4.2.2.3 Mortalität -----	82
4.3. Stellenwert der Staging-Untersuchung beim Plattenepithelkarzinom an den Akren-----	82
4.3.1 Sentinel-Lymphknotenbiopsie -----	82
4.3.2 Weitere Staging-Untersuchungen -----	83
4.4 Wide local Excision (WLE) versus mikroskopisch kontrollierter Verfahren bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen an den Fingern -----	85
5. Zusammenfassung-----	88
6. Literaturverzeichnis -----	90
7. Erklärung zum Eigenanteil -----	97
8. Danksagung -----	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Multiple aktinische Keratosen an der Hand	14
Abbildung 2	Morbus Bowen am Finger	15
Abbildung 3	Plattenepithelkarzinom der Hand. Übersichts - sowie Detailaufnahme	16
Abbildung 4	Kutanes Plattenepithelkarzinom G1	17
Abbildung 5	Kutanes Plattenepithelkarzinom G3	18
Abbildung 6	Ablauf der Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie	20
Abbildung 7	Nachsorgeschema Plattenepithelkarzinome	21
Abbildung 8	Prognostische Faktoren für die Metastasierung	22
Abbildung 9	Durschnittsalter bei Erstdiagnose	31
Abbildung 10	Lokalisation des Primarius	32
Abbildung 11	Mittlerer Sicherheitsabstand für alle Patienten	36
Abbildung 12	Mittlerer Sicherheitsabstand nach Tumordicke	36
Abbildung 13	Verwendete Verschlusstechnik Gesamtkollektiv	38
Abbildung 14	Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs	41
Abbildung 15	Kaplan-Meier-Kurve, Auftreten von Lokalrezidiven bei Patienten mit und ohne Desmoplasie	43
Abbildung 16	Kaplan-Meier-Kurve, Auftreten von Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser	44
Abbildung 17	Kaplan-Meier-Kurve, Auftreten von Lokalrezidive in Abhängigkeit von einer Immunsuppression	45
Abbildung 18	Kaplan-Meier-Kurve, Anteil der Patienten ohne Zweitumor	47
Abbildung 19	Kaplan-Meier-Kurve, Auftreten von Zweittumore unter Immunsuppression	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Grading des kutanen Plattenepithelkarzinoms	17
Tabelle 2	Einteilung der Patienten nach Tumordicke	33
Tabelle 3	Einteilung der Patienten nach Tumordurchmesser	34
Tabelle 4	Einteilung der Tumore nach histologischer Differenzierung	34
Tabelle 5	Aufschlüsselung der durchgeführten Untersuchungen	39
Tabelle 6	Prozentualer Anteil der Patienten ohne Lokalrezidiv	41
Tabelle 7	Patienten ohne Zweittumor	47
Tabelle 8	Patienten- und Tumorparameter	50
Tabelle 9	Operative Verfahrensweise, Lokalrezidive, Metastasierung Und Outcome	51
Tabelle 10	Kohorten- und Tumor-Spezifikationen bei Patienten mit Lokalrezidiv	52
Tabelle 11	Kohorten- und Tumor-Spezifikationen der Tumore an Finger und Zehen	53
Tabelle 12	Übersicht über die häufigste verwendete Literatur für PEK an den Akren	57
Tabelle 13	Aufschlüsselung der Patienten mit ossärer Infiltration	70

Abkürzungsverzeichnis

3D-Histologie	3-dimensionale Histologie
Abb.	Abbildung
AK	Aktinische Keratose
BZK	Basalzellkarzinom
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
CCC	Comprehensive Cancer Center
cm	Zentimeter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al.	et alia
HE	Hämatoxylin-Eosin
Histolog.	Histologisch
HIV	Humanes Immundefizienz - Virus
HPV	Humane Papillomaviren
HR	Hazard ratio
Immunkomp.	Immunkompetent
Immunsuppr.	Immunsupprimiert
Insges.	Insgesamt
KA	Keratoakanthom
k.A.	keine Angabe
m	männlich
MM	Malignes Melanom
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MKC	Mikroskopisch kontrollierter Chirurgie
mm	Millimeter
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
NMSC	Non Melanoma Skin Cancer
PDT	Photodynamische Therapie
PEK	Plattenepithelkarzinom
PNI	Perineurale Infiltration

PVI	Perivasale Infiltration
SD	Standardabweichung
SHA	Sicherheitsabstand
SNB	Sentinel-Node-Biopsie
Tab.	Tabelle
TD	Tumordicke
TLA	Tumesenzlokalanästhesie
UICC	Union International contre le cancer
Unters.	untersucht
UV	Ultraviolett
Verruk.	verrukös
W	Weiblich
WLE	Wide local Exzision
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Tumore der Haut

Hauttumore lassen sich in Malignome melanozytären und nicht-melanozytären (NMSC) Ursprungs unterteilen. Mit einem Gesamtanteil von 33% stellen NMSCs die häufigste Krebsart weltweit dar [1]. In der letzten Dekade kam es zu einem rapiden Anstieg der weltweiten Inzidenz mit 1 bis 3,5 Millionen Fällen innerhalb der weißen Bevölkerung [1,2,3,4,5].

In der Gruppe der nicht-melanozytären Malignome ist das Plattenepithelkarzinom (PEK) nach dem Basalzellkarzinom (BZK) mit 20% der häufigste Tumor [6,7]. Weitere kutane Hauttumoren sind das Kaposi- oder Merkelzellkarzinom, primär kutane Lymphome, Angiosarkome, Adnextumore sowie der extramammäre Morbus Paget. Diese sind allerdings selten und machen unter 1% der NMSCs aus [1,8]. Als größter Risikofaktor für die Entstehung von BZKs und PEKs gilt die lebenszeitliche UV-Exposition [1]. Weitere bekannte Risikofaktoren umfassen unter anderem den jeweiligen Hauttyp, eine Immunsuppression, vorangegangene Bestrahlungsbehandlungen oder syndromale Erkrankungen [1,9]. Hinsichtlich der demographischen Entwicklung kommt es mit steigendem Lebensalter zu einem deutlich erhöhten Auftreten von NMSCs. Hierbei treten 70 - 80% der NMSCs nach dem 60. Lebensjahr auf [1]. In der Gruppe der hellhäutigen Patienten mit einem Alter über 65 Jahren und dem Auftreten eines Basalzellkarzinoms findet sich der höchste Inzidenzanstieg. Auch PEKs treten mit über 80% in der Altersgruppe über 76 Jahre auf. Aufgrund der zu erwartenden demographischen Entwicklung der Bevölkerung kann von einer deutlichen Zunahme der Inzidenzrate in den nächsten Jahren und Jahrzehnten ausgegangen werden. Hiermit geht auch eine zunehmende Bedeutung für die öffentliche Gesundheit einher [10].

1.2 Das kutane Plattenepithelkarzinom

1.2.1 Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz des kutanen PEKs steigt in den letzten 30 Jahren deutlich. Geht man heute von einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 60 - 65 pro 100.000

Einwohnern aus, so ist dies das Resultat einer Vervierfachung der Inzidenz über die vergangenen vier Jahrzehnte [10]. Mit 67,1% sind hierbei deutlich häufiger Männer als Frauen betroffen [4,6]. In Deutschland konnten im Jahr 2013 16.881 Neuerkrankungen bei Männern sowie 14.855 Neuerkrankungen bei Frauen erfasst werden. Da allerdings NMSCs innerhalb der Krebsregister nicht systematisch und hinsichtlich der Tumor-Dignität nicht getrennt erfasst werden, liegen keine vollständigen epidemiologischen Daten vor [6,10]. Innerhalb der europaweit vorliegenden Inzidenzwerte zeigen sich auch geographische Unterschiede. Hier konnten die höchsten Inzidenzwerte mit 31,7 pro 100 000 Einwohner (altersstandardisierte European Standard Rate) in Wales erfasst werden, gefolgt von den Niederlanden und der Schweiz [6].

Daten des statistischen Bundesamtes beschreiben eine Mortalität von 0,65 für Männer und 0,3 für Frauen in den Jahren 2011-2015 [2,3]. Insgesamt ist damit die krankheitsspezifische Mortalität im Vergleich zu anderen Todesursachen beim PEK eher niedrig [11].

1.2.2 Ätiologie

Gemäß der aktuellen S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 werden mehrere Risikofaktoren als ursächlich für die Entstehung von PEKs angesehen. Die UV-Strahlung stellt hierbei den wichtigsten Faktor dar [2,3]. Man geht davon aus, dass 95% aller PEKs durch UV-Strahlung induziert werden [10]. Daher treten PEKs und deren Vorläuferläsion, die aktinische Keratose, in UV-exponierten Arealen auf. Die häufigsten Lokalisationen des PEKs sind bei beiden Geschlechtern - entsprechend der höchsten Sonnenlichtexposition - der Kopf und der Nacken [12,13]. Ultraviolette Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 290 und 320nm (UV-B) sind hierbei in der Lage, im Bereich der Basalzellschicht sogenannten „UV-Signatur“-Mutationen zu induzieren. Hierbei wird zum einen die Mutation von Tumor-Suppressor-Genen wie zum Beispiel p53 zum anderen auch die Freisetzung von immunsupprimierenden Botenstoffen induziert [6,14]. Weiterhin kommt es durch den langwelligen UV-A Strahlungsanteil zu einer das Tumorwachstum begünstigenden Immunsuppression [6]. Patienten mit einer

Immunsuppression, sei es iatrogen oder durch eine immunsupprimierende Krankheit, haben ein bis zu 100-fach erhöhtes Risiko ein PEK zu entwickeln [1,11]. Ein bekannter iatrogenen Risikofaktor stellt hinsichtlich der daraus resultierenden Immunsuppression die Einnahme von Cyclosporin A nach Organtransplantation dar. Es zeigt sich hierbei eine proportionale Zunahme von PEKs in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Einnahme. Weiterhin finden sich bei Patienten unter Immunsuppression aggressive Verläufe mit Metastasierungsraten bis zu 8% [15]. Ursächlich hierfür wird eine durch Cyclosporin A verursachte Induktion von Transforming growth factor- β (TGF- β) - einem Kreatinozyten Wachstumsfaktor - angenommen [6]. Betrachtet man immunsupprimierte Patienten hinsichtlich der Entwicklung von Hauttumorvorläufern wie der aktinischen Keratose, so werden unbehandelt die Mehrheit dieser Vorläuferläsionen innerhalb von fünf Jahren invasiv [1]. Weiterhin zeigt sich mit 13-20% im Vergleich zu 5% bei gesunden Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko Metastasen zu entwickeln [2,3,8]. Weitere Risikofaktoren im Zusammenhang mit PEKs sind das Vorhandensein von Vorläuferläsionen (aktinischen Keratosen), ein höheres Lebensalter, eine helle Pigmentierung (Fitzpatrick I-II) sowie eine zuvor erfolgte Bestrahlung der Haut, chronische Wunden, chronisch entzündliche Hauterkrankungen, eine Virusinfektion mit Humanen Papilloma Viren (HPV), eine Arsenexposition oder eine genetische Prädisposition [2,3,6,7,14]. Zu den genetischen Syndromen, die mit einem vermehrten Auftreten von PEKs einhergehen, gehören unter anderem Xeroderma pigmentosum, Muir-Torre Syndrom, Epidermolysis bullosa hereditaria oder auch Albinismus [11].

1.2.3 Vorläuferläsionen und klinische Präsentation

Aktinische Keratosen (AK), Morbus Bowen oder die Erythroplasie de Queyrat gelten als Präkanzerosen des PEKs [6,8,11]. Menschen mit aktinischen Keratosen haben ein Risiko von 6-10% in ihrem Leben ein PEK zu entwickeln [8]. Aktinische Keratosen treten im Bereich chronisch sonnenexponierter Areale wie dem Gesicht, dem unbehaarten Kopf, der Unterarme oder der Handrücken auf [16]. Die häufigste Lokalisation hierbei ist die Stirn mit 37,7% gefolgt von der

Nase mit 34,0% sowie dem Skalp mit 15,1% [17]. Klinisch präsentieren sich aktinische Keratosen als teils irregulär begrenzte diskrete Erytheme oder auch als krustige oder hyperkeratotische Papeln (Abbildung 1) [12]. Obwohl aktinische Keratosen auch einzeln vorkommen können, treten sie mehrheitlich multipel und konfluierend auf [12]. Ursachen für die Entstehung aktinischer Keratosen können sowohl eine langjährige Sonnenexposition, ein heller Hauttyp als auch das höhere Lebensalter sein [13]. Seltenerere Ursachen stellen eine Arsen- oder Teerexposition sowie eine vorausgegangene Radiotherapie dar [1].

Beim Morbus Bowen handelt es sich um ein Carcinoma in situ, welches sich klinisch als erythematöser teils krustiger Plaque zeigen kann (Abbildung 2) [12]. Von einer Erythroplasie de Queyrat spricht man bei einem Auftreten an der Übergangsschleimhaut [18].



Abb. 1 Multiple aktinische Keratosen an der Hand (aus dem Fotoarchiv der Universitäts-Hautklinik Tübingen).



Abb. 2 M. Bowen am Finger (aus dem Fotoarchiv der Universitäts-Hautklinik Tübingen).

Vorläuferläsionen werden zu einem geringen Anteil im Laufe der Zeit invasiv. Neben einer Entstehung aus den genannten Vorläuferläsionen können PEKs auch de novo entstehen. Von einem invasiven PEK wird gemäß der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 gesprochen, wenn histomorphologisch nachweisbar die Basalmembran unterhalb einer intraepithelialen keratinozytären Proliferation in nicht traumatisierter Haut durchbrochen wurde [2,3]. Man geht davon aus, dass sich lediglich zwischen 6% und 10% aller aktinischen Keratosen zu einem invasiven PEK entwickeln und eine hohe spontane Remissionsrate besteht [13]. Andererseits konnten Untersuchungen zeigen, dass ca. 60% aller invasiven PEKs auf dem Boden einer aktinischen Keratose entstehen. Es ließen sich bestimmte Risikofaktoren identifizieren, welche das individuelle Risiko für den Übergang einer aktinischen Keratose in ein invasives PEK erhöhen. Hierzu zählen eine Immunsuppression, NMSCs in der Krankengeschichte, die Menge der kumulativen UV-Exposition sowie die Anzahl der vorhandenen Läsionen [2,3]. Klinisch kann sich das PEK, abhängig von der Lokalisation, der Entstehung auf dem Boden einer Vorläuferläsion oder dem Entwicklungsstadium vielgestaltig präsentieren [6,8]. Das kutane PEK ist typischerweise eine schmerzlose hautfarbene oder erythematöse hyperkeratotische Papel oder ein infiltrierender Plaque in über 80% auf sonnengeschädigter Haut. Diese Effloreszenz kann von einer hämorrhagischen Kruste, einer Erosion oder einer Ulzeration begleitet sein

(Abbildung 3). Befindet sich das PEK in einem fortgeschrittenen Stadium kann sich dieses als mit der Umgebung verbackener Knoten oder als exophytisch wachsender Tumor präsentieren [6,19]. Gerade auf sonnengeschädigter Haut kann man PEKs in Form eines Cornu cutaneum finden. Palpiert man ein PEK, zeigt sich dieses oft derb. Im Bereich der Schleimhäute kann das PEK als leukoplakischer Plaque oder auch als breit aufsitzender teils ulzerierter Nodus auftreten. An den Akren präsentieren sich PEKs oft den aktinischen Keratosen ähnlich, zeigen sich aber oft größer sowie induriert und neigen zu Ulzerationen oder spontanen Blutungen [12].



Abb. 3 Plattenepithelkarzinom der Hand. Übersichts- sowie Detailaufnahme (aus dem Fotoarchiv der Universitäts-Hautklinik Tübingen).

1.2.4 Histologie des kutanen Plattenepithelkarzinoms

Histologisch zeigen sich beim invasiven PEK proliferierende, atypische Keratinozyten, welche sich über die Epidermis hinaus bis in die Dermis ausgebreitet haben [20]. Diese Zellen zeigen einen variablen Grad der Verhornung (Abbildung 4,5) [11,18]. Bereits 1932 hat Broders eine histologische Klassifikation des PEKs in Abhängigkeit des Anteils ihrer atypisch differenzierten Zellen vorgenommen [20].

Hieraus ergibt sich folgende Einteilung:

Grad	Anteil der atypischen Zellen (%)
I	< 25 %
II	25 - 50
III	50 - 75
IV	> 75

Tab. 1 Grading des kutanen Plattenepithelkarzinoms nach Anteil atypischer Zellen nach Broders

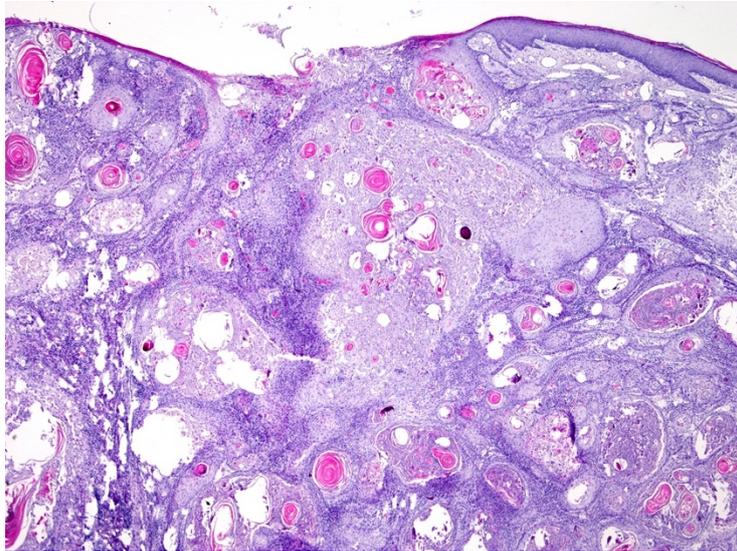


Abb. 4 Kutanes Plattenepithelkarzinom G1 im Kopf-Halsbereich, Von der Epidermis ausgehend in die Tiefe wachsende Nester atypischer Keratinozyten. Die Tumorzellverbände verhornen zentral (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Stephan Forchhammer, Dermatohistologie Universitäts-Hautklinik Tübingen).

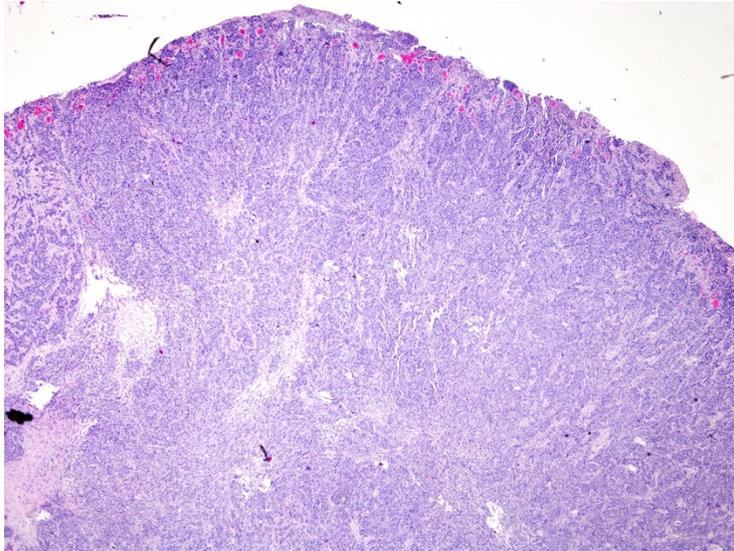


Abb.5 Kutanes Plattenepithelkarzinom G3 im Kopf-Halsbereich, Exophytisch polypöser Tumorknoten. Diffus in die Tiefe infiltrierende, entdifferenzierte Nester und Stränge atypischer Keratinozyten (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Stephan Forchhammer, Dermatohistologie Universitäts-Hautklinik Tübingen).

1.2.5 Operative Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms:

Anästhesieverfahren und chirurgische Resektion

1.2.5.1 Tumescenz-Lokalanästhesie

Bei der Tumescenz-Lokalanästhesie handelt es sich um ein 1987 von Jeffrey Klein entwickeltes Verfahren, welches zuerst seine Anwendung in der Liposuktion fand [21,22]. Gegenüber der zuvor verwendeten Vollnarkose war dieses Verfahren sicherer, ermöglichte eine schnellere postoperative Erholung und zeigte bessere operative Ergebnisse. In seiner Anwendung als lokales Anästhesieverfahren wird das zu operierende Gebiet direkt mit der Tumescenzlösung infiltriert anstelle einer Anästhesie durch das Setzen eines Nervenblockes proximal des Operationsgebietes. Die von Klein verwendete Tumescenzlösung bestand aus dem Lokalanästhetikum Lidocain (0,1% oder 0,05%) und Epinephrine (1:1,000,000) in Kochsalzlösung. In seiner Anwendung als lokales Anästhesieverfahren wird das zu operierende Gebiet direkt mit der Tumescenzlösung infiltriert und damit großflächig anästhesiert. Durch die Infiltration kommt es zu einer Gewebeswellung, daher erklärt sich auch der Name (tumeszere = anschwellen) des Verfahrens [21]. Die hohe Verdünnung der Lösung im Vergleich zu herkömmlichen Lokalanästhetika, deren Maximaldosis ansonsten schnell erreicht ist, ermöglicht die Verwendung einer deutlich

größeren Menge an Infusionslösung und ergibt somit vielzählige neue Einsatzmöglichkeiten. Mit der Entwicklung der subkutanen Infusionsanästhesie (SIA) durch Helmut Breuninger 1998, einer automatisierten Fluss- und Volumenkontrolle mit Hilfe von Infusionsautomaten, gelang es, das Anwendungsgebiet der TLA auf nahezu alle Hautoperationen auszuweiten [22]. Weiterhin ergänzten Breuninger et al. die Tumescenzlösung um das lang wirkende Ropivacain [23]. Dadurch war es möglich, eine bessere Schmerzkontrolle für den Patienten zu erzielen. Im Jahr 2006 konnten Häfner et al. zeigen, dass die adrenalinhaltige Lösung auch für Operationen an den Akren unbedenklich angewendet werden kann [22]. Bei Operationen an den Akren wird die verwendete Flussgeschwindigkeit (Flow) der Infusion mit ca. 40ml pro Stunde angegeben [22,24].

1.2.5.2 Operatives Vorgehen

Liegt der klinische Verdacht eines PEKs vor, so sollte je nach Tumorgröße eine Probeentnahme oder eine Exzision erfolgen. Dies ist notwendig, um die Verdachtsdiagnose durch eine histologische Untersuchung zu sichern und hinsichtlich möglicher Risikofaktoren und eventuell noch vorhandenem Tumorgewebe einzuordnen [6]. In der Behandlung des PEKs ist die operative Entfernung mit histologischer Kontrolle der Goldstandard [2,3]. Je nach Lokalisation werden mikroskopisch kontrollierte Verfahren (MKC) (3D-Histologie, Mohs surgery) oder eine wide local Excision (WLE) angewandt. Bei der MKC werden Gefrier- oder Paraffinschnitte sowohl zur Seite als auch zur Tiefe hin auf das Vorhandensein von Tumorzellen untersucht und dadurch eine vollständige Schnittrandkontrolle erreicht (Abbildung 6). Durch die MKC soll möglichst viel gesundes Gewebe erhalten bleiben [6]. Daher werden diese Verfahren vor allem im Gesichtsbereich sowie an Fingern und Zehen angewendet. Studien, welche dieses Verfahren gegenüber einer einfachen Exzision untersucht haben, konnten einen Vorteil dieser Verfahren aufzeigen [25].

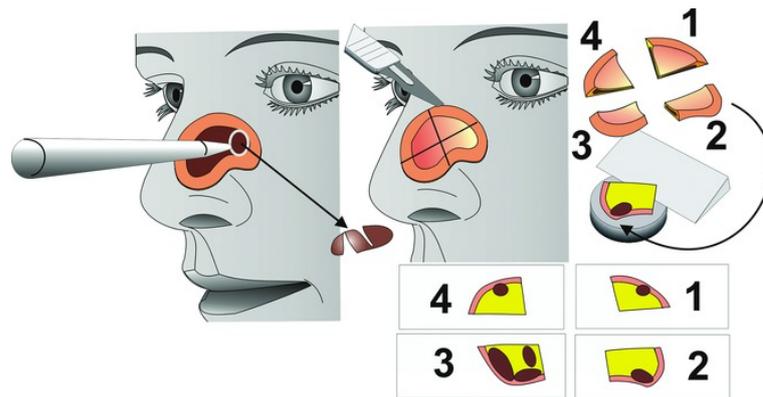


Abb. 6 Ablauf der Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (MKC). Bei der MKC wird der Tumor zunächst als rundliche Scheibe herausgeschnitten. Danach werden die dreidimensionalen Schnittkanten so präpariert, dass sie in den histologischen Schnitten komplett beurteilbar sind. (Aus der S1-Leitlinie: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). Alle Abbildungen wurden von Prof. Dr. Helmut Breuning erstellt).

