

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Wächterlymphknotenbiopsie und Risikofaktoren für die
Metastasierung beim kutanen Plattenepithelkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jorien Tannette Krediet

aus Aschaffenburg

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1.	Abstract in deutscher Sprache	1
2.	Abstract in englischer Sprache	3
3.	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	4
4.	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)	6
5.	Druckexemplar der Publikation	7
6.	Lebenslauf	16
7.	Publikationsliste	18
8.	Danksagung	19

1. Abstract in deutscher Sprache

Einleitung

Das kutane Plattenepithelkarzinom (PEC) ist ein häufiger, jedoch selten metastasierender Tumor. Verschiedene Risikofaktoren wie Tumordicke oder Tumordurchmesser wurden als mögliche Prädiktoren für die Entstehung von Metastasen diskutiert. Bisher ist aber noch nicht abschließend geklärt, welche Faktoren das Risiko für eine Metastasierung beim PEC erhöhen. Auch fehlt es an Daten hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft der Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) für das kutane Plattenepithelkarzinom. Diese Arbeit untersucht Risikofaktoren für das Entstehen von Metastasen bei Patienten mit einem kutanen Plattenepithelkarzinom in einer großen Kohortenstudie mit einer langen Nachbeobachtungszeit. Desweiteren wird die Rolle der WLKB hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft für das Entstehen von Metastasen untersucht.

Methodik

Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung aller Akten der Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2005 bis August 2005 zur Primärexzision eines kutanen Plattenepithelkarzinoms an der Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie vorgestellt waren. Insgesamt wurden 143 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hierunter befanden sich 17 Patienten, bei welchen eine WLKB erfolgte und die Nachbeobachtungszeit ≥ 24 Monate betrug. Es wurden Faktoren erhoben, welche in früheren Studien das Risiko für das Entstehen von Metastasen erhöhten. Hierbei erfolgte die Einteilung der Patienten in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe hinsichtlich des Entstehens von Metastasen.

Ergebnisse

Eine Tumordicke ≥ 4 mm, Tumordurchmesser ≥ 20 mm und Tumorrezidive eines PEC waren stark assoziiert mit der Entstehung von Metastasen. Alle Metastasen in dieser Kohorte traten im Zeitraum von 24 Monaten nach Primärtumorexzision auf. Die Wächterlymphknotenbiopsie erwies eine niedrige Sensitivität hinsichtlich einer Metastasenentwicklung. Bei sechs der 17 Patienten mit einer WLKB fanden sich im Verlauf Metastasen trotz eines tumornegativen Wächterlymphknotens.

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit Risikofaktoren (PEC mit einer Tumordicke > 4 mm, Tumordurchmesser ≥ 20 mm, PEC-Tumorrezidiv) können Metastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärtumorexzision trotz negativer WLKB entstehen. Folglich sollte bei diesen Patienten eine engmaschige Nachsorge erfolgen. Auf der Grundlage dieser Daten erwies sich, dass die WLKB keine prognostische Aussagekraft für Patienten mit einem PEC hat.

2. Abstract in Englischer Sprache

Background

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is a common cancer capable of metastasis. Different risk factors such as tumour thickness and tumour diameter have been discussed for determining the risk of metastasis. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) may be a valuable adjunct for patients with cSCC at high risk for metastasis. However, data on risk factors for metastasis and results of SLNB from patients with cSCC are limited. In this large cohort study with long-term follow up risk factors for metastasis in patients with cSCC are evaluated, as well as the value of the performance of a SLNB in these patients.

Methods

We retrospectively analysed all records of patients who underwent excision of cSCC between January 2005 and August 2005 at a tertiary referral centre. In total, 143 patients were included in the cohort, including 17 patients with SLNB and a follow-up time of ≥ 24 months. Factors, which were in earlier studies associated with the development of metastatic disease, were evaluated. Patients were classified in a high and low risk group with regard on the development of metastasis, based on the number of risk features.

Results

Tumour thickness ≥ 4 mm, tumour diameter ≥ 20 mm and recurrent cSCC were strongly associated with metastatic disease. All metastases in this cohort occurred within 24 months of follow-up. SLNB showed a low sensitivity with regard to the development of metastasis. Six of 17 patients developed metastatic disease despite a negative SLNB.

Conclusions

Patients with risk factors (cSCC with tumour thickness ≥ 4 mm, tumour diameter ≥ 20 mm or recurrent disease) may develop metastases within the first 2 years despite a negative SLNB. Therefore these patients should be closely monitored during the follow-up. Based on our data SLNB does not provide diagnostic value for patients with cSCC.

3. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Jorien Tannette Krediet, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Wächterlymphknotenbiopsie und Risikofaktoren für die Metastasierung beim kutanen Plattenepithelkarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation : Krediet JT, Beyer M, Lenz K, Ulrich C, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Terhorst D. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. 2015;172(4):1029-36.

Die Promovendin führte eigenständig die Patientenauswahl, die Analyse der Patientenakten und die statistische Aufarbeitung der Arbeit durch. Sie war maßgeblich an der

Aufarbeitung und Entwicklung des Themas beteiligt. Die Betreuung der Arbeit erfolgte durch PD Dr. med. Bernhard Lange-Asschenfeldt. Daneben wurde die Promovendin von Dr. Dorothea Terhorst in der Aufbereitung der Daten zur Erstellung des Papers unterstützt.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Das Journal "British Journal of Dermatology" belegt Rang 6 der nach "Impact Factor" sortierten Journale des Fachgebietes Dermatologie, für welches insgesamt 62 Journale gelistet sind. Das „British Journal of Dermatology“ befindet sich innerhalb der oberen 30% dieser Auflistung. Der Eigenfaktor liegt bei 0,03251. Dies ist dem unten aufgeführten Auszug der „Journal Summary List“ des „ISI Web of KnowledgeSM“ (abgerufen am 17.09.2015 um 17:45 Uhr) zu entnehmen.

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

2014 JCR Science Edition

Journal Summary List
[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories DERMATOLOGY**

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 62)
Page 1 of 4

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <small>(linked to journal information)</small>	ISSN	JCR Data <small>i</small>						Eigenfactor [®] Metrics <small>j</small>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	J INVEST DERMATOL	0022-202X	25658	7.216	6.706	2.184	277	8.6	0.04277	2.086
<input type="checkbox"/>	2	ARCH DERMATOL	0003-987X	11680	4.789	4.457		0	>10.0	0.01261	1.494
<input type="checkbox"/>	3	PIGM CELL MELANOMA R	1755-1471	3873	4.619	5.055	0.736	91	6.4	0.00892	1.611
<input type="checkbox"/>	4	J AM ACAD DERMATOL	0190-9622	20034	4.449	4.523	1.103	263	9.7	0.02576	1.293
<input type="checkbox"/>	5	JAMA DERMATOL	2168-6068	701	4.426	4.426	0.846	130	1.4	0.00304	1.482
<input checked="" type="checkbox"/>	6	BRIT J DERMATOL	0007-0963	20484	4