Alternativ zur MKC kann die Exzision mit einem Sicherheitsabstande (WLE) durchgeführt werden. Die Angabe festgelegter Sicherheitsabstände für die Exzision mittels WLE ist Thema aktueller Leitliniendiskussionen und aktuell nicht standardmäßig definiert (4 bis 6 und 10mm, maximal 50mm) [2,3]. Die histologische Aufarbeitung erfolgt mittels Brotlaibtechnik durch lamellenartiges Aufschneiden des Präparates.

1.2.6 Nachsorge

Im Anschluss an die Operation sollte eine Nachkontrolle sowie eine Einbindung in ein regelmäßiges Nachsorgeregime erfolgen. Die Nachsorge sollte risikoadaptiert sein, um Rezidive oder Zweittumore rechtzeitig zu erkennen. Gerade bei Patienten aus der Hochrisikogruppe kommt es in 30 - 50% zum Auftreten von Zweittumoren innerhalb der ersten fünf Jahre [3]. Nach Diagnose und Behandlung des Ersttumors kommt es am häufigsten innerhalb der ersten zwei Jahre zu einem Rezidiv [3,10]. Im Rahmen der Nachsorge sollte immer eine Inspektion der Haut, eine Palpation des Operationsgebietes, der In-Transit-Strecke sowie der regionären Lymphknotenstation erfolgen. Ergänzend können sich je nach Befund und Risikoprofil weitere diagnostische Untersuchungen z.B. eine Lymphknotenultraschalluntersuchung anschließen. Aktuell empfohlene Nachsorgeintervalle sind in Abbildung 7 dargestellt.

Die Entnahme eines Wächterlymphknotens zur minimalinvasiven Lymphknotenuntersuchung ist als technisch valide einzuordnen. Allerdings lässt sich keine generelle Empfehlung zur Anwendung dieses Verfahrens aussprechen, da bisher keine ausreichenden und aussagekräftigen Daten hinsichtlich des prognostischen und therapeutischen Werts vorliegen [2,3]. Den aktuell vorliegenden Studien gelingt es nicht einen Vorteil hinsichtlich des krankheitsspezifischen oder Gesamt-Überlebens darzustellen [2,3]. Gemäß der aktuellen S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 wird bei einer klinisch manifesten Lymphknotenmetastase eine regionäre Lymphadenektomie empfohlen. Zu beachten ist, dass der operative Eingriff nur dann erfolgen sollte, wenn eine R0-Entnahme der Metastase(n) möglich ist und der Patientenzustand einen solchen Eingriff erlaubt [2,3].

Die Nachsorge von Patienten mit kutanem PEK* sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema angeboten werden:

	Jahr 1-2	Jahr 3-5	Jahr 6-10
Geringes bis mittleres Risiko	6-monatlich	jährlich	-
Hohes Risiko	3-monatlich	6-monatlich	jährlich

*für R0-resezierte Stadien

Abb. 7 Nachsorgeschema Plattenepithelkarzinome (aus der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 [2,3]).

1.2.7 Metastasierung und Prognose

Das PEK metastasiert in etwa 5% der Fälle in die regionalen Lymphknoten und kann darüber hinaus Fernmetastasen bilden [11,26]. Metastasierte Patienten haben eine ungünstige 5-Jahres Überlebensrate von etwa 26% [27]. Im Median liegt die Überlebenszeit bei Metastasierung bei zwei Jahren [11]. In der aktuellen S3 Leitlinie werden folgende Faktoren als Risikofaktoren für eine Metastasierung eingeordnet:

- vertikale Tumordicke (>6 mm)
- horizontaler Tumordurchmesser (≥ 2 cm)
- histologische Differenzierung (> Grad 3)
- Desmoplasie
- perineurales Wachstum
- Lokalisation (Unterlippe, Ohr)
- Immunsuppression (iatrogen oder erkrankungsbedingt)

Abb.8 Prognostische Faktoren für die Metastasierung des kutanen Plattenepithelkarzinoms (aus der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 [2,3]).

Zur Einschätzung der Prognose bezüglich der Metastasierung sind mehrere histologische Parameter ausschlaggebend. Zum einen betrachtet man den Status der Tumor-Zell-Differenzierung. Hier unterteilt man das PEK in drei Differenzierungsgrade: „good“, „moderate“ sowie „poor“. Außerdem wird der horizontale Tumordurchmesser sowie die vertikale Tumordicke bestimmt. Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2cm weisen ein erhöhtes Risiko zur Metastasierung auf. Die Tumordicke wird nach Breslow ermittelt und angegeben. Hierbei bestimmt man ausgehend vom Stratum granulosum die am tiefsten liegende Tumorzelle [7]. Eine Tumordicke nach Breslow von 2mm oder mehr ist ebenfalls mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und mit einem höheren Risiko für Lokalrezidive verbunden [7]. Weitere histologische Parameter sind eine perineurale Infiltration des Tumors und Desmoplasie. Als ausschlaggebend hierbei wird eine Tumordinfiltration von Nerven im Bereich der Dermis oder tiefer mit einem Durchmesser von 0,1mm oder mehr angegeben [28]. Die Häufigkeit des Auftretens der PNI wird in der Literatur je nach untersuchtem Kollektiv sehr unterschiedlich angegeben. Im Kopf-Halsbereich und bei immunsupprimierten Patienten tritt sie mit Angaben von bis zu 64% häufiger auf [29,30]. Desmoplasie ist definiert durch infiltrierende Nester von atypischen Plattenepithelzellen, die oft einzelne Zellstränge aufweisen, die von einer ausgeprägten sklerotischen Stromareaktion umgeben sind [31]. Neuere Arbeiten zeigen, dass sich desmoplastische PEKs durch ein stark invasives Wachstum teils perineural oder perivaskulär auszeichnen [4,29]. Mit einer

Rezidivrate von 25% - 26,9% sowie 4,1% Fernmetastasierung präsentiert sich das desmoplastische PEK als besonders aggressiv [11,18,29].

1.2.8 Weiterführende Therapien

Sollte ein PEK inoperabel oder nicht vollständig im Gesunden zu exzidieren sein, kann eine Strahlentherapie erfolgen. Weiterhin kann in besonderen Fällen wie z.B. einer Feldkanzerisierung oder beim Auftreten multipler invasiver Tumoren eine Behandlung mittels Kürettage, Chemical Peeling, Kryotherapie, Laser oder Photodynamischer Therapie (PDT) erwogen werden [18]. Besteht eine Fernmetastasierung, so weist die aktuelle S3-Leitlinie (2020) darauf hin, dass aktuell keine kontrollierten oder randomisierten Studien zum Nutzen einer systemischen Therapie vorliegen. Für den Fall, dass eine systemische Therapie notwendig ist, sollte diese im Rahmen klinischer Studien erfolgen [2,3]. Hier wird aktuell der Einsatz von Chemotherapeutika, Interferon, EGFR-Blockern sowie PD1-Antagonisten untersucht [2,3].

1.3 Plattenepithelkarzinome an den Akren

Bei den Tumoren der Hand finden sich in 1-2% der Fälle bösartige Tumore. Unter diesen stellt das PEK mit ca. 20% den häufigsten malignen Tumor dar. Circa 15% aller PEKs treten an den Händen auf [32]. Diese PEKs können neben dem Handrücken und den Fingern sowohl an den Fingerspitzen, dem Nagelbett, der Nagelmatrix, den Nagelfurchen oder dem Nagelfalz auftreten. Als der am häufigsten betroffene Finger wird in der Literatur mehrheitlich der Daumen genannt, wobei sich hierzu teilweise abweichende Aussagen finden [33,34,35]. Die Haut an den Händen und Fingern mit Ausnahme des palmaren Anteils ist sehr dünn und hat daher einen engen Kontakt zu tieferliegenden Strukturen. Aufgrund dieser anatomischen Gegebenheit kann an dieser Lokalisation eine erhöhte Rate an Knocheninfiltrationen angenommen werden. Das Risiko für eine Knocheninfiltration liegt an den Akren zwischen 17 und 66%. Als Ursache hierfür wird in der Literatur auch eine oftmals verspätete Diagnosestellung angeführt [33]. Auch führt die prolongierte Diagnosestellung bei Patienten mit einem PEK

an der Hand zu einer höheren Lokalrezidiv- sowie Metastasierungsrate als an anderen Lokalisationen [32].

Insgesamt gibt es in der Literatur wenige Fallberichte über subunguale PEKs. Als Auslöser für subunguale PEKs an den Fingern wird eine HPV Infektion, ein Trauma, eine Entzündung oder einer Exposition mit Röntgen-Strahlen genannt [27]. In 72,5% der Fälle waren Männer betroffen und mehrheitlich trat das PEK subungual nur an einem Finger auf. Eine Knochenbeteiligung wird mit 18 – 60% angegeben [35].

PEKs der unteren Extremität sind selten und nur in wenigen Fällen dokumentiert [27]. Am häufigsten betroffen ist die Großzehe. Vergleichbar der Hand präsentiert sich das PEK hier oft nur an einem einzigen Zeh. Männer sind im Verhältnis 2:1 betroffen [36]. Das subunguale PEK der Zehen wird allgemein als niedriggradig maligne mit einer guten Prognose im Vergleich zu anderen Lokalisationen eingestuft. Trotzdem wurden Fälle mit einer inguinalen Lymphknotenmetastasierung beschrieben [37]. Die Ätiologie des subungualen PEKs der Zehen ist weitgehend unbekannt, da im Gegensatz zu den subungualen PEKs der Finger an den Zehen oft keine Sonnenexposition vorliegt [27]. Die klinische Präsentation zeigt sich oft ähnlich mit an dieser Lokalisation deutlich häufiger vorkommenden Erkrankungen wie (z.B. einer Verruca vulgaris, seborrhoischen Keratose, Tinea pedis) und wird daher oft verzögert diagnostiziert [27,36]. Therapeutisch kommt eine Exzision (MKC, WLE) ggf. mit nachfolgender Bestrahlung oder Endgliedamputation in Frage [27]. In der Literatur ist nur wenig über das biologische Wachstumsverhalten von PEKs an den Akren und die spezifischen Unterlokalisationen bekannt [38]. Aufgrund der guten Durchblutung und geringen Hautdicke wird vermutet, dass akrale Tumoren eine höherer Rate an Knocheninfiltration und Metastasierung aufweisen und daher auch beim PEK zu erwarten sind [32]. Aufgrund einer fehlenden Datenbank beim kutanen PEK, Unterschieden bei der chirurgischen Behandlung bzw. der histologischen Aufarbeitung und der Schwierigkeit der Dokumentation des Verlaufs durch ein oft multiples Auftreten von PEKs existieren wenig spezifische Daten über das PEK an den Akren.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, prognostische Faktoren und den klinischen Verlauf (Rezidiv- und Metastasierungsraten, Metastasierungswege, metastasenfrees Überleben und Gesamtüberleben) beim PEK an den Akren zu untersuchen. Die so gewonnenen Erkenntnisse sollen Empfehlungen liefern um die individuelle Therapie zu optimieren und eine prognostisch relevante Risikoeinschätzung im Vergleich zu anderen Lokalisationen zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden und Datenerfassung

In die Studie wurden retrospektiv Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2014 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen aufgrund eines PEKs an den Akren operiert wurden. Die Datenanalyse erfolgte aus den Patientenakten des SAP-Patientensystems sowie aus den Daten des an die Universitäts-Hautklinik Tübingen angeschlossenen Comprehensive Cancer Center (CCC) und beinhaltet Daten zum Primärtumor und Krankheitsverlauf (Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate). Das Gesamtüberleben wurde durch das Statistische Landesamt Baden-Württemberg erfasst und einmal jährlich durch die Daten des CCC angepasst. Die Nachsorge der Patienten erfolgte mindestens halbjährlich über eine spezialisierte Sprechstunde für epitheliale Hauttumore und über das CCC durch schriftliche Fragebögen. Lagen bei einem Patienten mehrere PEKs an den Akren gleichzeitig vor, so wurde das Karzinom mit der größten Tumordicke als Primarius gewertet. Aus den Daten des SAP-Patientensystems und den Nachsorgeunterlagen des CCC sowie den histologischen Befunden wurden standardisiert folgende Patientendaten erhoben, anonymisiert und mit Hilfe einer Excel® Tabelle (Microsoft Office Version 14.07229.5000) dargestellt:

a) Patientendaten

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Operationsdatum
- Iatrogene Immunsuppression (mehrfach Einnahme von Glucocorticoiden oder immunsuppressiver Medikation wie z.B. Cyclosporin nach Transplantation)
- Endogene Ursachen der Immunsuppression (mehrfach chronisch lymphatische Leukämie)

b) Tumordaten

- Lokalisation (Hand, Finger, Fuß, Zehen)

- Vertikale Tumordicke
- Horizontaler Tumordurchmesser
- Tumorfläche
- Operativer Sicherheitsabstand
- Defektgröße (Tumordurchmesser + Sicherheitsabstand)
- Differenzierungsgrad (G1-3, good, moderate, poor)
- Desmoplasie (ja/nein)
- Clark Level
- Perineurale und perivasale Tumorinfiltration (ja/nein)
- Knocheninfiltration (ja/nein)

Diese Daten wurden sowohl für den Primärtumor als auch für jedes Rezidiv und jeden Zweit- oder Dritttumor erfasst.

c) Diagnostik

- Lymphknotenultraschall
- Abdomensonographie
- Röntgen – Thorax
- Computertomographie
- Sentinel-Node-Biopsie (ja/nein; positiv ja/nein)

d) Therapie

- Anzahl der Operationen bis zur Tumorfreiheit oder Abbruch der operativen Behandlung
- Operationsergebnis
- Verschlusstechnik
- LK- Dissektion (erfolgt / nicht erfolgt)

e) Metastasierung

- In-Transit-Metastasen
- Satellitenmetastasen
- Lymphknotenmetastasen

- Fernmetastasen

f) Verlauf

- Lokalrezidive
- Zweittumor
- Dritttumor
- rezidivfreies Überleben
- metastasenfreies Überleben
- Gesamtüberleben

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllt haben:

- Histologisch gesichertes und klar abgegrenztes PEK an den Akren
(Im Rahmen dieser Studie waren sowohl die Hände und Finger als auch die Füße und Zehen als Akren definiert worden)
- Metastasenfreiheit zu Beginn der Studie
- Operation zwischen 2005 und 2014 an der Universitäts-Hautklinik-Tübingen

Ausschlusskriterien waren:

- Behandlung des PEKs mit einem Verfahren, das keine histologische Aufarbeitung ermöglichte
- andere metastasierte Tumorerkrankungen

2.3 Operative Behandlung der Patienten

Alle eingeschlossenen Patienten wurden durch eine Exzision des Tumors in Tumeszanz-Lokalanästhesie operiert. In Abhängigkeit von der Lokalisation wurde entweder 3D-histologisch kontrolliert (MKC) operiert oder es wurde eine Exzision mit Sicherheitsabstand (WLE) und anschließender histologischer Aufarbeitung mittels Brotlaibtechnik durchgeführt. Die entnommenen Tumore

wurden einer kompletten histologischen Aufarbeitung (Tumorfreiheit, Tumordicke, Differenzierungsgrad, Desmoplasie, PNI, PVI, ossäre Infiltration) unterzogen und von einem erfahrenen Dermatohistopathologen untersucht und dokumentiert. Das operative Ziel war eine komplette Tumorfreiheit (R0). Teilweise war es hierfür notwendig, mehrere Nachexzisionen durchzuführen. Konnte keine R0-Resektion erreicht werden, so wurden die Gründe hierfür erfasst. Die im Rahmen der Operation angewendeten Sicherheitsabstände wurden an den makroskopischen Tumordurchmesser sowie die Lokalisation angepasst. Das entnommene Tumorgewebe wurde beim MKC Verfahren direkt nach der Entnahme durch den Operateur geschnitten und in Kassetten in Formaldehyd zur histologischen Aufarbeitung eingebettet. Wurde 3-D-histologisch kontrolliert operiert, lag so durch ein beschleunigtes Fixationsverfahren in weniger als 24 Stunden ein histologisches Ergebnis vor. Nachexzisionen erfolgten dann im angegebenen Bereich der Schnittränder oder der Basis (Angabe von Uhrzeiten zur Orientierung bei der Resektion der Schnittränder) bis eine R0 Resektion erreicht wurde. Bei Operationen mit WLE wurde eine erneute Resektion mit Sicherheitsabstand im Bereich des gesamten Tumorareals durchgeführt.

2.4 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (052/2017BO2).

2.5 Statistische Auswertung

Die aus Patientenakten erhobenen Daten wurden in einer anonymisierten Computerdatenbank gesammelt und nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (Eberhard-Karls-Universität Tübingen) ausgewertet.

Die statistische Auswertung sowie Erstellung der Grafiken erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel® (Microsoft Office Version 14.07229.5000) sowie SPSS Version 26. Die im Ergebnisteil verwendeten Kaplan Meier Kurven wurde mit dem

Programm R 3.6 (Survival Pack) erstellt. Über die Analyse hinweg wurden p-Werte kleiner 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

2.6 Literaturrecherche

Eine umfassende Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der elektronischen Datenbank Pubmed. Hierbei wurden folgende Schlüsselwörter angegeben: non melanoma skin cancer, actinic keratoses, squamous cell carcinoma (scc), scc of the upper/lower limb, scc of the nail unit, digit tumors, subungual scc, surgery, Mohs surgery, wide local Excision, three-dimensional histology, sentinel lymph node, staging, metastasis, immune-suppression, overall survival, local recurrence, recurrence free survival, prognostic factors, excision, pathology, tumor localization, tumor thickness, tumor diameter, desmoplasie, perineural Infiltration, guidelines.

3. Ergebnisse

3.1. Merkmale des Patientenkollektivs (siehe Tabelle 8)

Es wurden 65 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2005 und 31.12.2014 das erste Mal an einem primären PEK der Akren an der Hautklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen operiert wurden. Bei vier Patienten war im Vorfeld extern eine Biopsie oder Teilexzision durchgeführt worden.

Die mediane Follow-up Zeit betrug 3,8 Jahren.

3.1.1 Alter- und Geschlecht der Patienten

Unser Patientenkollektiv bestand aus 32 weiblichen und 33 männlichen Patienten. Das mittlere Alter bei Erstkontakt (n=65) betrug 75,6 Jahre (SD±11,5). Bei Frauen lag es bei 75,7 Jahren (SD±12,3) und bei Männern bei 75,4 Jahren (SD±10,9). Der jüngste erfasste Patient war 47 Jahre, der älteste 94 Jahre alt. Da bereits extern Biopsien/Teilexzisionen zur Diagnosestellung erfolgten, war das genaue Alter bei Erstdiagnose nur bei 62 von 65 Patienten sicher zu ermitteln. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 74,9 Jahre (SD ± 11,5). Bei Frauen lag es bei 75,2 Jahren (SD ± 12,2) und bei Männern bei 74,6 Jahren (SD ± 11,0). Der jüngste erfasste Patient war 47 Jahre, der älteste 94 Jahre alt.

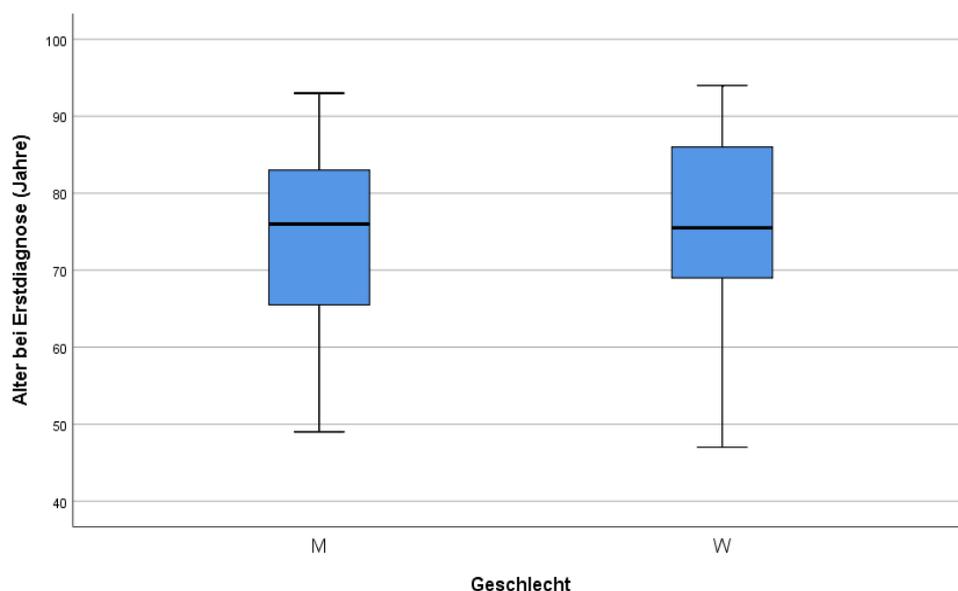


Abb.9 Durchschnittsalter von Frauen und Männern bei Erstdiagnose

3.1.2. Immunsuppression

Innerhalb des von uns untersuchten Kollektives lag bei 13 von 65 Patienten (20,0%) eine Immunsuppression vor.

Hiervon waren neun Patienten (13,8%) durch iatrogene Ursachen wie z.B. die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten wie Kortison oder Methotrexat immungeschwächt sowie vier Patienten (6,2%) durch nicht iatrogene Ursachen wie z.B. ein chronisch myeloproliferatives Syndrom oder eine Myasthenia gravis.

Weiterhin waren unter den 13 als immunsupprimiert eingeordneten Patienten 8 Patienten organtransplantiert.

3.1.3. Lokalisation

Von den 65 von uns untersuchten Patienten zeigten 69,2% (n=45) ein PEK an der Hand. Bei weiteren 13 Patienten (20,0%) war das PEK an einem Finger lokalisiert. Nur 5 Patienten unseres Kollektives wiesen ein PEK an der Fußsohle oder dem Fußballen auf (7,7%).

Hinzu kamen zwei Patienten mit einem Primärtumor am Zeh (3,1%).

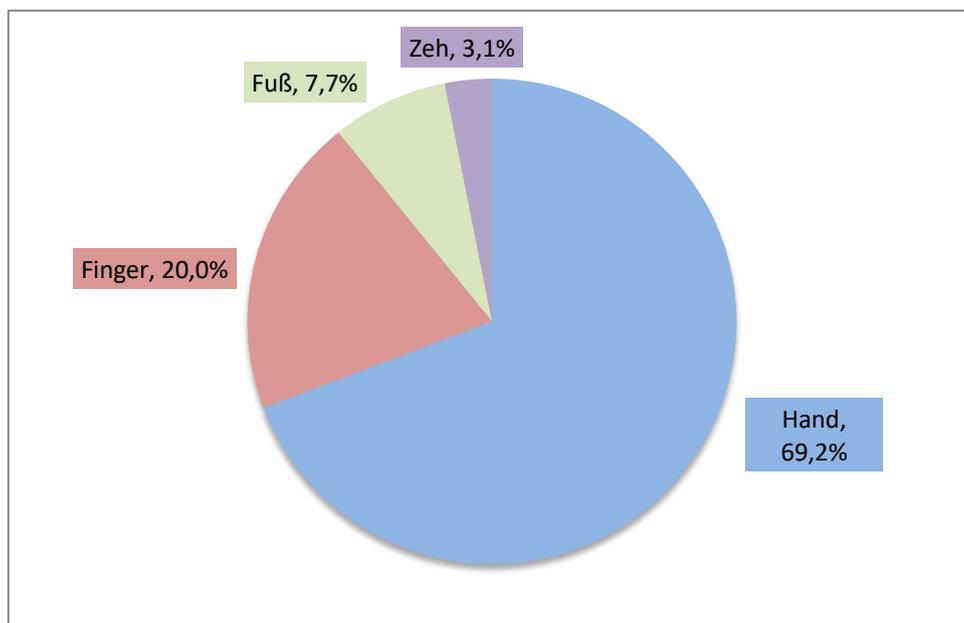


Abb.10 Lokalisation des Primärtumors

Betrachtet man die Verteilung bezüglich der jeweiligen Körperhälfte, so waren bei insgesamt 64 Patienten bei 28 (43,8%) die rechte und bei 36 (56,3%) die linke Körperseite betroffen.

3.1.4 Tumordicke

Die Tumordicke des Primarius konnte bei 63 von 65 Patienten anhand der histologischen Schnitte des resezierten Gewebes oder extern angeforderten Schnitten zur Nachbefundung durch einen Dermatohistopathologen der Universitäts-Hautklinik Tübingen untersucht und dokumentiert werden. Bei zwei Patienten war bereits eine Teilexzision zur Diagnosestellung extern erfolgt. In einem Fall war eine Tumordicke von mindestens 5,5mm im externen Arztbrief vermerkt, bei dem anderen Patienten fehlte jegliche Angabe. Ein externer histologischer Befund konnte nicht ermittelt werden und auch eine Anforderung des resezierten Tumorgewebes zur Nachbefundung verlief frustan. Eine genaue Bestimmung der Tumordicke aus dem Restgewebe war in beiden Fällen nicht mehr möglich. Gemäß der Einteilung nach Brantsch [39] wurden drei Gruppen zur Einteilung der Tumordicke gebildet:

Tumordicke (in mm)	Anzahl (n=)
< 2	12
2.1- 6	44
> 6	7

Tab.2 Einteilung der Patienten nach Tumordicke

Die meisten Patienten hatten somit eine Tumordicke zwischen 2,1 und 6mm (69,8%). Eine Tumordicke kleiner 2mm konnte bei 19,1% (low risk) und von mehr als 6mm nur bei 11,1% (high risk) festgestellt werden. Die kleinste erfasste Tumordicke betrug 0,6mm, die größte 16mm.

Die mediane Tumordicke lag bei 3,5mm.

3.1.5 Tumorfläche und horizontaler Tumordurchmesser

Es ergab sich eine mediane Tumorfläche (ohne Sicherheitsabstand) (p25-75) von 399 mm² (115 - 512,5 mm²).

Weiterhin wurden die Patienten in zwei Gruppen anhand ihres horizontalen Tumordurchmessers eingeteilt:

Tumordurchmesser (in cm)	Anzahl (n=)
< 2	26
>2	27

Tab. 3 Einteilung der Patienten nach Tumordurchmesser

Von 53 erfassten Patienten fand sich bei 49,1% ein horizontaler Tumordurchmesser unter 2cm und bei 50,9% ein horizontaler Tumordurchmesser über 2cm.

3.1.6 Weitere histologische Tumormerkmale

Folgende histologische Tumormerkmale konnten bei 63 Patienten anhand der histologischen Schnitte des resezierten Gewebes oder extern angeforderten Schnitten zur Nachbefundung durch einen Dermatohistopathologen der Universitäts-Hautklinik Tübingen dokumentiert werden.

3.1.6.1 Tumordifferenzierung

Das Gewebe der histologisch untersuchten PEKs von 63 Patienten konnte gemäß des Differenzierungsgrades in drei Gruppe eingeteilt werden:

Differenzierungsgrad	Anzahl
Good	40 (63,5%)
Moderate	11 (17,5%)
Poor	12 (19,0%)

Tab.4 Einteilung der Tumoren nach histologischem Differenzierungsgrad

3.1.6.2 Desmoplasie

Bei 5 von 63 Patienten (7,9%) konnte eine desmoplastische Stromareaktion (Desmoplasie) nachgewiesen werden.

3.1.6.3 Perineurale und perivasale Tumordinfiltration

In dem histologisch untersuchten Kollektiv (n=63) fanden sich keine Tumoren mit perineuraler (PNI) oder perivasaler Infiltration (PVI).

3.1.6.4 Clark Level

Bei 11 Patienten wurde das Invasionslevel nach Clark erhoben. Vier Patienten hatten ein Invasionslevel von III oder V (36,4%), drei Patienten ein Level IV (27,3%).

Unter den vier Patienten mit dem höchsten Clark Level zeigten sich keine signifikanten Auffälligkeiten hinsichtlich Tumordicke, Differenzierung, Immunsuppression oder Desmoplasie.

3.1.6.5 Ossäre Infiltration

Vier der 63 anhand von histologischen Schnitten untersuchten Patienten (6,3%) wiesen histologisch eine ossäre Infiltration auf. Hier zeigten sich Tumordicken zwischen 3,5 und 7mm. Ein ossär infiltrierte PEK war als desmoplastisch eingeordnet und drei der vier betroffenen Patienten hatten eine als „poor“ eingeordnete Differenzierung. Keiner der Patienten war immunsupprimiert.

3.2 Klinische Daten zum operativen Procedere

3.2.1 Defektgröße und Sicherheitsabstand

Im Rahmen der operativen Tumorentfernung wurde der gewählte Sicherheitsabstand (SHA) zwischen Resektionsrand und Tumor im Operationsprotokoll bei 51 Patienten vermerkt. Der Mittelwert des SHA betrug 4,6mm (SD \pm 2,1).

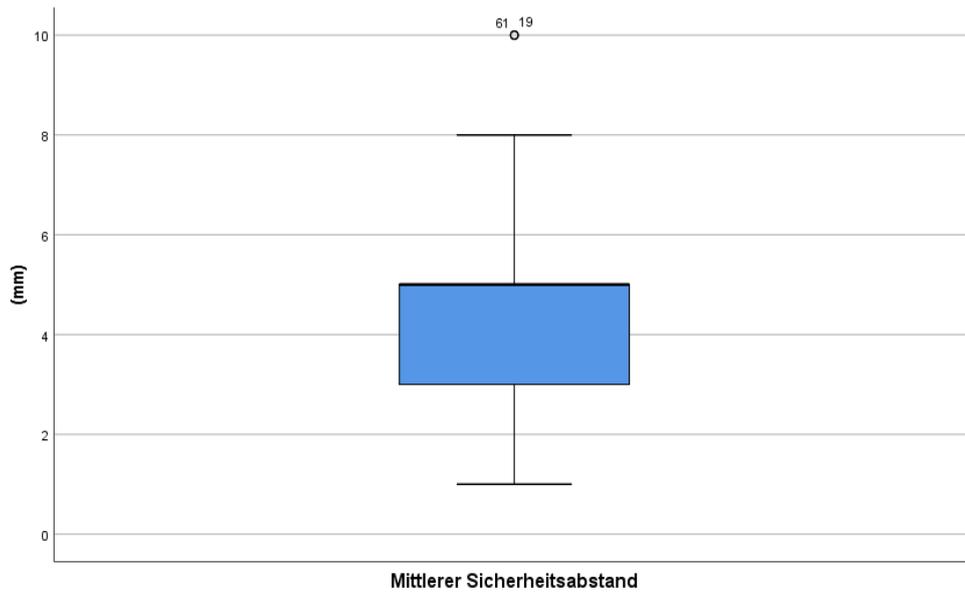


Abb. 11 Mittlerer Sicherheitsabstand in mm für alle 51 erfassten Patienten

Gemäß der Aufschlüsselung der PEKs in die drei zuvor genannten Gruppen hinsichtlich der Tumordicke konnte für dünne PEKs ein mittlerer SHA von 3,4mm (SD \pm 1,0), für eine mittlere Tumordicke ein mittlerer SHA von 4,4mm (SD \pm 2,2) sowie bei dicken PEKs ein mittlerer SHA von 6,0mm (SD \pm 1,9) dokumentiert werden.

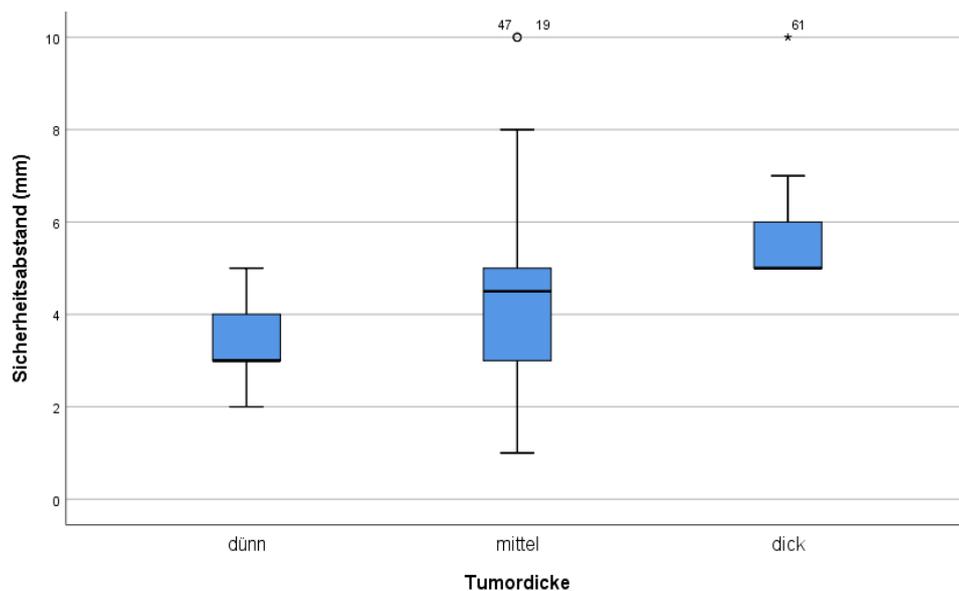


Abb. 12 Mittlerer Sicherheitsabstand aufgeschlüsselt nach Tumordicke (dünn = \leq 2mm, mittel = 2.1-5.9mm, dick = \geq 6mm)

Weiterhin wurde die mediane Defektgröße innerhalb der drei Gruppen untersucht. Für die Berechnung der Gesamtdefektgröße wurde neben den Tumorausmaßen der angegebene Sicherheitsabstand (SHA) verwendet. Bei den von uns erfassten Patienten (n=51), zeigte sich eine mediane (p25-75) Defektgröße von 444mm² (195,8 – 803,0mm²). Untersucht man die Patientengruppen getrennt nach Tumordicke, zeigt sich eine mediane (p25-75) Defektgröße bei dünnen PEKs von 484mm² (196-630 mm²), bei mittleren PEKs von 370mm² (175 - 750 mm²) sowie bei dicken PEKs von 891mm² (725 - 1848mm²).

3.2.2 Ergebnis der Resektion, Anzahl der Nachresektionen

Obwohl eine komplette Entfernung (R0) des Tumors angestrebt wurde, konnte dies nicht in allen Fällen realisiert werden. Bei 59 der 65 Patienten (90,8%) konnte eine R0 Situation erzielt werden. Bei 6 Patienten (9,2%) konnte keine vollständige Tumorfreiheit in unserer Klinik erreicht werden. Ein Patient mit einem ausgeprägten Tumorwachstum am Handrücken sowie ein weiterer Patient mit ausgeprägtem Tumorwachstum am Finger wurden, um eine R0-Resektion zu erzielen (z.B. durch eine aufwändige Rekonstruktion oder freie Lappenplastik), an eine Handchirurgische Klinik überwiesen. Bei den verbleibenden vier Patienten wurde auf einen weiteren operativen Eingriff aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes oder einer Ablehnung durch den Patienten verzichtet.

Schlüsselt man die Anzahl der operativen Eingriffe auf, die notwendig waren, um eine R0 Situation zu erzielen, so konnte bei 37 (62,7%) der 59 Patienten eine R0 Situation nach der ersten Operation erzielt werden. 19 Patienten (32,2%) benötigten zwei Eingriffe, drei Operationen waren bei zwei Patienten (3,4%) notwendig und bei einem Patienten (1,7%) waren vier Eingriffe notwendig.

3.2.3 Verschlusstechnik

3.2.3.1 Verschlusstechnik Gesamtkollektiv

Aufgrund der besonderen anatomischen Situation an den Händen wurde die verwendete Verschlusstechnik des operativen Defektes ermittelt. Diese war bei 61 von 65 Patienten genau angegeben und damit auswertbar. Die am häufigsten

gewählte Verschlussstechnik war eine Dehnungslappenplastik (27,9%) gefolgt von lokalen Lappenplastiken (26,2%). Hiervon wurden zwei Patienten mit einer Fischmaulplastik versorgt. Am dritthäufigsten erfolgte der Verschluss mittels Spalthauttransplantation (19,7%). Eine sekundäre Wundheilung wurde bei 13,1% angestrebt. Eine Vollhauttransplantation wurde bei 9,8% der Operationen durchgeführt. Bei zwei ossär infiltrierten Patienten (3,3%) erfolgte eine Amputation.

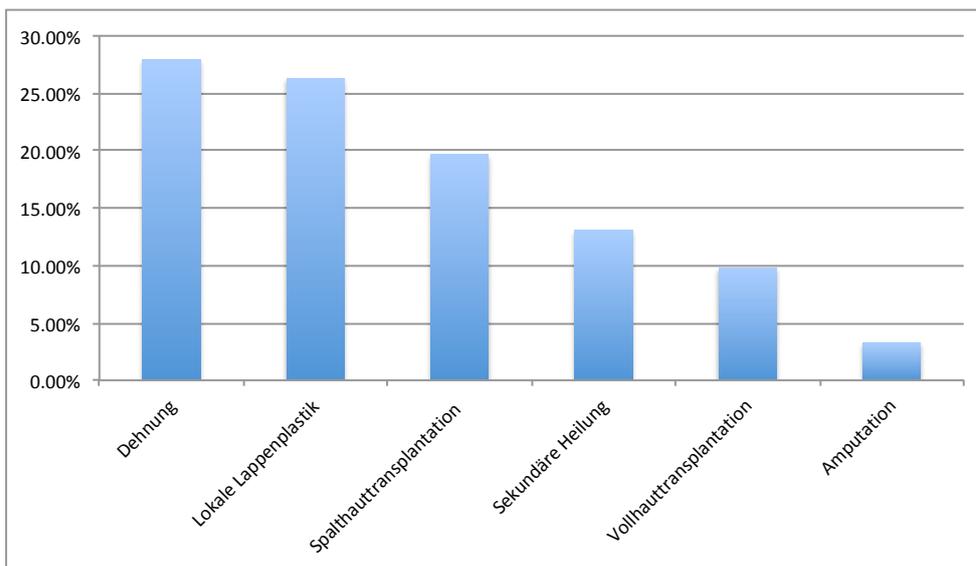


Abb. 13 Verwendete Verschlussstechnik Gesamtkollektiv (%)

3.2.3.2 Verschlussstechnik Finger und Zehen

Von den 15 Patienten mit einem PEK an einem Finger oder Zeh wurden sechs Defekte mit einer Vollhauttransplantation verschlossen (40,0%). Sechs Patienten erhielten eine lokale Lappenplastik (40,0%), zwei davon mittels Fischmaulplastik (13,2%). Jeweils ein Patient (6,7%) wurde durch eine Spalthauttransplantation oder eine Dehnungslappenplastik versorgt. Bei einem weiteren Patienten (6,7%) musste eine Amputation erfolgen.

3.3 Staging Untersuchungen

3.3.1 Sentinel-Node-Biopsie, Lymphknotendissektion

Bei sieben (10,8%) von 65 Patienten wurde eine Sentinel-Node-Biopsie (SNB) durchgeführt. Bei fünf der Patienten befand sich der Primarius an der Hand und

bei zwei Patienten am Finger. Alle Patienten mit SNB hatten eine erhöhte Tumordicke.

Die Indikation zur SNB wurde aufgrund einer Tumordicke von mindestens 6mm bei drei weiteren Patienten des Kollektivs gestellt. Zwei Patienten hatten den Eingriff nach einer ausführlichen Aufklärung abgelehnt und der dritte Patient wurde bei nachgewiesener ossärer Infiltration zur Weiterbehandlung an eine Handchirurgische Klinik verwiesen.

Keine der durchgeführten Sentinel-Node-Biopsien ergab einen Tumorzellnachweis.

Es wurde bei keinem Patienten eine Lymphknotendisektion durchgeführt.

Im Verlauf des Follow-up entwickelte keiner der Patienten mit durchgeführter SNB eine Lymphknotenmetastasierung.

3.3.2. Weitere Staginguntersuchungen

Weitere diagnostische Maßnahmen wurden bei 27 Patienten (41,5%) durchgeführt. Bei 38 Patienten (58,5%) erfolgte keine weitere diagnostische Untersuchung. Bei 14 Patienten bestand aufgrund einer Tumordicke von mindestens 4mm die Indikation zur Durchführung einer weiteren Diagnostik.

Bei den verbleibenden 13 Patienten, welche eine Tumordicke unter 4mm hatten, wurden Staginguntersuchungen aufgrund vorliegender Risikofaktoren wie einer Immunsuppression (iatrogen oder nicht iatrogen) oder histologischer Risikofaktoren (Desmoplasie, schlechte Differenzierung) durchgeführt.

Diagnostisches Verfahren	Anzahl	Pathologisch (n=)
Lymphknoten Sonographie	24	1
Abdomen Sonographie	9	0
Röntgen Thorax	9	0
CT Thorax	1	0

Tab. 5 Aufschlüsselung der durchgeführten Untersuchungen

Bei einem Patienten fand sich sonographisch ein metastasenverdächtiger Lymphknoten. Dieser wurde im Rahmen eines Node-Picking entnommen. Hier ergab sich histologisch kein Hinweis auf ein Malignom.

Die weiteren zuvor genannten Staginguntersuchungen blieben im Beobachtungszeitraum unauffällig.

3.4 Progress und Outcome (siehe Tabelle 9-11)

3.4.1 Lokalrezidive

Weiterhin wurde unser Kollektiv auf das Vorkommen eines Lokalrezidives untersucht. Es trat bei 10 der 59 histologisch R0 resezierten Patienten im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv auf (16,9%).

3.4.1.1 Inzidenz und Zeitraum des Auftretens von Lokalrezidiven

Die mittlere Dauer bis zum Auftreten des ersten Lokalrezidives lag bei 17,6 Monaten mit einem Minimum von 2 Monaten und einem Maximum von 45 Monaten (Median: 9 Monate).

7,2% der Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv nach 3 Monaten, 19,1% nach 12 Monaten, sowie 23,9% nach 36 Monaten.

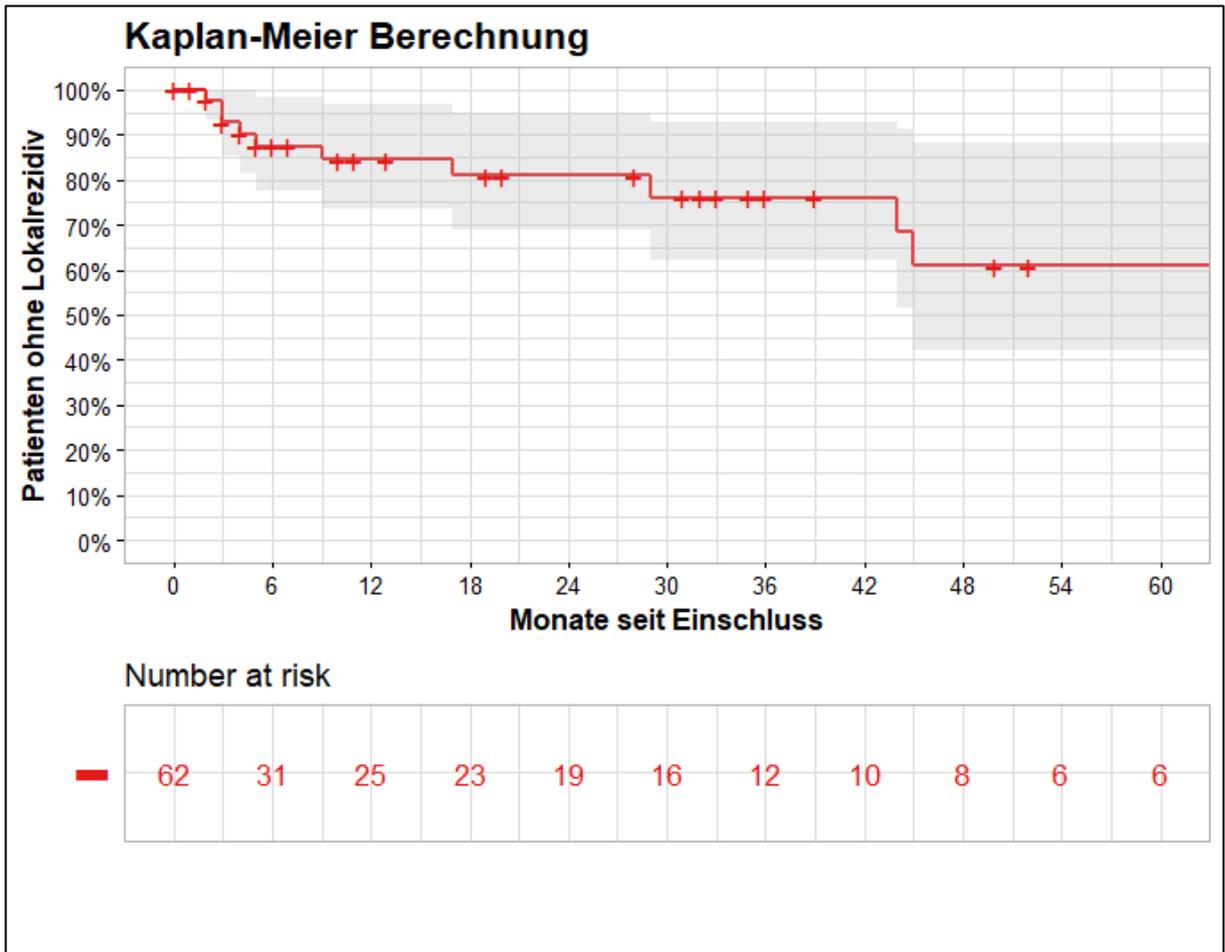


Abb. 14 Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs

Patienten ohne Lokalrezidiv im postoperativen Follow-up

1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
100%	92,8%	87,4%	80,9%	80,9%	80,9%	76,1%

Tab. 6 Prozentualer Anteil der Patienten ohne Lokalrezidiv (%)

Bei 6 Patienten (60%) konnte eine Operation in sano erfolgen. Unter den verbleibenden 4 Patienten (40%) wurde ein Patient bei einem ausgeprägten Befund eines desmoplastischen PEK am Handrücken an eine Handchirurgische Klinik zur R0 Operation verlegt. Zwei Patienten haben einen Folgeeingriff abgelehnt und ein Patient hat sich nach bioptischer Sicherung des Lokalrezidives nicht mehr in unserer Klinik zur Weiterbehandlung vorgestellt.

Von den 6 Patienten mit einem R0 operierten ersten Lokalrezidiv wurde bei 4 Patienten (66,7%) ein zweites Lokalrezidiv festgestellt. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten des zweiten Lokalrezidives lag bei 33,6 Monaten mit einem Minimum von 5 Monaten und einem Maximum von 60 Monaten (Median 34,5 Monate). Hier gelang es bei 3 Patienten (75,0%), eine weitere operative R0 Situation zu erzielen. Der vierte Patient lehnte ein weiteres operatives Vorgehen ab.

Auch das Auftreten eines dritten Lokalrezidives konnte innerhalb des Kollektivs untersucht werden. Bei zwei der drei Patienten mit einem zweiten R0 resezierten Lokalrezidiv (66,7%) trat ein drittes Lokalrezidiv auf. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten des dritten Lokalrezidives lag bei 36 Monaten mit einem Minimum von 32 Monaten und einem Maximum von 40 Monaten (Median 36 Monate).

Bei einem der zwei Patienten wurde das dritte Lokalrezidiv R0 operiert. Bei dem zweiten Patienten war dies aufgrund seines schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich.

3.4.1.2 Risikofaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv fand sich bei neun von zehn Patienten (90,0%) ein Lokalrezidiv im Bereich der Akren der oberen Extremität. Bei drei der neun Patienten fand sich das Lokalrezidiv am Finger. Damit traten bei drei von insgesamt 15 Patienten (20%) mit einem PEK an den distalen Akren (Finger oder Zeh) Lokalrezidive auf. Diese befanden sich ausschließlich am Finger.

In einer Aufschlüsselung der Patienten mit einem Lokalrezidiv fanden sich verschiedene Risikofaktoren.

Drei Patienten (30,0%) wiesen eine Immunsuppression auf, zwei Patienten (20,0%) zeigten histologisch eine Desmoplasie und drei Patienten (30,0%) wiesen eine mittlere oder schlechte Differenzierung des Tumors in der histologischen Untersuchung auf. Bei keinem der Patienten ließ sich ein perineurales Tumorwachstum nachweisen.

Die mediane Tumordicke der zehn betroffenen Patienten lag mit 4mm (range: 1,5mm-6mm) über dem Median des gesamten Kollektivs mit 3,5mm. Parallel zu

einer steigenden Anzahl von Operationen, welche zum Erreichen einer 3D-kontrollierten Tumorfreiheit notwendig waren, traten statistisch signifikant häufiger Lokalrezidive auf (HR 3,379, $p= 0,009$).

Weiterhin stieg das Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln signifikant, wenn eine höhere Tumordicke des Primarius vorlag (HR 1,211, $p= 0,021$).

Auch Tumore mit histologisch nachgewiesener Desmoplasie führten zu einem signifikant höheren Risiko für Lokalrezidive (HR 18,905, $p= 0,002$).

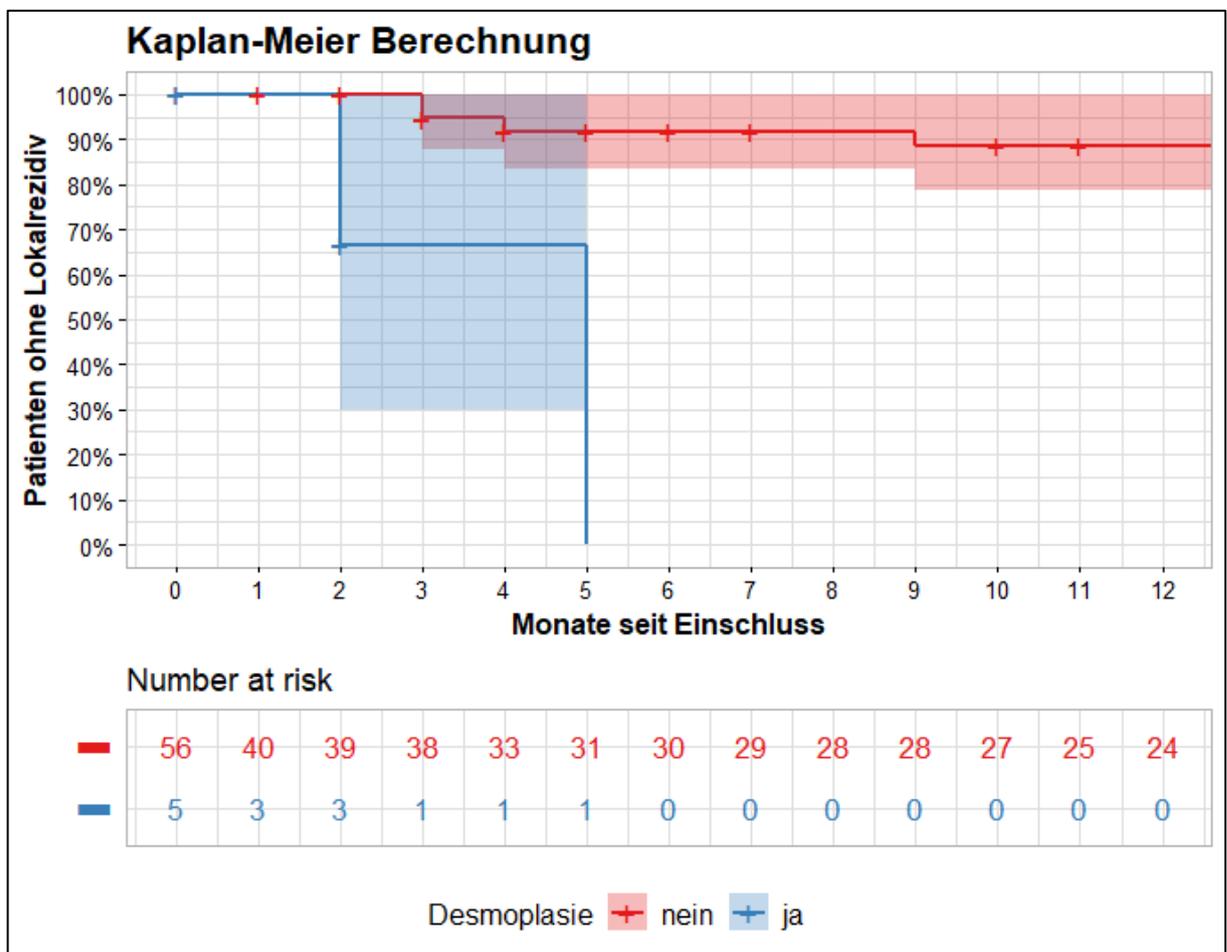


Abb.15 Kaplan-Meier-Kurve, Auftreten von Lokalrezidiven bei Patienten mit Desmoplasie (blau) im Vergleich zu Patienten ohne Desmoplasie (rot)

Für das Vorliegen einer Immunsuppression, die Tumordifferenzierung, das Geschlecht und Alter der Patienten und die OP-Defektgröße ergab sich keine Signifikanz im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Lokalrezidives.

In unserem Kollektiv zeigte sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidives und dem horizontalen Tumordurchmesser.

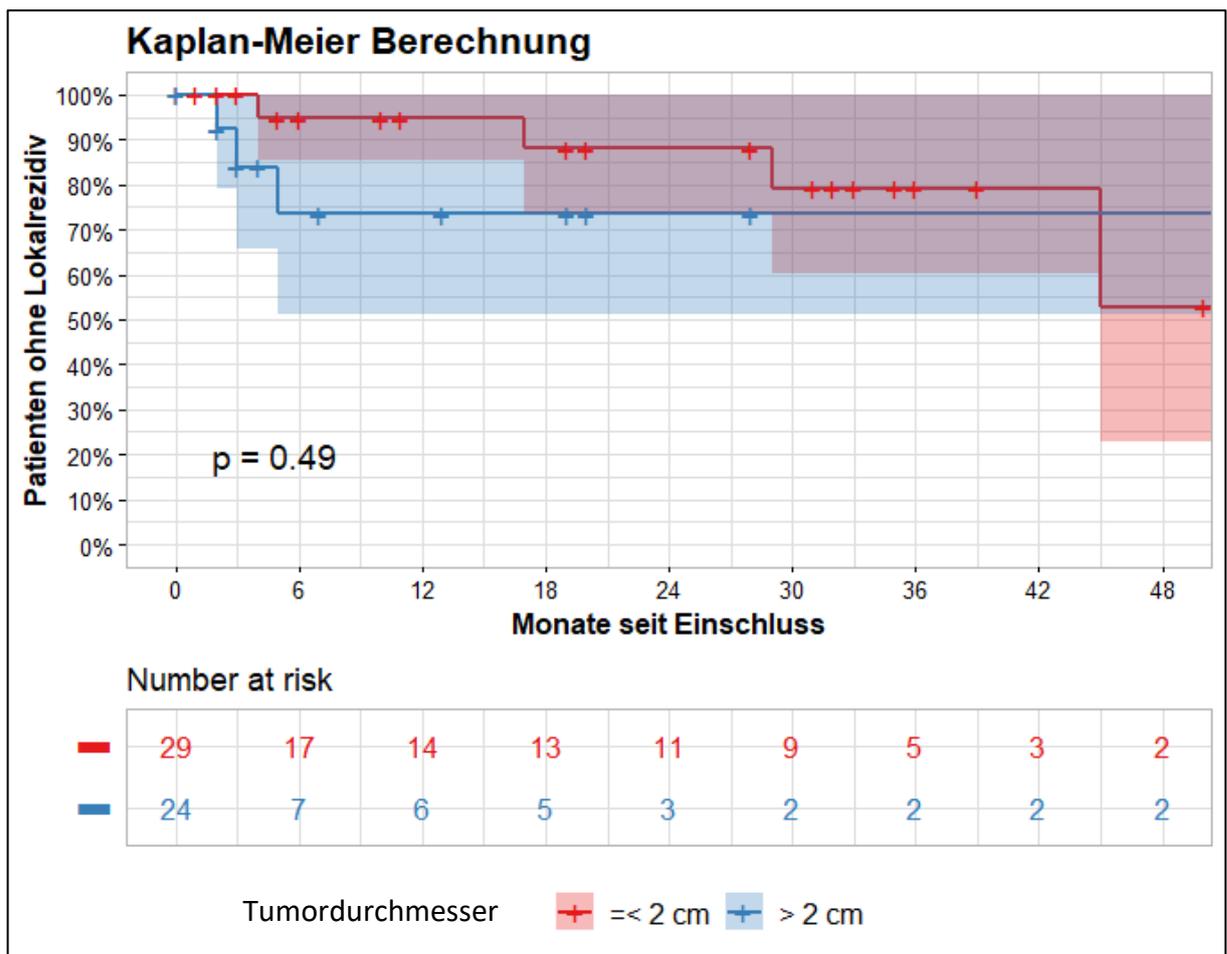


Abb. 16 Kaplan-Meier-Kurve, Auftreten von Lokalrezidiven bei Patienten in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser. Tumordurchmesser unter 2 cm (rot) im Vergleich zu Patienten mit einem Tumordurchmesser über 2 cm (blau)

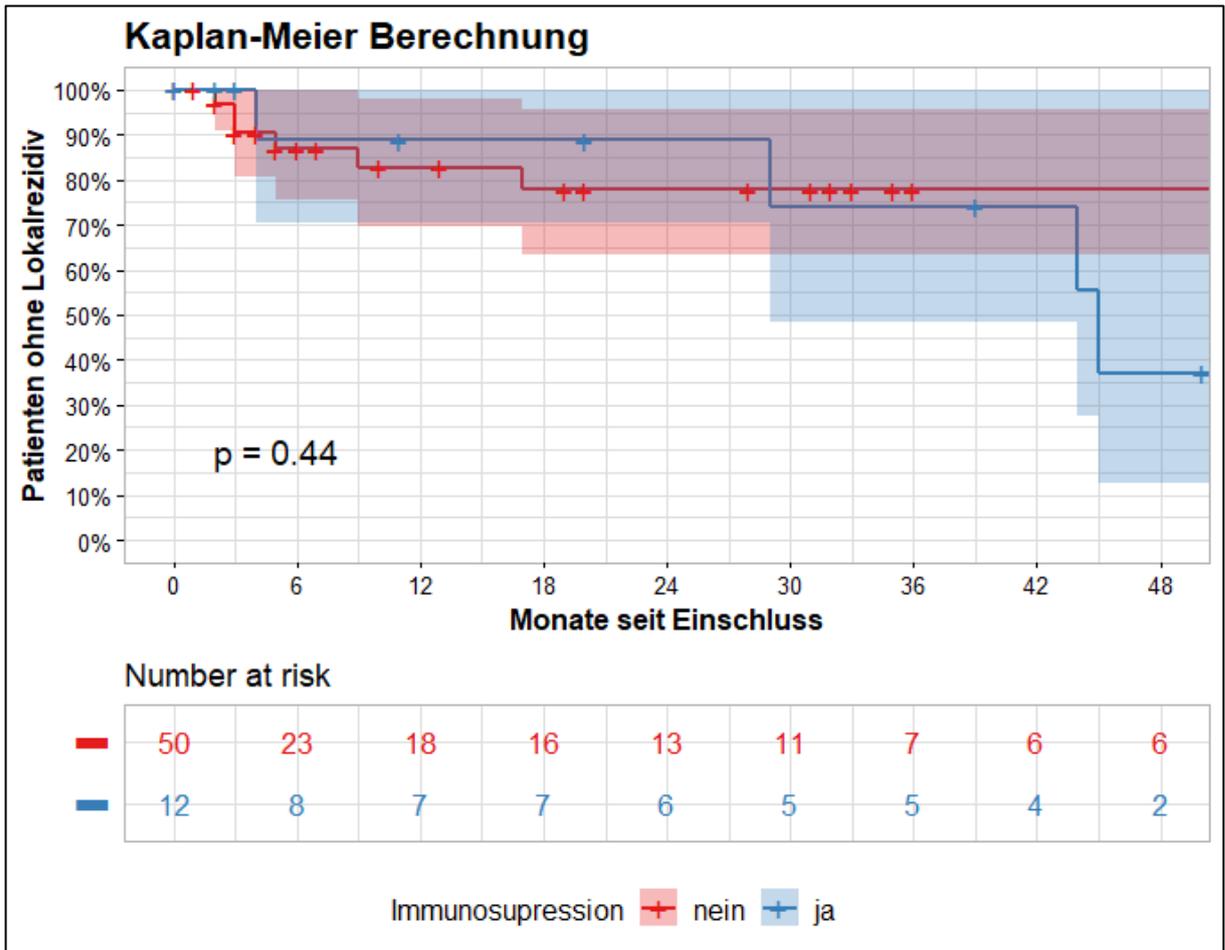


Abb. 17 Kaplan-Meier-Kurve, Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Immunsuppression. Immunsupprimierte Patienten (blau) im Vergleich zu immunkompetenten Patienten (rot)

3.4.2 Metastasierung

Alle Patienten wurden im Hinblick auf eine Satelliten-, In-Transit-, Lymphknoten- oder Fern-Metastasierung überprüft.

3.4.2.1 In-Transit- und Satellitenmetastasierung

Keiner der Patienten zeigte im überprüften Untersuchungsintervall eine Satellitenmetastasierung. Bei einer Patientin wurde eine In-Transit Metastasierung gefunden.

Die Dauer zwischen Erstdiagnose und der Diagnose der In-Transit Metastase lag bei 5,5 Monaten. Der Primarius hatte eine Tumordicke von 4,0mm und war initial R0 operiert worden. Die Patientin war kardiopulmonal vorerkrankt, erhielt aber keine immunsupprimierenden Medikamente. Die Histologie des Primarius wies

eine Desmoplasie bei moderater Differenzierung auf. Weiter bestanden keine sonstigen histologischen Risikofaktoren (PNI, PVI, Clark Level). Im Verlauf kam es nach Resektion der In-Transit Metastase bei dieser Patientin zu keiner weiteren Metastasierung.

3.4.2.2 Lymphknotenmetastasierung

Ein Patient entwickelte eine Lymphknotenmetastasierung in die gleichseitigen axillären Lymphknoten. Der Primarius dieses Patienten war am Handrücken lokalisiert und hatte eine Tumordicke von 4,0mm. Es lag eine histologisch schlechte Differenzierung des Primarius als einzigem sonstigen Risikofaktor vor. Zwischen der ersten Operation des Primarius und dem Auftreten von Metastasen im Bereich der axillären Lymphknoten lagen ca. 3,5 Monate, wobei zu keinem Zeitpunkt eine R0 Situation des Primarius bestand. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustands des Patienten war bei der ausgeprägten Tumorausdehnung auf eine Weiterbehandlung an einer handchirurgischen Klinik zur R0-Resektion verzichtet worden. Eine Behandlung mit einer systemischen Therapie im Rahmen einer Studie wurde abgelehnt. Es erfolgte eine palliative Radiotherapie. Im Verlauf erschien der Patient nicht mehr zu den vereinbarten Nachsorgeterminen. Laut telefonischer Nachfrage bei der behandelnden Hautärztin ist der Patient kurz nach der letzten Vorstellung in der Universitäts-Hautklinik Tübingen verstorben.

3.4.2.3 Fernmetastasen

Innerhalb des Beobachtungszeitraums entwickelte keiner der Patienten eine Fernmetastasierung.

3.4.3 Tumorspezifischer Tod

Einer der 65 von uns beobachteten Patienten (1,5%) verstarb eines tumorspezifischen Todes (siehe 3.4.2.2).

3.5 Zweit- und Dritt-Tumore

Hinsichtlich des Auftretens von Zweit- oder Dritt-Tumoren innerhalb der untersuchten Lokalisationen konnten die Daten von 64 Patienten ausgewertet werden. Insgesamt entwickelten im Beobachtungszeitraum 12 Patienten einen Zweittumor (18,8%), davon 11 Patienten (17,2%) im Bereich der Hand sowie ein Patient (1,6%) am Finger. Hiervon waren 8 Patienten (66,7%) immunsupprimiert.

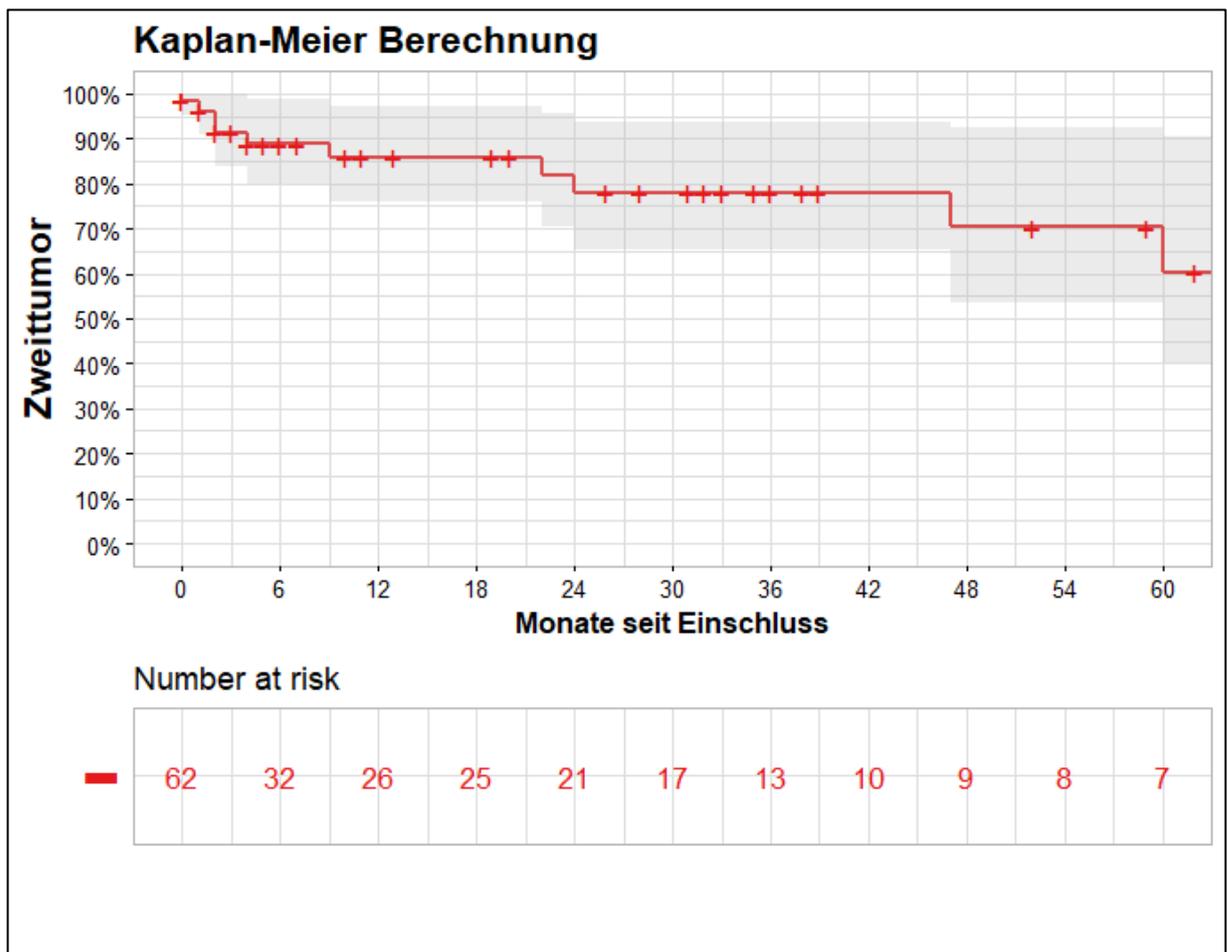


Abb. 18 Kaplan-Meier-Kurve, Anteil der Patienten ohne Zweittumor (%)

Patienten ohne Zweittumor

1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
98,4%	91,4%	88,9%	85,9%	85,9%	78,1%	78,1%

Tab. 7 Prozentualer Anteil an Patienten ohne Zweittumor über den Verlauf von 36 Monaten

Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren entwickelten 78,1% der nachverfolgten Patienten keinen neuen Tumor.

Hinsichtlich des Auftretens eines Zweittumors ergaben sich signifikante Unterschiede innerhalb des beobachteten Zeitraumes zwischen Patienten mit und ohne Immunsuppression (**Long rank test < 0,001**).

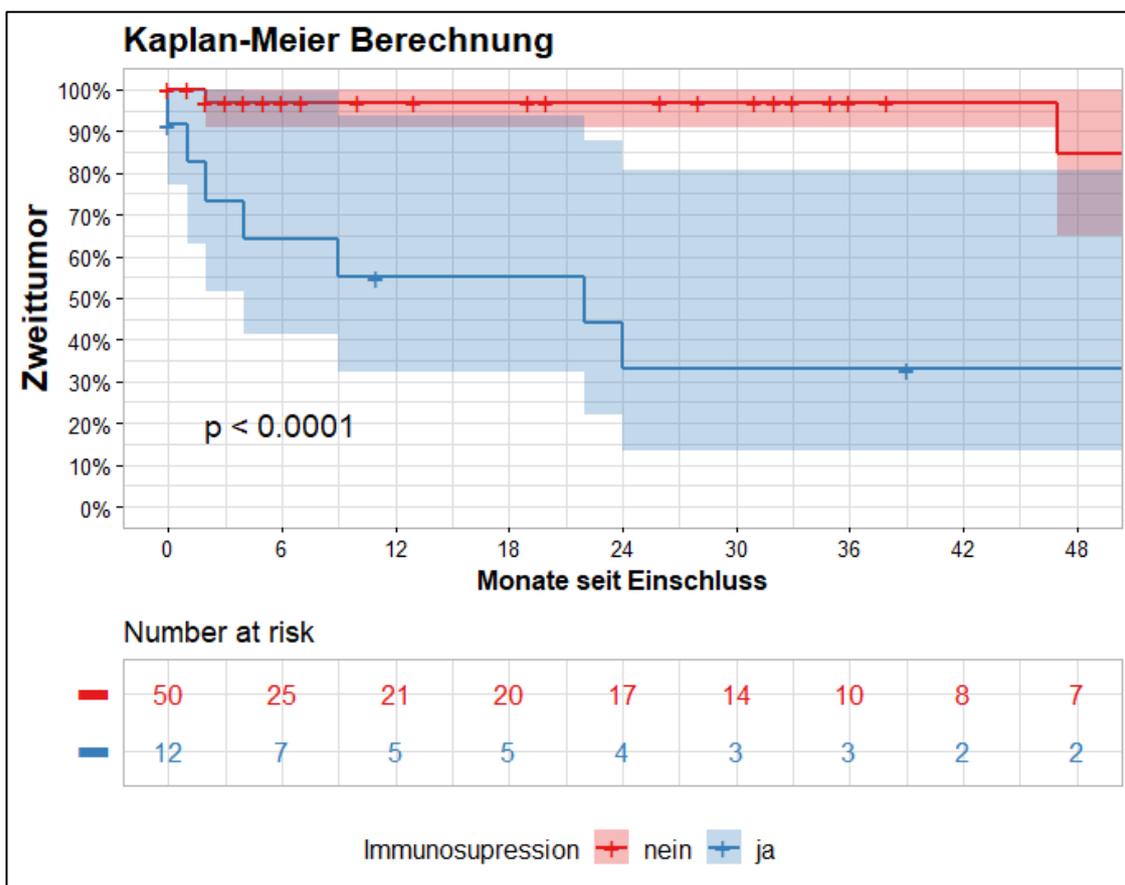


Abb. 19 Zeit bis zum Auftreten eines Zweittumor unter Immunsuppression. Immunsupprimierte Patienten (blau) im Vergleich zu immungesunden Patienten (rot)

Auch hinsichtlich des Auftretens eines Dritttumors konnte eine signifikante Häufung bei immunsupprimierten Patienten nachgewiesen werden. Alle 5 betroffenen Patienten waren immunsupprimiert (**p<0,01**).

Bei 4 der 5 Patienten mit Dritttumor war dieser an der Hand lokalisiert. Bei einem Patienten befand sich der Tumor am Fuß. Auch die Dritttumore konnten bei allen Patienten vollständig operativ entfernt werden.

War der Tumor histologisch mit desmoplastischer Stromareaktion eingeordnet worden, resultierte daraus keine signifikante Häufung von weiteren Tumoren (Long rank Test 0,111).

Tabelle 8: Patienten- und Tumorparameter

Patienten	65
Geschlecht (n=)	Männlich = 33 Weiblich = 32
Durchschnittsalter bei Erstkontakt (in Jahren)	75,6 (range: 47 - 94 Jahre)
Immunsuppression (n=, %)	Ja =13; (20,0%) Nein =52; (80,0%)
Lokalisation (n=, %)	Hand= 45; (69,2%) Finger= 13; (20,0%) Fuß= 5; (7,7%) Zeh= 2; (3,1%)
Tumorfläche (median in mm²)	399 (range: 115 - 512,5)
Horizontaler Tumordurchmesser (in mm)	27 (range: 6-163)
Histologische Parameter	
Vertikale Tumordicke (median in mm)	3,5 (range: 0,6 - 16)
Tumordicke (in mm)	
≤ 2	19,1% (12/63)
2.1 - 5.9	69,8% (44/63)
> 6	11,1% (7/63)
Tumordifferenzierung (%)	
Good	63,5% (40/63)
Moderate	17,5% (11/63)
Poor	19,0% (12/63)
Ossäre Infiltration (n=, %)	Ja= 4/63 (6,3%) Nein= 59/63 (93,7%)
Desmoplasie (n=, %)	7,9% (5/63)
Perineurale und perivasale Infiltration (n=, %)	0 (0/63)

Tabelle 9: Operative Verfahrensweise, Lokalrezidive, Metastasierung und Outcome

Resektion (n=, %)	R0= 59/65; (90,8%) R1/R2= 6/65; (9,2%)																								
Sentinel-Node-Biopsie (SLNB)	10,8% (7/65)																								
Positiv	0 (0%)																								
Negativ	7 (100%)																								
Lymphknotendissektion	0 (0/65)																								
Verschlusstechnik	<table> <tr> <td>Dehnungslappenplastik</td> <td>27,9%</td> </tr> <tr> <td>(17/61)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lokale Lappenplastik</td> <td>26,2%</td> </tr> <tr> <td>(16/61)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spalthauttransplantation</td> <td>19,7%</td> </tr> <tr> <td>(12/61)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sekundäre Wundheilung</td> <td>13,1%</td> </tr> <tr> <td>(8/61)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vollhauttransplantation</td> <td>9,8%</td> </tr> <tr> <td>(6/61)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Amputation</td> <td>3,3%</td> </tr> <tr> <td>(2/61)</td> <td></td> </tr> </table>	Dehnungslappenplastik	27,9%	(17/61)		Lokale Lappenplastik	26,2%	(16/61)		Spalthauttransplantation	19,7%	(12/61)		Sekundäre Wundheilung	13,1%	(8/61)		Vollhauttransplantation	9,8%	(6/61)		Amputation	3,3%	(2/61)	
Dehnungslappenplastik	27,9%																								
(17/61)																									
Lokale Lappenplastik	26,2%																								
(16/61)																									
Spalthauttransplantation	19,7%																								
(12/61)																									
Sekundäre Wundheilung	13,1%																								
(8/61)																									
Vollhauttransplantation	9,8%																								
(6/61)																									
Amputation	3,3%																								
(2/61)																									
Lokalrezidive (%)	16,9% (10/59)																								
Metastasierung (%)																									
In-Transit-Metastasen	1,5% (1/65)																								
Satelliten-Metastasen	0% (0/65)																								
Lymphknoten-Metastasen	1,5% (1/65)																								
Fernmetastasen	0% (0/65)																								
Tumorspezifischer Tod	1,5% (1/65)																								

Tabelle 10: Kohorten- und Tumor-Spezifikationen bei Patienten mit Lokalrezidiv

Anzahl der Patienten (n=)	10/59	p=0,105
Alter (median in Jahren)	66,5 (range: 53,8-85)	
Geschlecht		p=0,716
Männlich	6/10 (60,0%)	
Weiblich	4/10 (40,0%)	
Immunsuppression	3/10 (30,0%)	p=0,449
Lokalisation (n=, %)		
Hand	6/10 (60,0%)	
Finger	3/10 (30,0%)	
Fuss	1/10 (10,0%)	
Zeh	0/10 (0%)	
Tumordicke (in mm)		
Median	4,0	p=0,021*
≤ 2	1/10 (10,0%)	
2,1 – 6,0	6/10 (60,0%)	
≥ 6	3/10 (30,0%)	
Tumordifferenzierung (n=)		
Good	7/10 (70,0%)	
Moderate	1/10 (10,0%)	
Poor	2/10 (20,0%)	
Desmoplasie (n=)	2/10 (20,0%)	p=0,002*
Perineurale Infiltration (n=)	0/10 (0%)	
Perivasale Infiltration (n=)	0/10 (0%)	
Operationen bis Tumorfreiheit		p=0,009*
1	4/10 (40,0%)	
2	2/10 (20,0%)	
3	1/10 (10,0%)	
4	0/10 (0%)	
5	1/10 (10,0%)	
KA	2/10 (20,0%)	

(*p<0,05)

Tabelle 11: Kohorten- und Tumor-Spezifikationen der Tumore an Finger und Zehen

Anzahl der Patienten (n=)	15
Lokalisation (n=, %)	
Finger	13/15 (86,7%)
Zehen	2/15 (13,3%)
Geschlecht (n=, %)	
Weiblich	7/15 (46,7%)
Männlich	8/15 (53,3%)
Verschlusstechnik (n=, %)	
Lokale Lappenplastik	4/15 (26,6%)
Spalthaut	1/15 (6,7%)
Vollhaut	6/15 (40,0%)
Amputation	1/15 (6,7%)
Fischmaulplastik	2/15 (13,3%)
Dehnung	1/15 (6,7%)
Operationen bis Tumorfreiheit (n=, %)	
1	9/15 (60,0%)
2	5/15 (33,3%)
3	1/15 (6,7%)
Immunsuppression (n=, %)	1/15 (6,7%)
Tumordicke (in mm) (n=, %)	
≤ 2	3/15 (20,0%)
2,1 – 6,0	11/15 (73,3%)
≥ 6	1/15 (6,7%)
Desmoplasie (n=, %)	1/15 (6,7%)
Tumordifferenzierung (n=,%)	
<i>Good</i>	10/15 (66,7%)
<i>Moderate</i>	1/15 (6,7%)
<i>Poor</i>	4/15 (26,6%)
Perineurale Infiltration (n=, %)	0/15 (0%)

Perivasale Infiltration (n=, %)	0/15 (0%)
Ossäre Infiltration (n=, %)	2/15 (13,3%)
Lokalrezidive	3/15 (20,0%)
Tumorvorstufen	0/15 (0%)
Invasives Wachstum	3/15 (20,0%)

4. Diskussion

Das PEK ist nach dem BZK der zweithäufigste Tumor der Haut. Mit einer Inzidenz von 80-100 pro 100.000 Einwohnern kam es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Inzidenzanstieg [2,3]. Zunehmende chronische UV-Exposition gilt als hauptsächlicher Risikofaktor. Aufgrund dessen tritt das PEK häufig an sonnenexponierten Arealen wie dem Gesichts- und Kopfbereich sowie den Akren auf [6]. Circa 15% aller PEKs sind an den Händen und Fingern lokalisiert [32]. Insgesamt ist das kutane PEK der häufigste maligne Tumor an den Händen [40,41]. Seltener finden sich PEKs auch an den Akren der unteren Extremität [36]. Hier spielen bei der Entstehung Risikofaktoren wie eine Immunsuppression, Traumata oder der Kontakt mit Karzinogenen eine Rolle [42].

Die Akren, insbesondere die Finger und Zehen, stellen aufgrund des wenig ausgeprägten Bindegewebes und dem daraus resultierenden geringen Haut-Knochenabstand mit Ausnahme des palmaren Anteils bezüglich der Tumorausbreitung eine anatomisch besondere Körperregion dar [43]. Aufgrund der guten Durchblutung und der geringen Hautdicke wird vermutet, dass akrale Tumoren grundsätzlich eine höhere Rate an Knocheninfiltration und Metastasierung aufweisen und daher auch beim PEK zu erwarten sind [32]. In der Literatur ist aufgrund einer fehlenden Datenbank für das kutane PEK, Unterschieden bei der chirurgischen Behandlung bzw. histologischen Aufarbeitung (MKC vs. WLE) und Schwierigkeiten der Dokumentation des Verlaufs durch ein oft multiples Auftreten von PEKs nur wenig über das biologische Wachstumsverhalten, prognostische Faktoren und den klinischen Verlauf von PEKs an den Akren und den spezifischen Unterlokalisationen wie Fingern und Zehen bekannt [38]. Die wenigen vorhandenen Daten stammen in erster Linie aus der handchirurgischen oder orthopädischen Fachliteratur [32,40,41,44,45]. Der Großteil der kutanen PEKs an den Akren wird aber primär von Dermatologen gesehen und in der operativen Dermatologie versorgt [32]. Nur eher fortgeschrittene PEKs werden in handchirurgischen Kliniken weiterbehandelt. Außerdem sind mikroskopisch kontrollierte Therapieverfahren in der Handchirurgie wenig verbreitet. Die untersuchten Kollektive weisen daher

eine gewisse Verzerrung auf [40]. Die wichtigsten Studien zu PEKs an den Akren, die zum Vergleich und zur Diskussion herangezogen wurden, sind in Tabelle 12 einzeln aufgeführt. Die jeweiligen Lokalisationen (Hände, Füße, Finger, Zehen, Nägel) wurden vermerkt.

Studie	Anzahl Patienten insges./ Anzahl unters. Tumore	Lokalisation	Fragestellung	Patientenkollektiv und ätiologische Faktoren	Prognostische Faktoren	Lokalrezidivrate	Metastasierungsrate	Mortalität	Histolog.-Verfahren	OP - Methode
1. Prospektiv [a]	9/9	Fuß	Demographische Daten, Risikofaktoren, Behandlungsoptionen und Histopathologische Ergebnisse.	-Geschlecht -Sonnenexposition -Raucher -Durchschnittsalter -Hauttyp -Zeit bis zur Erstvorstellung -Funktionelle und operative Ergebnisse	-Tumorfläche -Lokalisation -Differenzierung	2/9 (22,2%)	2/9 (22,2%)	2/9 (22,2%)	k.A.	-Teil- Amputation -Komplett - Amputation
2. Retrospektiv [b]	55/k.A.	Hand	Demographische Daten und Behandlungsoptionen	-Geschlecht -Lokalisation -Beruf -Alter -Vorläufer	- Lokalisation	11/50 (22%)	14/50 (28%)	4/40 (10%)	3D-kon- trolliert	-Wide local excision -Finger- Amputation - Amputation des Strahls -Hand Amputation
3. Retrospektiv [c]	45/49	Obere Extremität	Demographische Daten, Risikofaktoren, Verlauf und Outcome.	-Durchschnittsalter -Raucher -Sonnenexposition -Hauttyp -Immunsuppression	-Lokalisation -Immunsuppression -Differenzierung	4/49 (8,2%)	7/49 (14,3%)	3/49 (6,1%)	k.A.	- Amputation (100%)

4. Retrospektiv [d]	36/ -26 PEK -4 verruk. Tumore -6 M. Bowen	Subungual	Demographische Daten, Risikofaktoren, Behandlungsverläufe und Outcome.	-Geschlecht -OP-Verfahren -Anzahl der Tumore -Immunsuppression -HPV-Assoziation -Durchschnittsalter	-Lokalisation -Immunsuppression	k.A.	8/36 (22,3%)	k.A.	k.A.	-Teil- oder Komplett Amputation - Biopsie -Wide local excision) - Bestrahlung
5. Retrospektiv [e]	407/ 422 PEK 61 BZK 21 MM 32 KA 5 Andere	Hand	Tumorcharakteristika, Behandlungstechniken und Outcome.	- Geschlecht -Immunsuppression -Durchschnittsalter -Lokalisation -SHA -Verschlusstechnik -Clark Level -Ulzeration	-Durchmesser -Immunsuppression -Differenzierung -Tumordicke	9 (2,1%)	9 (2,9%)	4 (1,3%)	k.A.	-Wide local exzision - Amputation -Sonstige
6. Retrospektiv [f]	63/k.A.	Nagel („Nail Unit“)	Outcome von Patienten mit PEK des Nagels nach Mohs surgery.	-Alter -Knochen- beteiligung -Hauttyp -Lokalisation -Schmerz -Dermatoskopie	keine	2/57 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	Teilweise 3D-kontrolliert	- Mohs surgery - Phalanx - Dis- artikulation
7. Retrospektiv [g]	51/54	Nagel („Nail Unit“)	Demographische Daten, klinische und histopathologische Muster, therapeutisches Outcome.	-Geschlecht -Knocheninfiltration -Durchschnittsalter -Bestandsdauer -SHA -Röntgen	-Lokalisation -Differenzierung -Tumordicke	30,6%	0 (0%)	0 (0%)	Teilweise 3D-kontrolliert	-Wide local exzision -Shave biopsie -Mohs surgery -PDT -Kürettage -Topika

8. Retrospektiv [h]	74/k.A.	Hand	Risikofaktoren für Lokalrezidive.	-Durchschnittsalter -Geschlecht -PEK in der Vergangenheit -Beruf -Verschlusstechnik	-Immunsuppression -Lokalisation -Tumorfläche -Differenzierung	28/74 (38%)	3/74 (4%)	2/74 (2%)	Teilweise 3D-kontrolliert	- Wide local excision - Amputation -Mohs surgery -Shave Excision -Kürettage -Kryotherapie
9. Retrospektiv [i]	302/552	Hand	Epidemiologie und Behandlungsergebnisse an der Hand im Vergleich zu anderen Lokalisationen bei immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten.	-Durchschnittsalter -Immunsuppression -Geschlecht -Schmerz -Rauchen	-Differenzierung -Immunsuppression -PNI -Durchmesser	-5,1% immun- suppr. -1,3% immun- komp.	0 (0%)	0 (0%)	Teilweise 3D-kontrolliert	-Amputation - Wide local excision -Mohs surgery -Elektrische Abtragung

Tab. 12 Übersicht über die wichtigsten Studien zu Plattenepithelkarzinomen an den Akren in der aktuellen Literatur

- a. Knackfuss IG, Giordano V, Godoy-Santos AL, Fernandes NC, de Camargo OP. Squamous cell carcinoma in the foot: Case series and Literature review. *Acta Ortop Bras.* 2018;26(2):108–111. doi:10.1590/1413-785220182602187183
- b. Schiavon M, Mazzoleni F, Chiarelli A, Matano P. Squamous cell carcinoma of the hand: Fifty-five case reports. *J Hand Surg Am.* 1988;13(3):401–404. doi:10.1016/S0363-5023(88)80018-2
- c. Sayed L, Deodhar AK, Agarwal R. A single centre experience of squamous cell carcinoma of the upper limb requiring digital or hand amputation and review of literature. *JPRAS Open.* 2019;20:43–58. doi:10.1016/j.jpra.2019.01.001
- d. Valero J, Gallart J, Gonzalez D, Deus J, Lahoz M. Subungual squamous cell carcinoma and exostosis in third toe – case report and literature review. 2014:1292–1297. doi:10.1111/jdv.12271
- e. MacIburko SJ, Townley WA, Hollowood K, Giele HP. Skin cancers of the hand: A series of 541 malignancies. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(6):1329–1336. doi:10.1097/PRS.0b013e31824ecc58
- f. Dika E, Fanti PA, Patrizi A, Misciali C, Vaccari S PB. Mohs Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Nail.pdf. 2015:1015–1019. doi:10.1097
- g. Lecerf P, Richert B, Theunis A, André J. A retrospective study of squamous cell carcinoma of the nail unit diagnosed in a Belgian general hospital over a 15-year period. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2). doi:10.1016/j.jaad.2013.02.008
- h. Askari M, Kakar S, Steven L, Moran M. Squamous Cell Carcinoma of the Hand: A 20-Year Review. *J Hand Surg Am.* 2013;38(11):2124–2133. doi:10.3109/2000656X.2010.544919
- i. Mull J, Phelan P, Mull A, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Hand: A Retrospective Study in Immunosuppressed and Immunocompetent Individuals. *Dermatologic Surg.* 2020:1. doi:10.1097/DSS.0000000000002336

4.1 Untersuchtes Patientenkollektiv im Vergleich zur aktuellen Literatur an den Akren und an anderen Lokalisationen

4.1.1 Patientenanzahl und demographische Daten

Es konnten 65 Patienten mit PEKs an den Akren in unsere Studie eingeschlossen werden. Diese zunächst klein erscheinende Patientenzahl ist mit den meisten Kollektiven der publizierten Literatur vergleichbar (Vgl. Tabelle 12). Die oft eher kleinen Patientenzahlen bei doch hoher Inzidenz von PEKs an den Akren lassen sich zum einen durch ein fehlendes einheitliches multizentrisches Register für PEKs begründen, zum anderen treten an den Akren häufig neben vielen Vorstufen Zweittumore in unmittelbarer Umgebung auf. Eine klare Unterscheidung zwischen Zweittumor und Lokalrezidiv wird ohne ganz genaue Dokumentation schwierig und im Zweifelsfall müssen für eine nachvollziehbare Studiauswertung viele Patienten ausgeschlossen werden.

In unsere Studie wurden nur Patienten eingeschlossen bei denen der Verlauf klar nachvollziehbar und dokumentiert war. Lagen bei einem der 65 Patienten mehrere PEKs an den Akren gleichzeitig vor, so wurde das PEK mit der größten Tumordicke als Primarius gewertet. Außerdem wurden neben dem klinischen Verlauf (Rezidiv- und Metastasierungsraten, Metastasierungswege, metastasenfrees Überleben und Gesamtüberleben), aktuelle klinische und histologische prognostische Faktoren (Immunsuppression, Tumordicke, Tumordurchmesser, Entdifferenzierung, Desmoplasie, PNI, PVI) untersucht [2,3]. Hierfür wurden alle verfügbaren histologischen Schnitte von einem erfahrenen Dermatohistopathologen untersucht.

Maciburko et al. konnten zwar eine deutlich größere Kohorte einschließen. Hier wurden allerdings retrospektiv bei insgesamt 407 Patienten 541 verschiedenste Tumoren der Hand (PEK, BZK, Melanome) untersucht. 78,0% der Tumoren waren PEKs, 11,3% BZKs und 3,9% Melanome. Die Fragestellung der Studie behandelte vor allem notwendige Behandlungsmethoden sowie Rezidiv- und Metastasierungsraten der verschiedenen Tumoren im Vergleich [41]. Mull et al. hatten den Focus auf den Einfluss der Immunsuppression auf Lokalrezidivraten und das Outcome (Metastasierung, tumorspezifischer Tod) gelegt [40]. In dieser Studie wurden insgesamt 1064 Patienten mit 1746 PEKs eingeschlossen. In

diesem Kollektiv waren 175 Patienten immunsupprimiert und 302 Patienten hatten ein PEK an der Hand. In der Auswertung wurden die demographischen Daten von den 302 Patienten mit einem PEK an der Hand (mit Immunsuppression n=61; ohne Immunsuppression n=241) mit Patienten mit PEKs (n=762) anderer Lokalisationen verglichen. Hier wurde jeder Patient nur einmal evaluiert. Beim Vergleich von Tumordaten und Daten zur Behandlung erfolgte eine statistische Analyse von Fallzahlen, d.h. bei 302 Patienten ergaben sich 522 Behandlungsfälle mit insgesamt 552 PEKs an der Hand (mit Immunsuppression n=211, ohne Immunsuppression n=341). Davon wurden 118 der 522 Behandlungsfälle außerhalb des dermatologischen Departments und damit mit anderen Behandlungsabläufen therapiert. Zusätzlich zu diesem Vergleich erfolgte in dieser Studie auch noch ein Vergleich des Kollektivs (522 Behandlungsfällen mit 552 PEKs an der Hand) mit den Daten von 1194 PEKs an anderer Lokalisation. Zur Analyse der Rezidivrate wurden laut Veröffentlichung insgesamt nur 912 Behandlungsfälle herangezogen. Wie viele und welche Patienten bzw. wie viele PEKs betroffen sind, ist aus den Daten nicht ersichtlich. Bezüglich der Metastasierung bezieht sich die Studie dann wieder auf die Patientenanzahl. Dadurch beeindruckt die Studie zwar durch eine große Kohorte ist aber insgesamt durch die wechselnden Bezugswerte (Anzahl der Patienten, Behandlungsfälle, Anzahl der PEKs) uneinheitlich und oft schwierig nachvollziehbar. Weitere Studien mit kleineren Kollektiven schlossen nicht-invasive Vorstufen oder Kerathoakanthome ein [32,35,47]. Keine der publizierten Studien untersuchte alle in der aktuellen Leitlinie aufgeführten prognostischen Parameter speziell für PEKs an den Akren.

Generell tritt das PEK ohne Unterscheidung der Lokalisation 2-4-mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Zum Beispiel fand sich in einer Untersuchung der Universität Washington mit über 1000 Patienten mit einem PEK an der Hand mit 56% männlicher, nicht immunsupprimierter Patienten eine Verteilung, welche die bevorzugte Manifestation von PEKs bei Männern im Allgemeinen bestätigen konnte [40]. In dem von uns untersuchten Kollektiv findet sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung (33 männliche vs. 32 weibliche Patienten) [5,40]. Dies könnte dem kleinen Patientenkollektiv von nur 65 Patienten geschuldet sein.

Die Tatsache, dass es sich beim PEK um einen Tumor des höheren Lebensalters handelt, spiegelt sich in einem Durchschnittsalter von 74,9 Jahren bei Erstdiagnose in unserer Analyse wider. In der Literatur finden sich hierzu korrelierende Daten zwischen 68,3 – 70,1 Jahren als Durchschnittsalter beim erstmaligen Auftreten von PEKs an der Hand [32,40,41].

4.1.2 Anatomische Verteilung

Das PEK tritt zu 88,3-90% im Kopf-Halsbereich auf. Circa 15% der PEKs werden an den Händen und Fingern diagnostiziert [8,18,29,48]. In unserem Patientenkollektiv war bei 69,2% der Patienten der Primarius im Bereich der Hände (distal des Handgelenks bis Höhe Metacarpophalangealgelenk (MCP) und bei 20,0% der Patienten im Bereich der Finger lokalisiert. Bei ebenfalls hoher UV-Exposition finden sich anscheinend an den Händen und Fingern weniger invasiv wachsende Tumoren und eher eine hohe Anzahl an solaren Keratosen im Vergleich zum Kopf-Halsbereich [13]. Entsprechend dem deutlich selteneren Auftreten von PEKs an der unteren Extremität war der Primarius nur bei 7,7% unserer Patienten an Fußballen oder Fußrücken lokalisiert und nur zwei Patienten (3,1%) zeigten einen Primärtumor am Zeh. Da es sich beim PEK an der unteren Extremität um ein seltenes Krankheitsbild handelt, finden sich dementsprechend in den Literaturangaben nur 0,6-3% an den Füßen lokalisiert. Trotzdem handelt es sich im Bereich der Füße um das häufigste Malignom des Weichteilgewebes [37]. Als Ursache dieser Verteilung wird vermutet, dass es im Lebensverlauf an der unteren Extremität, insbesondere an den Füßen, zu einer deutlich geringeren UV-Exposition als im Bereich der oberen Extremität kommt. Hinsichtlich einer Verteilung auf die Körperhälften findet sich in der Literatur der Hinweis, dass PEKs häufiger auf der linken Seite auftreten. Dies wurde mit der Tatsache begründet, dass bei der Mehrheit der Menschen die linke Seite beim Autofahren dem Fenster zugewandt und somit einem größeren UV-Einfluss ausgesetzt ist [40,49]. Allerdings haben Untersuchungen für das PEK an den Akren keinen Seitenunterschied feststellen können [40,41,49]. Dies wird auch durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt. In unserem Kollektiv findet sich

bei 56,3% ein Tumor auf der linken Körperhälfte und damit kein relevanter Seitenunterschied.

4.2 Prognostische Risikofaktoren bei Plattenepithelkarzinomen an den Akren

In der aktuellen Leitlinie zum kutanen PEK wurden folgende klinische und histologische prognostische Parameter für das weitere Outcome festgelegt: Immunsuppression, vertikale Tumordicke (>6mm), horizontaler Tumordurchmesser (≥ 2 cm), histologischer Differenzierungsgrad (>Grad 3), Desmoplasie, perineurales Wachstum sowie die Lokalisation (Lippe, Ohr) [2,3]. Es ist anzunehmen, dass bestimmte prognostische Faktoren in bestimmten Lokalisationen häufiger auftreten und damit auch häufiger zu high-risk Tumoren führen. So tritt beispielsweise ein desmoplastisches Wachstum assoziiert mit einer perineuralen Tumordinfiltration gehäuft im Kopf-Halsbereich auf [29]. Untersuchungen zu prognostischen Faktoren speziell an den Akren wurden bisher in der Literatur nur selten durchgeführt. Eine aktuelle Studie untersuchte den Einfluss einer bestehenden Immunsuppression bei Patienten mit PEKs an den Akren [40]. Untersuchungen zu histologischen prognostischen Risikofaktoren fehlen bzw. wurden in den jeweiligen Studien nur partiell untersucht [32,35,37,40,41,46].

4.2.1 Prognostische Risikofaktoren im Vergleich zur Literatur und zu anderen Lokalisationen

Folgende prognostische Faktoren wurden mit Angaben in der Literatur für die Akren und im Vergleich zu anderen Lokalisationen verglichen.

4.2.1.1 Immunsuppression

Ein neben der UV-Exposition bekannter Risikofaktor für das Auftreten von PEKs ist die Immunsuppression. Die Inzidenz bei organtransplantierten Menschen liegt 65-fach höher als bei immunkompetenten Patienten. Auch stellt sich das Tumorstadium bei Patienten mit einer reduzierten Immunantwort aggressiver dar. Dies manifestiert sich unter anderem in einer höheren Inzidenz

von aggressiven Subtypen z.B. histologisch in Form einer gesteigerten perineuralen Infiltration und durch eine höhere Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate [6,50,51]. Eigentler et al. konnten 2017 in einer Studie zeigen, dass Patienten bei einer Tumordicke von ≥ 6 mm durch das zusätzliche Vorhandensein von desmoplastischem Wachstum und Immunsuppression ein hohes Risiko für tumorspezifischen Tod haben [4]. Mull et al. untersuchten insgesamt 1064 Patienten mit PEKs verschiedener Lokalisationen und verglichen PEKs an der Hand mit und ohne Immunsuppression mit anderen Lokalisationen. 302 Patienten hatten ein PEK an der Hand, darunter waren 61 immunsupprimierte Patienten (20,2%). Mit 59% stellte die Gruppe der organtransplantierten Patienten hierbei den größten Anteil. Außerdem erkrankten innerhalb des Kollektivs von immunsupprimierten Patienten auch Patienten mit einer Autoimmunerkrankung des Darmes besonders häufig an einem PEK der Hand. PEKs die im Rahmen einer Immunsuppression auftraten, befanden sich im Vergleich zu PEKs, die bei immunkompetenten Patienten auftraten, signifikant häufiger an der Hand (38,2% vs. 23,6%; $p < 0,001$) [40]. Aufgrund oft kleiner Fallzahlen finden sich in der Literatur wenig Angaben bezüglich Immunsuppression bei PEK an den Füßen. Valero et al. konnten in einer Literaturrecherche 26 Patienten mit einem PEK an den Zehen identifizieren. Hierunter fand sich lediglich ein Patient mit einer oralen Immunsuppression [36]. In unserem Kollektiv fanden sich mit 13 von 65 Patienten (20%), welche aufgrund iatrogenen oder nicht-iatrogenen Ursachen immunsupprimiert waren, vergleichbare Zahlen. Ursächlich für die Immunsuppression in unserem Kollektiv war ebenfalls mehrheitlich ($n=8/13$; 61,5%) eine vorangegangene Organtransplantation. Bei 12 von 13 immunsupprimierten Patienten war das PEK an der Hand, also den oberen Extremitäten lokalisiert. Nur bei einem immunsupprimierten Patienten trat das PEK am Fuß auf.

4.2.1.2 Tumordicke

Gerade im Hinblick auf eine mögliche Metastasierung ist die Tumordicke ein wichtiger histologischer Parameter und Risikofaktor. Brantsch et al. konnten prospektiv anhand einer großen Kohorte von 615 PEKs zeigen, dass das Risiko

für eine Metastasierung bei einer Tumordicke über 6mm am höchsten ist. Zwischen 2 und 6mm finden sich deutlich weniger Patienten mit einer Metastasierung und unter 2mm Tumordicke ist in diesem untersuchten Kollektiv kein PEK metastasiert [39]. Hinsichtlich der Tumordicke wies die Mehrzahl der von uns untersuchten Patienten (69,8%) eine Tumordicke zwischen 2,1 und 6mm auf. Die mediane Tumordicke in unserer Patientengruppe lag bei 3,5mm (range: 0,6-16mm). Dies ist minimal geringer als in verschiedenen Studien für PEK ohne Lokalisationsunterschied genannte Werte von 3,9mm, 3,93mm sowie 4,3mm [29,39,52]. Askari et al. konnten in ihrer Studie mit 86 Patienten nur bei 15 Patienten mit einem PEK an der Hand eine Tumordicke angeben. 8 Patienten (53%) hatten eine Tumordicke ≤ 2 mm und 7 Patienten (47%) eine Tumordicke > 2 mm. Es erfolgte hier nur eine Einteilung der Tumordicke in ≤ 2 mm und > 2 mm, eine mittlere oder mediane Tumordicke des Studienkollektivs wurde wahrscheinlich aufgrund der wenigen erhebbaren Daten nicht angegeben [32]. Studien an den Händen mit größeren Kollektiven wie bei Mull et al. machten überhaupt keine Angaben zur Tumordicke der untersuchten Tumore [40]. Maciburko et al. konnten zeigen, dass eine Tumordicke bei PEKs > 4 mm einen signifikanten Einfluss auf das Outcome hat. Die durchschnittliche Tumordicke des untersuchten Kollektivs wurde aber auch hier von den Autoren nicht angegeben [41]. Somit sind darüber hinaus auch keine Rückschlüsse auf das Risikoprofil des untersuchten handchirurgischen Kollektivs möglich.

Insgesamt scheinen Patienten mit PEKs an der Hand aber keine überdurchschnittlich hohe Rate an Tumoren mit hoher Tumordicke zu haben. Dies könnte auch an der besonderen Lokalisation liegen. Ein Tumor an der Hand ist oft im Sichtfeld des Patienten oder von Kontaktpersonen und wird so früher bemerkt und abgeklärt. Die Entfernung kann oft schnell und technisch relativ unaufwändig und ohne große ästhetische Ansprüche wie z.B. im Gesicht erfolgen. Weiterhin kann aufgrund der besonderen Nähe anatomischer Strukturen sowohl an Händen als auch Füßen ein Tumor schneller Beschwerden wie Schmerzen verursachen und damit eine raschere ärztliche Vorstellung nach sich ziehen [40,47]. Begünstigt wird dies noch durch die ohnehin dünnere

Hautschicht an den Händen, Füßen und insbesondere an Fingern und Zehen, welche im höheren Alter noch einmal weiter abnimmt [53].

4.2.1.3 Tumordurchmesser

In aktuellen Leitlinien wird der Tumordurchmesser als Risikofaktor für das krankheitsspezifische Überleben sowie die Metastasierung angegeben [2,3]. Hierbei erfolgt eine Einteilung der Tumore in zwei Gruppen: einem Durchmesser unter bzw. über 2cm [54]. Hat ein Tumor einen Durchmesser über 2cm so gilt er als Hochrisiko PEK [12].

In unserem Kollektiv zeigten 49,1% der Tumore einen Tumordurchmesser unter 2cm und 50,9% der Tumore einen Durchmesser über 2cm. Der mediane horizontale Tumordurchmesser lag bei 27mm (range: 6-163mm).

Maciburko et al. untersuchten in ihrem Kollektiv verschiedenste Tumoren an der Hand (BZK, Melanome, PEK, Keratoakanthome) [41]. Auf genaue numerische Angaben des Tumordurchmessers des untersuchten Kollektivs wurde in der Veröffentlichung verzichtet. Durch eine Grafik veranschaulicht wird im Text lediglich darauf hingewiesen, dass die meisten untersuchten PEKs 2cm oder weniger im makroskopischen Durchmesser aufwiesen. Allerdings wurden diese Maße erst durch die Pathologie nach Formalin-Fixierung gemessen [41]. Mull et al. untersuchten 552 PEKs an der Hand und fanden sowohl bei immunsupprimierten Patienten (1,08cm) als auch bei immunkompetenten (1,09cm) Patienten einen niedrigeren Tumordurchmesser, als in der von uns durchgeführten Untersuchung [40].

Insgesamt finden sich damit in der Literatur wenig Angaben zum Tumordurchmesser an den Händen. Unser Kollektiv weist im Gegensatz zu den veröffentlichten Daten eher höhere Tumordurchmesser auf. Verzerrungen sind aber durch unterschiedliche Methoden der Erhebung vor allem bei retrospektiver Datenerhebung möglich und damit nicht immer exakt vergleichbar (z.B. Messung durch Pathologie nach Fixierung der Tumoren versus exakte Abmessung aus dem Operationsbericht vor Operationsbeginn).

4.2.1.4 Tumordifferenzierung

Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung kann der Tumor hinsichtlich seiner Differenzierung eingeteilt werden. Diese Einteilung in „good“ „moderate“ und „poor“ differenzierte Tumore erfolgt durch eine Bestimmung des prozentualen Anteils der differenzierten Zellen. Je weniger gut differenzierte Zellen vorhanden sind, umso schlechter ist der Tumor differenziert [8]. Um prognostische Aussagen über das Risiko einer Metastasierung, für Lokalrezidive oder für das Gesamtüberleben zu treffen, ist die histologische Einteilung relevant und notwendig [2,3,10].

Innerhalb unseres Kollektivs wies die Mehrheit der Tumore (good: 63,5%) eine gute Differenzierung auf. Schließt man die Patienten mit einem gut oder moderat differenzierten PEK zusammen, so umfassen diese in dem von uns untersuchten Kollektiv 81,0% aller Patienten.

Entgegen anderer prognostisch histologischer Parameter wurde die Tumordifferenzierung bereits in einigen Studien bei PEKs an der Hand untersucht [32,35,37,40,41,46]. Mull et al. untersuchten 552 PEKs an den Akren, davon konnte bei 40 PEKs keine Differenzierung bestimmt werden. Von den restlichen untersuchten PEKs hatten sogar 487 PEKs (95,1%) eine gute Differenzierung. Hier wurden allerdings auch Tumore mit der histologischen Einordnung „oberflächlich invasiv“ und „Keratoakanthom“ der gut differenzierten Gruppe zugeordnet. Selbst in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten waren 190 von 198 dokumentierten Patienten (96,0%) gut differenziert [40]. Weitere Studien berichteten über einen Anteil von 75% mit guter Differenzierung bei 86 untersuchten PEKs an der Hand bzw. 91,6% gut und moderat differenzierter PEKs bei 422 PEKs der Hand [32,41]. Diese Angaben zeigen eine gute Übereinstimmung mit unseren Untersuchungsergebnissen. Im Vergleich zu PEKs im Kopf-Halsbereich zeigt sich eine ähnliche Differenzierung der Tumore. In der von Pyne et al. publizierten Studie zeigten PEKs im Kopf-Halsbereich zu 74,5% eine gute, 17,8% eine mittlere und 7,7% eine schlechte Differenzierung [55]. Insgesamt zeigen die Daten in der Literatur sowie unsere Ergebnisse, dass PEKs an der Hand größtenteils eine gute Tumordifferenzierung aufzeigen und Tumoren mit einer schlechten Differenzierung eher Ausnahmen darstellen.

4.2.1.5 Desmoplasie

Weiterhin gilt das Vorliegen desmoplastischen Tumorwachstums als ein prognostischer Risikofaktor. Histologisch charakteristisch finden sich in schmalen Strängen wachsende atypische Plattenepithelien zum Teil mit Verhornungszeichen und einer auffallenden desmoplastischen Stromareaktion [56].

Untersuchungen zeigen, dass das Vorliegen einer Desmoplasie alleine zu einer fast 8-fach höheren Rate an Lokalrezidiven führt und Desmoplasie ein separater Risikofaktor hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens und der Metastasierung ist [2,3,4]. Nast et al. sowie die S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 geben bei desmoplastischen PEKs eine Lokalrezidivrate von 25% und eine Metastasierungsrate von 10% an [2,3,18]. Auch Häfner et al. sowie Schweinzer et al. berichten von Lokalrezidivraten zwischen 24 bzw. 27,3% [57,58].

In den hier erhobenen Daten konnte in den histologischen Tumorschnitten ein desmoplastisches Wachstum bei 7,9% unserer Patienten nachgewiesen werden. Dieses war ausschließlich an den Händen (n Hände= 5, n Finger=1) zu finden. Unsere Ergebnisse liegen damit unterhalb der in der Literatur aufgeführten Zahlen für PEKs ohne Lokalisationsunterscheidung. Eigentler et al. konnten im Rahmen der Untersuchung von 1434 Patienten mit invasivem PEK bei insgesamt 9,6% ein desmoplastisches Tumorwachstum feststellen [4]. Auch Breuninger et al. gaben die Anzahl der PEKs mit Desmoplasie mit ca. 10% an und verweisen auf die signifikant schlechtere Prognose bei Vorliegen dieses Risikofaktors [59]. 92,4% der von Haug et al. untersuchten desmoplastischen PEKs fanden sich im Kopf- Halsbereich [29]. Speziell für akrale PEKs liegen keine vergleichbaren Daten bezüglich Desmoplasie vor. Dies liegt vermutlich zum einen an der geringen Anzahl an Studien, die PEKs an den Akren überhaupt im speziellen untersucht haben (Tabelle 12) und zum anderen daran, dass in dem vergangenen Jahrzehnt die Desmoplasie als Risikofaktor noch nicht in allen Studien oder Leitlinien Eingang gefunden hat. So berichteten Breuninger et al. 2019, dass in 14 untersuchten Studien, die sich mit Empfehlungen zur lokalen Behandlungen von PEKs beschäftigt haben, nur vier Studien überhaupt die

Desmoplasie erwähnen [59]. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass Desmoplasie an den Akren deutlich weniger häufig auftritt als an anderen Lokalisationen wie z.B. vor allem im Kopf-Halsbereich. Vergleichende Untersuchungen mit höheren Fallzahlen müssen dies natürlich noch verifizieren.

4.2.1.6 Perineurale Tumordinfiltration

Einen weiteren wichtigen prognostischen Faktor bei PEKs stellt die perineurale Tumordinfiltration dar [2,3,29,60]. Bei 2,5-14% der PEKs tritt PNI auf [60]. PNI gilt seit langem als Marker für ein hohes Malignitätspotenzial und für den tumorspezifischen Tod [61,62,63,64]. Lokalrezidive treten bei vorhandenen perineuralem Tumorstadium mit 37% häufiger auf [60]. Darüber hinaus konnte in einer aktuellen Studie von Haug et al. der Zusammenhang von desmoplastischem Wachstum und dem Auftreten einer PNI gezeigt werden. PNI erwies sich in dieser Studie als zusätzlicher Marker für eine ungünstige Prognose und als unabhängiger Hochrisikofaktor für den desmoplastischen Typ [29]. Die Wichtigkeit weiterer Untersuchungen zur Desmoplasie und perineuralem Tumorstadium bei kutanen PEKs wurde erst aktuell von der Arbeitsgruppe um Schmults et al. unterstrichen [28].

In den histologischen Tumorschnitten unseres Studienkollektivs konnte bei PEKs an den Akren keine PNI nachgewiesen werden.

Insgesamt sind nur sehr wenige Daten speziell für PEKs an den Akren und PNI vorhanden. Mull et al. konnten bei 4 von 552 (0,7%) untersuchten PEKs an den Akren PNI zeigen. Hiervon war ein Patient immunsupprimiert. Im Vergleich hierzu trat in dieser Studie an anderen Lokalisationen bei 20 von 1194 PEKs (1,7%) PNI auf [40]. Auch die Daten von Haug et al. zeigten an den Extremitäten keine Tumore mit PNI. Insgesamt wurden hier an allen Lokalisationen bei 1,5% der Tumore und nur bei Tumoren mit Desmoplasie und im Kopf- Halsbereich PNI nachgewiesen [29]. In Übereinstimmung mit den wenigen Daten aus der Literatur kann bei PEKs an den Akren im Vergleich zu anderen Lokalisationen daher perineurales Tumorstadium als sehr selten angenommen werden.

4.2.1.7 Ossäre Infiltration

Aufgrund der anatomischen Besonderheiten des PEKs an den Akren mit einer geringen Hautdicke und daraus resultierender Knochennähe des Tumors bei Infiltration in die Tiefe wurde eine ossäre Infiltration gesondert untersucht. Neben den Auswirkungen auf die Prognose ist dieser Faktor für die Funktionserhaltung insbesondere am Finger von Bedeutung [41].

In unserem Kollektiv wiesen vier Patienten (6,3%) eine ossäre Infiltration auf (siehe Tabelle 8). Davon waren zwei Tumoren am Handrücken lokalisiert und jeweils ein Tumor an einem Finger und einem Zeh. Betrachtet man diese vier Patienten, so wiesen drei davon eine Tumordicke zwischen 3,5-4,8mm auf. Ein Patient hatte eine Tumordicke von 7mm und gehörte somit zur Gruppe der Hochrisiko PEKs. Drei dieser Patienten wiesen weiterhin eine schlechte Tumordifferenzierung auf. Bei einem Patient fand sich zusätzlich ein desmoplastisches Wachstum. PNI trat im gesamten Kollektiv nicht auf und war somit bei keinem der vier Patienten nachweisbar. Keiner der Patienten war immunsupprimiert. Der Tumordurchmesser war bei allen Patienten über 2cm.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Lokalisation	Finger	Zeh	Handrücken	Handrücken
Tumordicke (mm)	4	4,8	3,5	7
Tumordurchmesser (mm)	36,1	21,2	46,9	24,4
Immunsuppression	Nein	Nein	Nein	Nein
PNI	Nein	Nein	Nein	Nein
Desmoplasie	Ja	Nein	Nein	Nein
Differenzierung	Poor	Good	Poor	Poor

Tab.13 Aufschlüsselung der Patienten mit ossärer Infiltration

Lecerf et al. untersuchten 51 Patienten mit insgesamt 54 subungualen PEKs [35]. Allerdings wurden hiervon histopathologisch 34 (63%) als in-situ-Tumore und 3 (5,5%) als mikroinvasiv eingestuft. Nur 17 (31,5%) Tumoren waren invasiv. Bei einem Patienten mit einem invasiven Tumor (1,9%) trat eine Knochenbeteiligung auf. In der Literatur finden sich Angaben von 18-60% für eine Knochenbeteiligung bei invasiven subungualen PEKs [35,52,65,66,67]. Lecerf et al. begründen dies

mit einer verzögerten Diagnosestellung im Median erst nach 6 Jahren verursacht durch die diagnostisch schwierige Lokalisation an den Nägeln [35]. PEKs treten hier im Vergleich eher selten auf und werden oft zunächst falsch eingeordnet. Genaue Angaben bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Knocheninfiltration und prognostischen Risikofaktoren wie Immunsuppression, Tumordurchmesser, Tumordicke, Desmoplasie, PNI oder Differenzierung wurden in der Literatur nicht gemacht.

Maciburko et al. konnten zeigen, dass Tumoren der Hand mit einer primären Infiltration in die Tiefe (Clark Level V) signifikant schlechtere Lokalrezidiv- und Metastasierungsraten sowie ein schlechteres 5 Jahres-Überleben hatten [41]. Ribero et al. untersuchten bei 81 Patienten den Einfluss klinischer und histologischer Faktoren auf die Resektionsgrenzen [52]. Hierbei wurden PEKs unterschiedlicher Lokalisationen untersucht. 78% der PEKs waren im Kopfhalsbereich lokalisiert, nur 7% betrafen die oberen Extremitäten. In diesem Kollektiv trat bei einem Patienten (1,2%) eine Knocheninfiltration im Kopfhalsbereich auf. Eine ossäre Infiltration im Handbereich wurde nicht beschrieben [52]. Unsere Literaturrecherche ergab keine Studienergebnisse die ausschließlich eine Knocheninfiltration bei PEKs an der Hand untersuchten. Zusammenfassend ist wahrscheinlich das Risiko einer Knocheninfiltration an den distalen Akren vor allem subungual am höchsten einzustufen. Dies zeigen sowohl Daten der Literatur als auch unsere Ergebnisse mit einer Knocheninfiltration der distalen Akren von 13,3% (2/15).

Die operative Sanierung erfolgt an den distalen Akren bei einem Knochenbefall meistens durch eine Amputation und hat damit für den Patienten eine direkte therapeutische Konsequenz. Laut Maciburko et al. sind hierbei im Vergleich zu anderen Hauttumoren häufig sogar proximalere Amputationsgrenzen notwendig [41]. Im Hand- und Fußbereich werden diverse interdisziplinäre Eingriffe mit komplexen Rekonstruktionen beschrieben [27,68]. Auch in unseren Fällen erfolgte entweder eine Amputation oder eine Weiterbehandlung an einem spezialisierten Handchirurgischen-Zentrum, sofern dies aufgrund von Komorbiditäten oder dem Patienteneinverständnis möglich war.

4.2.2 Einfluss prognostischer Risikofaktoren auf Progress und Outcome bei Plattenepithelkarzinomen an den Akren

4.2.2.1 Lokalrezidive

Lokalrezidivrate: Bei der langfristigen Untersuchung von Hauttumoren spielt das Auftreten von Lokalrezidiven hinsichtlich des Outcomes und des Gesamtüberlebens eine wichtige Rolle. Bei PEKs hängen das Outcome und Gesamtüberleben hauptsächlich vom Auftreten von Lokalrezidiven und einer Metastasierung ab [39,64]. Von 74 untersuchten Patienten mit einem primären PEK entwickelten laut Askari et al. 28 Patienten (38%) ein Lokalrezidiv. Die mittlere Follow-up Zeit betrug 6,4 Jahre (range: 1-15 Jahre). Die Lokalrezidive traten durchschnittlich nach 4,1 Jahren auf. Von den 28 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, hatten 12 (43%) von ihnen 2 oder mehr Rezidive. Das erste Rezidiv wurde im Mittel 4,7 Jahren (range: 1,1-9 Jahre) nach der ersten Operation festgestellt. Das zweite Rezidiv trat im Durchschnitt 1,8 Jahre (range: 0,4-5 Jahre) nach dem ersten Rezidiv auf. Allerdings wurden hier neben einer operativen Behandlung mit WLE oder 3D-kontrollierter Operationstechnik auch Shave-Exzisionen mit anschließender Kürettage und Kryotherapie eingeschlossen. Tumoren, welche weniger als 3 Monate nach der letzten Resektion auftraten, wurden nicht als Lokalrezidiv sondern als Folge einer inkompletten Resektion gewertet [32]. Maciburko et al. berichten von einer Lokalrezidivrate von 2,1% an der Hand bei 422 untersuchten PEKs und schlussfolgern somit, dass die Hand keine Risikolokalisation hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven im Vergleich zum restlichen Körper darstellt [41]. Hier lag die mittlere Follow-up Zeit im Vergleich zu Askaris et al. allerdings nur bei 27 Monaten und es wurde mit 7,9mm bei einem Tumordurchmesser über 20mm ein relativ großer mittlerer Sicherheitsabstand gewählt [41]. Ribero et al. konnten 2016 im Rahmen einer Literaturrecherche zu PEK an allen Lokalisationen zeigen, dass 95% aller Lokalrezidive innerhalb der ersten fünf Jahre der Nachsorge auftraten [52]. Man kann daraus schlussfolgern, dass die mit 2,1% sehr niedrige Zahl von Lokalrezidiven bei Maciburko et al. nach 27 Monaten Follow-up noch nicht die später auftretenden Lokalrezidive erfasst hat.

In einer Studie von Sayed et al. wurden 49 histologisch gesicherte PEKs an der oberen Extremität bei 45 Patienten, welche aus Fallserien und einer Literaturrecherche rekrutiert wurden, evaluiert [46]. Bei einem Follow-up von 30,5 Monaten zeigte sich eine Rezidivrate von 8,2% [46]. Die Autoren widersprechen wie auch andere Studienergebnisse der Aussage von Maciburko et al. und sehen eine höhere Lokalrezidivrate bei PEKs an den Händen im Vergleich zu anderen Lokalisationen [41,44,69]. Für PEKs im Bereich des Nagelapparats sehen sie ein noch höheres Rezidivrisiko bei allerdings niedriger Metastasierungsrate [46]. Lecerf et al. gaben bei PEKs im Bereich des Nagelapparats zum Beispiel Lokalrezidivraten von 30,6% an [35]. Metastasen traten bei keinem Patienten auf [35]. Schmults et al. gaben in einem Kollektiv von 985 Patienten mit 1832 kutanen PEKs an verschiedenen Lokalisationen Lokalrezidivraten von 4,6% an [70]. Kofler et al. konnten diese Ergebnisse bestätigen [31]. Sie gaben Lokalrezidivraten bei 260 nicht desmoplastischen PEKs mit 5% und bei 60 desmoplastischen PEKs mit 26,7% an. Der Anteil mit initial bestehender PNI im Primärtumor war hierbei bei den desmoplastischen PEKs signifikant höher und zeigt, dass das Vorliegen von histologischen Faktoren wie Desmoplasie und PNI Einfluss auf die Lokalrezidivrate des untersuchten Kollektivs nehmen kann [31]. Hinsichtlich des Vorkommens von PEKs an den Füßen finden sich in der aktuellen Literatur nur einzelne Fallberichte. Knackfuss et al. untersuchten 9 Patienten mit einem PEK am Fuß. Hier fand sich im Rahmen des Follow-up bei zwei Patienten (22%) ein Lokalrezidiv. Allerdings ist hier nicht sicher dokumentiert, ob die initiale Operation freie Resektionsränder erbracht hatte [37]. In dem von uns untersuchten Kollektiv trat bei 10 der 59 histologisch R0 resezierten Patienten im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv auf (16,9%). Sechs der Patienten wurden mittels WLE und vier Patienten 3D-kontrolliert operiert. Hierbei waren 9 von 10 Lokalrezidiven (90%) im Bereich der oberen Akren lokalisiert. Bei drei Patienten (33,3%) befand sich das Rezidiv am Finger. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten des ersten Lokalrezidivs lag bei 17,6 Monaten (range: 2-45 Monate; median 9 Monate). Bei 66,7% der Patienten wurde ein zweites Lokalrezidiv festgestellt. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten des zweiten Lokalrezidives lag bei 33,6 Monaten (range: 5-60 Monate; median:

34,3 Monate). Die von uns erhobene Lokalrezidivrate von 16,9% mit einem Follow-Up von 3,8 Jahren liegt damit deutlich über den von Maciburko et al. festgestellten 2,1% bei einer Nachsorgedauer von 27 Monaten und deutlich unter den von Askari et al. beobachteten 38% mit einem mittleren Follow-up von 4,7 Jahren. Zusammenfassend sind die Angaben von Lokalrezidivraten für PEKs an den Akren in der Literatur uneinheitlich. Gründe hierfür sind unterschiedliche Kollektive (z.B. unterschiedlicher Anteil an PEKs mit prognostischen Risikofaktoren, unterschiedlicher Anteil an PEKs am Nagelapparat) und Nachsorgezeiträume [31,32,35,41,46]. Die in unserem Fall vergleichsweise höhere Zahl an Lokalrezidiven mit 16,9% lässt sich möglicherweise damit erklären, dass weitere unabhängige Risikofaktoren in dem Patientenkollektiv zu finden waren. So zeigten drei Patienten (30%) eine Immunsuppression, zweimalig (20%) lag eine Desmoplasie vor und drei Patienten (30%) wiesen eine Tumordifferenzierung auf, die als moderate oder poor eingestuft wurde. Weiterhin zeigte sich die Tumordicke mit einem Median von 4mm oberhalb des Medians des Gesamtkollektivs unserer Patienten von 3,5mm.

Darüber hinaus ist die Dokumentation von Lokalrezidiven bei PEKs erschwert. PEKs und deren Vorstufen treten in vorgeschädigter Haut meist multipel und in geringer räumlicher Distanz nebeneinander auf. Lokalrezidive lassen sich daher nicht immer von neu aufgetretenen Tumoren sicher unterscheiden. Oftmals lässt sich aus den Literaturdaten daher nicht schlussfolgern, wie ein Lokalrezidiv präzise definiert war oder auch, wie an solchen UV-prädisponierten Stellen wie z.B. dem Handrücken ein Zweittumor von einem Lokalrezidiv unterschieden wurde. Auch in anderen Studien vor allem bei PEKs an der Hand ist diese Problematik beschrieben [40]. In unserem Kollektiv wurde deshalb bei Vorliegen mehrerer PEKs nur der Tumor mit der höchsten Tumordicke und damit ein PEK pro Patient nachverfolgt und dokumentiert. Lag keine eindeutige Dokumentation durch Photodokumentation oder Aktenlage vor, wurde der Patient nicht in die Studie eingeschlossen.

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Lokalrezidivraten in der Literatur könnten die uneinheitlich verwendeten Exzisionstechniken und histologischen Methoden sein. Vorliegende Daten von Untersuchungen an Hochrisiko-

lokalisationen zeigen, dass im Rahmen der MKC an Ohr und Lippe nur in 3,1% und 5,8% der Fälle Lokalrezidive auftreten, wohingegen bei einer WLE 10,9 und 18,7% genannt werden [8]. Diese Zahlen zeigen, dass neben den gewebesparenden und somit funktionserhaltenden Vorteilen auch das geringere Risiko von Lokalrezidiven durch die Verwendung der MKC vor allem am Finger von Vorteil sein könnte. In unserer Studie zeigten speziell PEK an den Fingern Lokalrezidive (30%). Diese wurden alle mittels MKC behandelt und die Durchführung einer Amputation war nur bei einem Patienten notwendig.

Lokalrezidive und prognostische Risikofaktoren: In unserem Kollektiv konnten drei Risikofaktoren identifiziert werden, welche mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Lokalrezidiven verbunden waren. Zum einen lag eine signifikante Korrelation zu einer erhöhten Tumordicke ($p=0,021$) vor. Weiterhin fanden sich signifikant häufiger Lokalrezidive, wenn histologisch eine Desmoplasie nachgewiesen wurde ($p=0,002$) und eine hohe Anzahl an Operationen zum Erreichen einer R0 Ausgangssituation notwendig war ($p=0,009$). Bezüglich Immunsuppression, Tumordurchmesser, Tumordifferenzierung, Geschlecht und Alter der Patienten sowie Defektgröße ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Lokalrezidives.

Insgesamt untersuchten nur wenige Studien bisher Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate bei PEKs an den Akren [32]. Askari et al. gaben hierbei ein signifikant erhöhtes Auftreten von Lokalrezidiven in bestimmten Bereichen der Hand (web space), bei Auftreten bilateraler und multipler Tumoren oder einer Vorgeschichte mit kutanen Tumoren an [32]. Mull et al. konnte einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate durch einen Tumordurchmessers >2 cm, eine Tumorulzeration, eine Tumordicke >4 mm, Clark Level V oder bei Rezidivbefunden feststellen [40]. Im Rahmen der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 gelten basierend auf Studien in der Literatur folgende Risikofaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven: Tumordurchmesser, Tumordicke, Infiltrationstiefe, Entdifferenzierung, perineurale Infiltration, Lokalisation sowie Immunsuppression [2,3]. Untersuchungen hinsichtlich dieser Faktoren und dem Auftreten von

Lokalrezidiven bei PEKs an den Akren sind nur sehr vereinzelt in der Literatur vorhanden [40].

Desmoplasie: In der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 wird darauf hingewiesen, dass das Risiko eines Lokalrezidivs bei Nachweis einer Desmoplasie 20fach erhöht ist [2,3]. Liegt ein desmoplastisches PEK vor, so konnten Roscher et al. nachweisen, dass hiermit neben einer zunehmenden Tumordicke das höchste Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs verbunden ist [29]. Haug et al. konnten ebenfalls zeigen, dass Desmoplasie mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven (26,9%) im Vergleich zu nicht desmoplastischen PEK (4,4%) verbunden ist [29]. Eigentler et al. benennen ein 8-fach höheres Risiko für Lokalrezidive bei Vorliegen eines desmoplastischen PEK. In beiden Studien trat eine PNI des Tumors nur in Zusammenhang mit Desmoplasie auf [4,29]. In unserem Kollektiv traten signifikant häufiger Lokalrezidive auf, wenn histologisch eine Desmoplasie nachgewiesen wurde ($p=0,002$). Hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven an den Akren und Desmoplasie finden sich in der Literatur keine Angaben. Dies könnte in der Tatsache begründet sein, dass Desmoplasie als Risikofaktor nicht in allen internationalen Leitlinien zu finden ist. So findet Desmoplasie zum Beispiel in der 2018 veröffentlichten Nord-Amerikanischen Leitlinien als Risikofaktor keine Erwähnung [29].

Tumordicke: Da die Tumordicke nur in wenigen Untersuchungen bei PEKs an der Hand explizit erhoben wurde, sind natürlich auch nur wenige Daten zum Einfluss dieses wichtigen Faktors auf die Lokalrezidivrate in der Literatur vorhanden. Maciburko et al. konnten zeigen, dass eine Tumordicke bei PEKs an den Händen $>4\text{mm}$ einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivraten hatte [41]. In unserem Kollektiv zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten Tumordicke ($p=0,021$) und dem Auftreten von Lokalrezidiven.

Anzahl der Operationen bis zur Tumorfreiheit: Die Korrelation zwischen der Anzahl der durchgeführten Operationen, die zum Erreichen der Tumorfreiheit der Resektionsränder erforderlich war, und dem Auftreten von Lokalrezidiven in unserem Kollektiv ($p=0,009$) weist auf das Vorliegen anderer Faktoren hin,

welche eine klinische Einschätzung erschweren und ein diskontinuierliches Tumorwachstum vermuten lassen (z.B. prognoseverschlechternde Tumormerkmale wie großer Tumordurchmesser, Desmoplasie, PNI oder PVI). Kofler et al. zeigten zum Beispiel, dass der desmoplastische Subtyp signifikant mehr Re-Exzisionen (70,0% vs. 23,9%, $p < 0,001$) und mehr Eingriffe bis zum Erreichen tumorfreier Ränder (maximal 6 vs. 2; $p < 0,001$) benötigte. Histologisch war eine ausgedehntere Tumordinfiltration mit größeren Exzisionsrändern (Median 9 mm, 2-51 mm vs. Median 4 mm, 1-10 mm; $p < 0,001$) vorhanden [31]. *Lokalisation:* Unterschiedliche Studien weisen darauf hin, dass Lokalisationen an der Hand bezüglich des Outcomes zusätzlich nochmal unterschieden werden müssen [32,46]. Sayed et al. beschreiben hierbei deutlich erhöhte Lokalrezidivraten für PEKs am Nagelapparat [46]. Auch in unserem Kollektiv hatten Patienten mit PEKs an den distalen Akren eine höhere Lokalrezidivrate mit 60%.

Alter und Geschlecht der Patienten, Defektdurchmesser, Immunsuppression: Eine bestehende Immunsuppression, welche in unserem Fall keinen signifikanten Zusammenhang mit Lokalrezidiven gezeigt hat, wurde auch von Askari et al. als nicht signifikant für PEK an den Akren im untersuchten Kollektiv genannt. Auch das Alter und das Geschlecht der Patienten sowie der Defektdurchmesser zeigten wie in unseren Daten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Lokalrezidiven [32].

Tumordurchmesser: In der Studie von Ribero et al. ergaben sich für das PEK ohne Lokalisationsunterscheidung 27,2% PEKs mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive aufgrund eines Tumordurchmessers über 2cm [52]. Martin et al. berichteten, dass bei PEKs ohne Unterscheidung der Lokalisation mit einem Tumordurchmesser über 2cm fast doppelt so viele (15,2%) Lokalrezidive auftreten als in der Gruppe unter 2cm (7,4%) [38]. Bei Mull et al. waren die Lokalrezidivraten bei PEKs an der Hand mit 5,1% bei einem Tumordurchmesser über 2cm signifikant höher, als mit 0,9% bei einem Durchmesser unter 2cm ($p = 0,0396$) [40]. Ergebnisse der Studie von Askari et al. zeigten allerdings, dass der Tumordurchmesser keinen signifikanten Einfluss bei PEKs an den Händen auf die Lokalrezidivrate hatte, wenn der Tumor R0 reseziert wurde [32]. Auch in

unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem makroskopischen Tumordurchmesser R0 resezierter Tumore und der Lokalrezidivrate zeigen ($p=0,49$).

Differenzierung: Askari et al. konnten bei 63 Patienten eine Tumordifferenzierung von PEKs an der Hand bestimmen. 75% der Tumore hatten eine G1 also gute Differenzierung und zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Lokalrezidiven [32]. Auch in unserem Kollektiv mit 63 histologisch untersuchten Patienten ließ sich das bestätigen. Somit ist davon auszugehen, dass aufgrund des hohen Anteils von gut differenzierten PEKs im Bereich der Akren, die Tumordifferenzierung für das Auftreten von Lokalrezidiven an den Akren eine untergeordnete Rolle spielt.

PNI: PNI erwies sich in der Studie von Haug et al. als zusätzlicher Marker für eine ungünstige Prognose und als unabhängiger Hochrisikofaktor für den desmoplastischen Typ [29]. Zum Auftreten von PNI sind überhaupt nur sehr wenige Daten speziell für PEKs an den Akren vorhanden [29,40]. Insgesamt kann angenommen werden, dass PNI eher selten an den Akren auftritt und daher- wie auch in unserer Studie gezeigt- keinen signifikanten Risikofaktor für Lokalrezidive an den Akren darstellt.

Auftreten weiterer Lokalrezidive: Hinsichtlich des Risikos für weitere Lokalrezidive nach dem Auftreten eines ersten Lokalrezidivs an Händen oder Füßen finden sich vergleichbar wenige Daten. Von den sechs Patienten, welche in unserem Kollektiv R0 an ihrem Lokalrezidiv operiert wurden, trat bei vier ein zweites Lokalrezidiv auf. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten dieses Ereignisses lag bei 33,6 Monaten (Median: 34,5 Monate). Askari et al. haben in Ihrer Untersuchung von 28 Patienten (32,8%) mit einem Lokalrezidiv berichtet. Von diesen haben 12 (42,9%) mindestens ein weiteres Lokalrezidiv entwickelt. Die mittlere Dauer bis zum Rezidiv betrug 4,7 Jahre. Kam es zu einem dritten Lokalrezidiv betrug im Falle der Arbeitsgruppe von Askari die mittlere Dauer bis zum Auftreten nur noch 1,8 Jahre, in unserem Fall 36 Monate [32]. Aufgrund dieser sehr kleinen Patientengruppe und nur einer Vergleichsarbeit hinsichtlich des Auftretens von weiteren Lokalrezidiven an den Akren ist es gegenwärtig nicht möglich, eine abschließende Einschätzung vorzunehmen.

Auftreten von Zweittumoren: In unserer Studie trat bei 12 Patienten ein Zweittumor (18,8%) auf. Bis auf einen Patienten befanden sich alle Zweittumore im Bereich der Hand, nur ein Patient entwickelte einen Zweittumor am Finger. Nach drei Jahren waren 78,1% der beobachteten Patienten immer noch tumorfrei. Allerdings ergaben sich hinsichtlich des Auftretens eines Zweittumors signifikante Unterschiede innerhalb des beobachteten Zeitraumes zwischen Patienten mit und ohne Immunsuppression (Long rank test $<0,001$). Auch hinsichtlich des Auftretens eines Dritttumors konnte eine signifikante Häufung bei immunsupprimierten Patienten nachgewiesen werden. Alle 5 betroffenen Patienten waren immunsupprimiert ($p<0,01$).

In der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 wird berichtet, dass bis zu 50% der sekundären PEKs im ersten Jahr nach Diagnosestellung auftreten. Allgemein wird vermerkt, dass das Risiko innerhalb der ersten vier Jahre nach Erstdiagnose am höchsten ist. Gerade Hochrisikopatienten sind häufig von einem Zweittumor betroffen [2,3]. Askari et al. berichteten, dass 49% der Patienten mit einem PEK an der Hand zuvor an einem PEK an einer anderen Stelle erkrankt waren [32]. Die vorliegenden Daten zeigen, dass PEKs vor allem an den Händen und Füßen häufig nicht solitär auftreten und beim Vorliegen von Risikofaktoren vor allem einer bestehenden Immunsuppression mit einem Zweitmalignom gerechnet werden muss. Daher empfiehlt es sich, entsprechende Patienten in ein konsequentes und langfristig ausgelegtes Nachsorgeschema einzubeziehen.

4.2.2.2 Metastasierung

Karia et al. analysierten 2013 mehrere Studien, welche sich mit für das Outcome relevanten Parametern bei PEKs beschäftigten. Hier wurde eine durchschnittliche Metastasierungsrate von 3% genannt [71]. Unsere Daten stimmen somit mit einer Metastasierungsrate von insgesamt 3% bei PEKs an der Hand mit diesen Daten überein und sind vergleichbar mit den Zahlen der von Askari et al. vorgelegten Arbeit zu PEKs an der Hand. In dieser Arbeit sind Metastasierungsraten von 2% beschrieben. Hierbei handelte es sich wie bei unseren Fällen sowohl um In-Transit-Metastasen als auch um eine

Lymphknotenmetastasierung [32]. Ebenso wie in unserem Fall hatte keiner der Patienten eine Immunsuppression. Auch Maciburko et al. berichten bei PEKs an der Hand von einer ähnlichen Metastasierungsrate in die lokalen Lymphknoten mit 2,9%. Keiner der eingeschlossenen Patienten entwickelte wie auch in unserem Fall eine Fernmetastasierung [41]. Ältere Studien hatten in der Vergangenheit auch von höheren Metastasierungsraten bei PEKs an der Hand berichtet (6-28%). Hierbei fand allerdings keine Unterscheidung hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen statt [44,72,73].

Rayner beobachtete 1981, dass einige Lokalisationen ein höheres Metastasierungsrisiko aufweisen als andere. Hierzu zählte er die dorsalen proximalen Phalangen sowie den Interdigitalraum [32]. Sayed et al. gaben für PEKs im Bereich des Nagelapparats zwar ein erhöhtes Rezidivrisiko bei allerdings niedriger Metastasierungsrate an [46]. Auch bei Lecerf et al. traten bei PEKs im Bereich des Nagelapparats bei keinem Patienten eine Metastase auf [35]. Auch in unserem Kollektiv entwickelte kein Patient mit einem PEK am Finger oder Zeh eine Metastase.

In dem von uns untersuchten Kollektiv trat bei einem Patienten (1,5%) eine In-Transit-Metastasierung auf. Der Primärtumor hatte eine Tumordicke von 4mm und ein desmoplastisches Tumorwachstum bei ansonsten histologisch moderater Differenzierung. Bis zum Auftreten der Metastase vergingen 5,5 Monate. Ein weiterer Patient (1,5%) zeigte nach 3,5 Monaten eine Lymphknotenmetastasierung. Hierbei fand sich der Primarius an der linken Hand. Der Primärtumor hatte eine Tumordicke von 4mm und eine schlechte Differenzierung. Bei diesem Patienten konnte zu keiner Zeit aufgrund des bereits ausgedehnten Tumorwachstums eine R0-Resektion erreicht werden. Die Lymphknotenmetastase trat in der linken Axilla auf. Kein Patient wies eine Satelliten- oder Fernmetastasierung im gesamten Nachverfolgungszeitraum auf. Die Tumordicke stellt auch im Falle einer Metastasierung einen relevanten Risikofaktor dar. Brantsch et al. konnten zeigen, dass die Tumordicke beim PEK hochsignifikant mit einer Metastasierung korreliert [39,74]. Beide von einer Metastasierung betroffenen Patienten unseres Kollektivs hatten eine jeweils über dem Median (3,5mm) liegende Tumordicke von 4mm.

Bei einem Patienten mit In-Transitmetastasierung lag ein desmoplastisches Tumorwachstum vor. Haug et al. fanden mit 16,6% bei Desmoplasie deutlich häufiger Lymphknotenmetastasen als bei nicht desmoplastischen PEKs (3,3%) [29]. Kofler et al. konnten zeigen, dass desmoplastische PEKs ein deutlich aggressiveres lokales Ausbreitungsverhalten mit höheren Exzisions- und Rezidivraten aufzeigen und dass das Risiko eines Auftretens von In-Transitmetastasen in unmittelbarer Umgebung des Primarius damit erhöht ist [31].

Von wesentlicher Bedeutung bei dem anderen Patienten mit der Entwicklung einer Lymphknotenmetastasierung war sicherlich der nicht R0 resezierte Tumor bei entdifferenziertem Tumorwachstum. Maciburko et al. konnten zeigen, dass sogar rezidivierende Tumoren die vorher R0 reseziert waren, ein signifikant höheres Risiko haben Lymphknotenmetastasen zu entwickeln und ein signifikant schlechteres 5 Jahresüberleben haben [41]. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass die radikale Exzision das Risiko der Metastasierung, des Lokalrezidivs und des krankheitsspezifischen Todes verringert [75]. Schlecht differenzierte PEKs an der Hand sind eher selten [40,41]. Allerdings gilt ein entdifferenziertes Tumorwachstum bei PEKs ohne Lokalisationsunterscheidung als Risikofaktor für eine auftretende Metastasierung. Als ein weiterer Risikofaktor für ein schlechtes Outcome wurde ein Tumordurchmesser von mindestens 2 cm beschrieben [70]. Auch Maciburko et al. berichteten bei PEKs an den Akren über einen signifikanten Einfluss eines Tumordurchmessers über 2cm auf das weitere Outcome (Metastasierung, 5 Jahres-Überleben) [41]. Auch in dem untersuchten Kollektiv von Martin et al. fanden sich über dreimal mehr Metastasen als bei Patienten mit PEK an den Händen und einem Tumordurchmesser unter 2cm (9,1% vs. 30,3%) [38]. Die in unserem Kollektiv betroffenen Patienten hatten einen Tumordurchmesser von 44,9mm (Intransitmetastase) und 32,5mm (Lymphknotenmetastase).

Vergleicht man insgesamt die in unserem Kollektiv erhobenen Daten mit den in der Literatur an der Hand beschriebenen Metastasierungsraten, so kann der Aussage von Maciburko et al. zugestimmt werden, die postulieren, dass sich die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei PEKs an der Hand nicht von denen

am restlichen Körper unterscheidet [41]. Sofern diese Daten sich in weiteren und größeren Studien replizieren lassen, ergibt sich, dass im Gegensatz zum Malignen Melanom die Hände keine Risikolokalisation bezüglich einer Metastasierung darstellen [43]. Möglicherweise sind die in älteren Studien publizierten höheren Metastasierungsraten an den Händen durch verbesserte Diagnostik- und Operationstechniken im Verlauf der Zeit gesenkt worden.

4.2.2.3 Mortalität

Askaria et al. berichten von zwei Patienten (2,3%), welche im Zusammenhang mit einem metastasierten PEK an der Hand fünf Jahre nach Erstdiagnose verstarben [32]. Mull et al. berichten, dass unter 302 Patienten mit einem PEK an der Hand kein Patient tumorassoziiert verstarb [40]. Knackfuss et al. berichten von einer Mortalität von 22,2% bei PEKs an den Füßen, allerdings war die Studienpopulation mit 9 Patienten sehr klein [37]. Eigentler et al. gaben für PEKs an verschiedenen Lokalisationen eine Mortalität von 2,8% bei einem Follow-up von 36,5 Monaten an [4]. In unserer Studie verstarb ein Patient (1,5%) an den unmittelbaren Folgen eines PEKs an der Hand. Bei diesem Patienten lag zu keinem Zeitpunkt eine R0-Resektion aufgrund des ausgedehnten Tumorwachstums vor. Im Verlauf hatte sich eine axilläre Lymphknotenmetastasierung entwickelt, die noch unter einer palliativen Radiotherapie zu einer Arrosion der axillären Gefäße führte. Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse die in der Literatur beschriebenen Daten und zeigen, dass Patienten selten an einem PEK der Akren versterben.

4.3 Stellenwert der Staging-Untersuchungen beim Plattenepithelkarzinom an den Akren

4.3.1 Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Hinsichtlich der Durchführung einer SNB beim PEK liegen nur wenige gut untersuchte Daten vor und Risiko und Nutzen werden immer noch kontrovers diskutiert [6,74]. Zum Zeitpunkt der Patientenbehandlung des hier untersuchten Kollektivs fand sich in der Literatur der Hinweis, dass eine solche Lymphknotenuntersuchung als tendenziell positiv zu bewerten ist, da die

Durchführung mit einer geringen Morbidität einhergeht und die Falsch-Negativ-Rate nur mit 5% angegeben wird. Weiterhin verweisen die Autoren auf Untersuchungen, welche immerhin 12,3% positive SNB bei PEKs mit mehr als 2cm Tumordurchmesser fanden [6]. Hinsichtlich einer SNB bei PEK an den Akren wird von Askari et al. diskutiert eine solche Untersuchung nur dann durchzuführen, wenn sich eine Lymphknotenveränderung oder ein Tumordurchmesser über 2cm zeigt, da mit diesen Parametern ein erhöhtes Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung verbunden ist [32]. Aktuell basieren diese Empfehlungen aber nicht auf einer ausreichenden Studienlage. Untersuchungen bezüglich SNB und PEK an den Akren existieren im Speziellen nicht. In der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 wird mit einem starken Konsens (100% Zustimmung) aktuell keine SNB mehr empfohlen. Die Autoren begründen diese Entscheidung damit, dass aktuell noch kein signifikanter Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem sowie von metastasenfreiem Überleben gezeigt werden konnte [2,3]. In unserem Kollektiv wurde bei sieben von 65 Patienten (10,8%) eine SNB durchgeführt. Alle Patienten wiesen eine Tumordicke von mindestens 6mm (mittlere Tumordicke 7,9mm, range: 6-16mm) auf und waren damit per Definition der Gruppe von Hochrisiko-Tumoren zugeordnet [6]. Keiner der entnommenen Lymphknoten zeigte in der anschließenden histologischen Aufarbeitung einen Tumorzellnachweis. Im Verlauf trat bei keinem der Patienten mit SNB eine Lymphknotenmetastase auf.

4.3.2 Weitere Staging-Untersuchungen

Neben der SLNB besteht unter bestimmten Voraussetzungen die Indikation weitere Untersuchungen im Rahmen eines Tumorstaging oder eines Follow-up durchführen zu lassen. Brantsch et al. haben im Jahr 2008 eine Empfehlung publiziert, welche eine Ultraschalluntersuchung im Rahmen der Nachsorge bei PEK-Hochrisikopatienten alle 3-4 Monate für 4 Jahre vorsieht. Bereits damals wurde auf die hierfür noch nicht ausreichend belegte Datenlage hingewiesen. Allerdings betonen Brantsch et al. die geringen Risiken, welche mit einer Lymphknotenultraschalluntersuchung einhergehen und die verlässlichere Detektion von

Metastasen im Vergleich zu alternativen Verfahren [39]. Leiter et al. empfehlen auch noch 2016 eine Lymphknotenultraschalluntersuchung im Rahmen der Tumornachsorge in den ersten zwei Jahren bis zu vier Mal im Verlauf dann bei unauffälligen Befunden in reduzierter Frequenz. Eine weiterführende Bildgebung soll individuell und krankheitsadaptiert durchgeführt werden [6].

Im Rahmen der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 ändern sich nun die ausgesprochenen Empfehlungen. Leiter et al. empfehlen nur noch die Lymphknotenultraschalluntersuchung bei suspektem Tastbefund oder einem erhöhten Metastasierungsrisiko. Weitere Untersuchungen wie eine Röntgen-Thorax-Untersuchung oder eine Abdomensonographie sollen nicht mehr durchgeführt werden. Begründet wird diese Empfehlung mit der Unterlegenheit der Röntgen-Thorax-Diagnostik kleiner Metastasen im Vergleich zur Computertomographie. Weiterhin besteht eine hohe Quote sowohl von falsch positiven als auch falsch negativen Befunden. Auch bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens besteht eine Unterlegenheit gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sowie eine hohe Patienten- und Untersucherabhängigkeit der Sonographie. Da aktuell noch keine Studien hinsichtlich eines regulären Einsatzes einer Schnittbildgebung bei PEK vorliegen, wurde diese im Rahmen der aktuellen Leitlinien nur für den Fall einer Abklärung metastasensuspекter Befunde empfohlen [2,3]. In unserem Kollektiv erhielten von 65 Patienten 27 neben der klinischen eine weiterführende apparative Untersuchung. Hierbei war die Lymphknotenultraschalluntersuchung (24/65, 37%), gefolgt von der Abdomensonographie (9/65,13,8%) und dem Röntgen-Thorax (9/65,13,8%) die am häufigsten angewandte Untersuchung. Eine Untersuchung mittels Computertomographie des Thorax fand nur bei einem Patienten (1/65, 1,5%) statt. Nur in einem Fall wurde bei einer Lymphknotenultraschalluntersuchung ein suspekter Befund festgestellt. Der entsprechend auffällige Lymphknoten wurde im Rahmen eines Node-Picking entnommen und zeigte sich histologisch unauffällig. Mit Ausnahme der zuvor genannten auffälligen Lymphknotenultraschalluntersuchung erwiesen sich alle weiteren durchgeführten Untersuchungen im Beobachtungszeitraum als unauffällig. Die genannte Leitlinienempfehlung, nur bei klinischer Auffälligkeit oder Hochrisiko-Tumoren

eine weiterführende apparative Untersuchung durchzuführen, deckt sich daher mit den von uns erhobenen Daten, die durch die angewandten Untersuchungen keine zusätzliche Pathologie feststellen konnten. Größere Studien zu Hochrisiko PEKs an den Akren im Speziellen und dem Stellenwert der apparativen Diagnostik stehen allerdings aus.

4.4 Wide local Excision (WLE) versus mikroskopisch kontrollierte Verfahren bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen an den Fingern

In der Behandlung des PEK spielt die operative Sanierung eine entscheidende Rolle. Da neben der lokalen Exzision mit weitem Resektionsabstand (WLE) auch die Möglichkeit der Mikroskopisch Kontrollierten Chirurgischen Exzision (MKC) besteht, unterscheiden sich die in der Literatur zu findenden Angaben hinsichtlich des angewendeten und empfohlenen Sicherheitsabstands (SHA) und des weiteren Vorgehens vor allem an funktionsentscheidenden Lokalisationen wie den Fingern und Zehen. In der S3 Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 werden keine verbindlichen Abstände empfohlen, allerdings wird für die WLE eine Spannbreite von 4– max. 50mm SHA angegeben. Da bei der MKC die histologische Sensitivität für eine R0 Resektion hoch ist, findet sich hier für die Primärexzision oft nur ein benötigter Sicherheitsabstand zwischen 1–5 mm [2,3]. Aktuell empfiehlt die Leitlinie die operative Entfernung mit histologischer Sicherung und weist darauf hin, dass die MKC an bestimmten Lokalisationen von Vorteil ist, da so der Sicherheitsabstand verringert werden kann. Einschränkend wird allerdings angeführt, dass möglicherweise hierdurch mehrere Operationen notwendig sein könnten [2,3]. Obwohl bei PEK an den Fingern und Zehen häufig 3D-kontrollierte Chirurgische Techniken angewandt werden, verweisen English und Hammert auf häufige Funktionseinschränkungen im Anschluss an operative Eingriffe wie z.B. eine Steifheit des betroffenen Fingers und schlagen daher vor, häufiger eine Amputation zu erwägen [53]. Im Gegensatz dazu betonen Hepper und Hepper, dass gerade an schwierigen Lokalisationen wie den Fingern die Durchführung einer 3D-kontrollierten Chirurgie von Vorteil sein kann, da so Gewebe gespart

und damit so funktionserhaltend wie möglich operiert werden kann [19]. Außerdem belegen Daten, dass mittels 3D-kontrollierter Chirurgie niedrigere Rezidivraten im Vergleich zu WLE erreicht werden können. Geringere Metastasierungsraten und 96% Heilungsraten bei Nagelbettumoren nach Mohs Surgery wurden beschrieben [45,76]. Askari et al. konnten keinen Unterschied bezüglich des Überlebens und der Rezidivraten zwischen Mohs surgery und WLE erheben. Histologisch freie Schnittränder wie sie aber gewebesparend durch die 3D-kontrollierte Chirurgie erreicht werden, können unabhängig vom primär gewählten Sicherheitsabstand, waren langfristig für ein gutes Outcome ausschlaggebend [32,75].

Hinsichtlich einer Behandlung von Tumoren im Bereich der Fußzehen finden sich teilweise kritische Stimmen hinsichtlich der Anwendung einer 3D-kontrollierten Chirurgie. Hier wird ergänzend sogar der höhere Zeitaufwand einer solchen Operationstechnik und die damit verbundenen Mehrkosten für die durchführende Institution genannt. Daher empfehlen Kelly et al. eine WLE als bevorzugte Therapie [27]. Ilyas et al. schlagen ein anderes Vorgehen bei PEKs an der oberen Extremität vor. Sie empfehlen die Tumoren generell im Rahmen einer WLE zu therapieren. Als Ausnahme hiervon listen sie besondere Kriterien auf wie z.B. ein Tumordurchmesser über 2cm, eine schlechte Abgrenzbarkeit gegenüber dem gesunden Gewebe oder histologische Parameter, die ein aggressives PEK vermuten lassen. In diesem Fall empfehlen sie die 3D-kontrollierte chirurgische Behandlung. Auch sie verweisen hier auf die ausgesprochen niedrigen Lokalrezidivraten dieser Technik zwischen 2,6 und 6,7% [12].

In unserem Kollektiv wurden alle Patienten mit PEK an Fingern und Zehen mit MKC operiert. Es findet sich für unser Kollektiv ein mittlerer SHA von 4,6 mm. Die Lokalrezidivrate an Fingern und Zehen betrug hierbei 20% (3/15). Keiner dieser Patienten entwickelte In-Transit oder Lymphknotenmetastasen, auch nur eine Amputation und keine Überweisung an eine Handchirurgische Klinik im Verlauf notwendig.

Insgesamt sprechen die Daten der vorhandenen Literatur und auch unsere Ergebnisse dafür, dass auch im Sinne einer höchstmöglichen Lebensqualität für den Patienten, soweit möglich, die gewebesparende und funktionserhaltende

3D-kontrollierte Chirurgie im Bereich der distalen Akren angewandt werden sollte.

5. Zusammenfassung

In unserer Studie wurden 65 Patienten mit einem histologisch gesicherten PEK der Akren untersucht. Ziel der Studie war retrospektiv klinische und histologische prognostische Parameter und den klinischen Verlauf zu evaluieren.

Die Datenlage zu prognostischen Risikofaktoren bei PEKs an den Akren ist schwach. In der vorliegenden Arbeit konnten alle in der aktuellen Leitlinie von 2020 aufgeführten klinischen und histologischen prognostischen Risikoparameter in Bezug auf PEKs an den Akren an einem Kollektiv untersucht werden.

Die prognostischen Risikofaktoren Immunsuppression, vertikale Tumordicke (>6mm), histologischer Differenzierungsgrad (>Grad 3) sowie perineurales Wachstum zeigten sich mit den wenigen Vergleichsarbeiten kongruent. Der Tumordurchmesser unseres Kollektivs wies einen vergleichsweise hohen medianen Durchmesser auf. Unterschiedliche Erhebungsverfahren schränken allerdings die Vergleichbarkeit zu anderen Studien ein. Zur Desmoplasie bei PEKs an den Akren existieren keine Vergleichsdaten. In unserer Studie trat in 7,9% eine Desmoplasie auf und damit seltener als in der Literatur bei PEKs anderer Lokalisation.

Die Lokalrezidivrate lag in unserem Kollektiv bei 16,9%. Unterschiedliche Zusammensetzungen der Kollektive, differierende Nachsorgezeiträume und eine schwierige Dokumentation von Lokalrezidiven und Zweittumoren führen in der Literatur zu Angaben zwischen 2,1 und 38%. Lokalrezidive fanden sich signifikant häufiger bei höherer Tumordicke (>6mm), histologischem Nachweis einer Desmoplasie oder hoher Anzahl an Operationen bis zur R0-Resektion.

Bezüglich der Metastasierungsraten unterscheidet sich die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei PEKs an den Akren in unserem Kollektiv und in der Literatur nicht von denen am restlichen Körper. Die Mortalitätsrate bestätigt, dass Patienten selten an PEKs der Akren und eher an anderen Grunderkrankungen oder aufgrund des hohen Lebensalters versterben. Im Gegensatz zum malignen Melanom stellen die Akren damit keine Risikolokalisation dar. Hinsichtlich postoperativer Zweit- und Dritttumoren konnte in unserer Studie gezeigt werden,

dass eine signifikante Häufung bei immunsupprimierten Patienten auftritt. Diese sollten deshalb eine engmaschige Nachsorge erhalten.

Generell ist die Studienlage bei PEKs, dem häufigsten malignen Tumor an der Hand, bezüglich prognostischer Faktoren limitiert. Weitere Studien mit höheren Patientenzahlen sind daher notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. Barysch MJ. Nicht-melanozytärer Hautkrebs. Praxis (Bern 2014). 2016;105(18):1071-1077. doi:10.1024/1661-8157/a002459
2. Leiter U, Heppt M V, Steeb T, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - short version, part 2: epidemiology, surgical and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease. *JDDG*. 2020;(8):400-413. doi:10.1111/ddg.14072
3. Heppt M V, Leiter U, Steeb T, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma – short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *JDDG*. 2020;18(3):275-294. doi:10.1111/ddg.14048
4. Eigentler TK, Leiter U, Häfner HM, Garbe C, Röcken M, Breuninger H. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(11):2309-2315. doi:10.1016/j.jid.2017.06.025
5. Kakar S, Endress R. Skin cancer of the hand: Current concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(5):307-316. doi:10.5435/JAAOS-D-14-00040
6. Leiter U, Gutzmer R, Alter M, et al. Kutanes Plattenepithelkarzinom. *Hautarzt*. 2016;67(11):857-866. doi:10.1007/s00105-016-3875-2
7. Prieto-granada C, Rodriguez-waitkus P. Cutaneous squamous cell carcinoma and related entities : Epidemiology , clinical and histological features , and basic science overview. *Curr Probl Cancer*. 2015;39(4):206-215. doi:10.1016/j.currproblcancer.2015.07.005
8. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin : epidemiology , classification , management , and novel trends. *Int J Dermatol*. 2015;54(2):130-140. doi:10.1111/ijd.12553
9. Wolfswinkel E, Sheth P, Fahradyan A, Wong A, Howell A, Tsuha M. Updates on the Management of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC). *Healthcare*. 2017;5(4):82. doi:10.3390/healthcare5040082
10. Leiter-Stöppke, Ulrike; Garbe C. Maligne Tumoren mit hoher Mutationslast. *Dtsch Arztebl*. 2019;116(11). doi:10.3238/PersDerma.2019.03.15.01
11. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann R. Kurzleitlinie - Plattenepithelkarzinom der Haut (Update 2012). *AWMF online*. 2013;(032):1-15. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-021.html>.

12. Ilyas EN, Leinberry CF, Ilyas AM. Skin cancers of the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am.* 2012;37(1):171-178. doi:10.1016/j.jhsa.2011.10.042
13. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42 (1 Pt. 2):S4-S7. doi:10.1067/mjd.2000.103342
14. Webber T, Wolf JM. Squamous cell carcinoma of the hand in solid organ transplant patients. *J Hand Surg Am.* 2014;39(3):567-570. doi:10.1016/j.jhsa.2013.11.022
15. Abikhair M, Mitsui H, Yanofsky V, et al. Cyclosporine A immunosuppression drives catastrophic squamous cell carcinoma through IL-22. *JCI Insight.* 2016;1(8):1-12. doi:10.1172/jci.insight.86434
16. Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH. Actinic Keratosis: Current Therapies and Insights Into New Treatments. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(5):s161-166.
17. Lozano-Masdemont B, Polimón-Olabarrieta I, Marinero-Escobedo S, Gutiérrez-Pecharromán A, Rodríguez-Lomba E. Rosettes in actinic keratosis and squamous cell carcinoma: distribution, association to other dermoscopic signs and description of the rosette pattern. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(1):48-52. doi:10.1111/jdv.14474
18. Nast A, Grabbe S. Update guidelines dermatologic oncology. *JDDG* 2013;11 Suppl 3:1. doi:10.1111/ddg.12015_1
19. Hepper DM, Hepper CT. Treatment Options for Squamous Cell Carcinoma of the Dorsal Hand Including Mohs Micrographic Surgery. *YJHSU.* 2009;34(7):1337-1339. doi:10.1016/j.jhsa.2009.05.012
20. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: A comprehensive clinicopathologic classification - Part two. *J Cutan Pathol.* 2006;33(4):261-279. doi:10.1111/j.0303-6987.2006.00516.x
21. Klein JA. The tumescent technique. Anesthesia and modified liposuction technique. *Dermatol Clin.* 1990;8(3):425-437.
22. Breuninger H. Geschichte der tumeszenz-lokalanästhesie. *Aktuelle Derm.* 2009;35(7):290-292. doi:10.1055/s-0029-1214739
23. Breuninger H, Hobbach PS, Schimek F. Ropivacaine: An Important Anesthetic Agent for Slow Infusion and Other Forms of Tumescent Anesthesia. 1999:799-802.

24. Breuninger H. Operative Therapie von akral lokalisierten Hauttumoren. *Hautarzt*. 2009;(7):556-560. doi:10.1007/s00105-009-1721-5
25. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor Recurrence Five Years After Treatment of Cutaneous Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1188-1196. doi:10.1038/jid.2012.403
26. 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;37(1):127-137. doi:10.1016/j.jaad.2015.03.039
27. Kelly KJ, Kalani AD, Storrs S, Montenegro G. Subungual Squamous Cell Carcinoma of the Toe : Working Toward a Standardized. *J Surg Educ*. 2008:297-301. doi:10.1016/j.jsurg.2008.05.013
28. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatology*. 2019;155(7):819-825. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0032
29. Haug K, Breuninger H, Metzler G, et al. Prognostic Impact of Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Study of 1,399 Tumors. *J Invest Dermatol*. 2020;140(10):1968-1975. doi:10.1016/j.jid.2020.01.035
30. 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):863-869. doi:10.1177/0194599817697053
31. Kofler K, Breuninger H, Eigentler T, et al. Local Tumor Infiltration and Locoregional Recurrence in Desmoplastic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. [published online ahead of print, 2021 Dec 27] *Dermatologic Surg*. 2021;10.10.97
32. Askari M, Kakar S, Moran SL. Squamous Cell Carcinoma of the Hand: A 20-Year Review. *J Hand Surg Am*. 2013;38(11):2124-2133.
33. Choughri H, Villani F, Sawaya E, Pelissier P. Atypical squamous cell carcinoma of the nail bed with phalangeal involvement. *J Plast Surg Hand Surg*. 2011;45(3):173-176. doi:10.3109/2000656X.2010.544919
34. Longhurst WD, Khachemoune A. An unknown mass : the differential diagnosis of digit tumors. *Int J Dermatol*. 2015;54:1214-1225.

35. Lecerf P, Richert B, Theunis A, André J. A retrospective study of squamous cell carcinoma of the nail unit diagnosed in a Belgian general hospital over a 15-year period. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2). doi:10.1016/j.jaad.2013.02.008
36. Valero J, Gallart J, Gonzalez D, Deus J, Lahoz M. Subungual squamous cell carcinoma and exostosis in third toe – case report and literature review. 2014:1292-1297. doi:10.1111/jdv.12271
37. Knackfuss IG, Giordano V, Godoy-Santos AL, Fernandes NC, de Camargo OP. Squamous cell carcinoma in the foot: Case series and Literature review. *Acta Ortop Bras.* 2018;26(2):108-111. doi:10.1590/1413-785220182602187183
38. Martin DE, English JC, Goitz RJ. Squamous Cell Carcinoma of the Hand. *J Hand Surgery-American Vol.* 2011;36A(8):1377-1381. doi:10.1016/j.jhsa.2011.03.018
39. Brantsch KD, Meisner C, Schönfi B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713-720. doi:10.1016/S1470-2045(08)70178-5
40. Mull JL, Phelan PS, Mull AB, Russell AJ, Hurst EA, Council ML. Squamous cell carcinoma of the hand: A retrospective study in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *Dermatologic Surg.* 2020;46(8):1014-1020. doi:10.1097/DSS.0000000000002336
41. MacIburko SJ, Townley WA, Hollowood K, Giele HP. Skin cancers of the hand: A series of 541 malignancies. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(6):1329-1336. doi:10.1097/PRS.0b013e31824ecc58
42. Kim C, Ko CJ, Leffell DJ. Cutaneous squamous cell carcinomas of the lower extremity: A distinct subset of squamous cell carcinomas. *J Am Dermatology.* 2014;70(1):70-74. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.026
43. Nakamura Y, Fujisawa Y, Teramoto Y, et al. Tumor-to-bone distance of invasive subungual melanoma: An analysis of 30 cases. *J Dermatol.* 2014;(July):872-877. doi:10.1111/1346-8138.12622
44. Schiavon M, Mazzoleni F, Chiarelli A, Matano P. Squamous cell carcinoma of the hand: Fifty-five case reports. *J Hand Surg Am.* 1988;13(3):401-404. doi:10.1016/S0363-5023(88)80018-2
45. Joyner KS, Wilson B, Wagner RF, Viegas SF. Marginal excision of squamous cell carcinomas of the hand. *Orthopedics.* 2008;31(1):79. doi:10.3928/01477447-20080101-20

46. Sayed L, Deodhar AK, Agarwal R. A single centre experience of squamous cell carcinoma of the upper limb requiring digital or hand amputation and review of literature. *JPRAS Open*. 2019;20:43-58. doi:10.1016/j.jpra.2019.01.001
47. Dika E, Fanti PA, Patrizi A, Misciali C, Vaccari S, Piraccini BM. Mohs Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Nail Unit: 10 Years of experience. *Dermatol Surg*. 2015;41(9):1015-1019.
48. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):759-765. doi:10.1200/JCO.2005.02.155
49. Butler ST, Fosko SW. Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1006-1010. doi:10.1016/j.jaad.2009.11.032
50. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):419-428. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4994
51. Song SS, Goldenberg A, Ortiz A, Eimpunth S, Oganessian G JS. Nonmelanoma Skin Cancer With Aggressive Subclinical Extension in Immunosuppressed Patients. *JAMA Dermatol*. 2016;152(6):683-690. doi:10/1001/jamadermatol.2016.0192
52. Ribero S, Osella Abate S, Di Capua C, 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):279-284. doi:10.1159/000444051
53. English C, Hammert WC. Cutaneous malignancies of the upper extremity. *J Hand Surg Am*. 2012;37(2):367-377. doi:10.1016/j.jhsa.2011.11.019
54. Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T, Häfner H-M. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *JDDG*. 2012;10(8):579-586. doi:10.1111/j.1610-0387.2012.07896.x
55. Pyne JH, Barr E, Myint E, Clark SP, David M, Na R. Invasive squamous cell carcinoma: comparison of differentiation grade and tumour depth by anatomical site in 1666 tumours. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(1):3-10. doi:10.1111/ced.13222
56. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J HH. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*. 1997;Mar(1):79(5):915-919.

57. Häfner 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):943-948. doi:10.1016/j.ijom.2011.02.036
58. Schweinzer K, Kofler L, Bauer J, Metzler G, Breuninger H, Häfner HM. Cytokeratin AE1/AE3 immunostaining and 3D-histology: improvement of diagnosis in desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(1):43-46. doi:10.1007/s00403-016-1700-5
59. Breuninger H, Eigentler T, Häfner H, Leiter U. Local surgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: deficits and controversies in the literature. *JDDG.* 2019;17(10):999-1004. doi:10.1111/ddg.13941
60. Karia PS, Morgan FC, Ruiz ES, Schmults CD. Clinical and Incidental Perineural Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):781. doi:10.1001/jamadermatol.2017.1680
61. Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):630-636. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.034
62. Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: Identification, significance, and a standardized definition. *Dermatologic Surg.* 2009;35(2):214-221. doi:10.1111/j.1524-4725.2008.34412.x
63. Mohs FE LT. Modes of spread of cancer of skin. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1952;66(4):427-439. doi:10.1001/archderm.1952.01530290003001
64. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J QA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year single-institute cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):541-547. doi:10.1001/jamadermatol.2013.2139
65. Attiyeh FF, Shah J, Boohar RJ KW. Subungual squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 1979;241(3):262-263.
66. Long PI EJ. Squamous cell carcinoma of the nail bed. *JAMA Dermatol.* 1978;239(20):2154-2155.
67. Lumpkin LR 3rd, Rosen T TJ. Subungual squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 1984;11:735-738. doi:10.1136/bcr-2014-207565
68. Cardin-langlois E, Hanna D, St-Amant M, Croteau F. Invasive squamous cell carcinoma of the hand in a patient with Kindler syndrome : Case report and literature review. *Can J Plast Surg.* 2010;18(3):e41-e43.

69. CR R. The results of treatment of two hundred and seventy-three carcinomas of the hand. *Hand*. 1981;13(2):183-186. doi:10.1016/s0072-968x(81)80061-7
70. Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, Besaw RJ, Neel VA SC. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 202AD;83(3):832-838. doi:10.1016/j.jaad.2019.09.075
71. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):957-966. doi:10.1016/j.jaad.2012.11.037
72. Fink JA AE. Nonmelanotic malignant skin tumors of the hand. *Hand Clin*. 1995;11(2):255-264.
73. Forsythe RL, Bajaja P, Engeron O SE. The treatment of squamous cell carcinoma of the hand. *Hand*. 1978;10(1):104-108. doi:10.1016/s0072-968x(78)80036-9
74. Kofler L. Classification of cutaneous squamous cell carcinoma: How do I recognise my high-risk patient? *Hautarzt*. 2019;70(11):870-874. doi:10.1007/s00105-019-04484-3
75. Que SKT, Zwald FO SC. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):249-261. doi:10.1016/j.aad.2017.08.058
76. Zaiac MN WE. Mohs micrographic surgery of the nail unit and squamous cell carcinoma. *Dermatologic Surg*. 2001;27(3):246-251.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. S. Schnabl-Scheu durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Franziska Ghoreschi und Frau PD Dr. Saskia Schnabl-Scheu.

Die verwendete Patientenliste stammt von Prof. Dr. Thomas Eigentler, in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter sowie den Daten des CCC Tübingen.

Aller verwendeten Daten wurden von mir von Beginn der Auswertung eigenständig überprüft.

Die statistische Datenrecherche erfolgt durch mich nach Anleitung von Lina Maria Serna Higueta sowie in Zusammenarbeit mit Lina Maria Serna Higueta vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

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

Tübingen den 25.01.2022

Gwendolyn Glatthaar

8. Danksagung

Für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit möchte ich danken:

Meiner Doktormutter und Betreuerin PD Dr. Saskia Schnabl-Scheu von ganzem Herzen für ihre wissenschaftliche Anleitung und Motivation sowie Ihr kontinuierliches Engagement in der Entstehung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Franziska Ghoreschi und Herrn Prof. Dr. Hans-Martin Häfner gilt mein besonderer Dank für die Bereitschaft diese Arbeit zu begleiten und durch Ihren fachlichen Rat zu unterstützen.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Lina Maria Serna Higueta ganz herzlich bedanken.

Herrn Dr. Stephan Forchhammer dem Leiter der Dermatohistologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen für die Bereitstellung der histologischen Aufnahmen.

Meinen Eltern sowie meiner Schwiegermutter für die engagierte und liebevolle Kinderbetreuung und kontinuierliche Unterstützung in der Fertigstellung dieser Arbeit. Ich kann euch nicht genug dafür danken.

Meinem Mann, ohne dessen Motivation, Unterstützung und Verständnis diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. FEM.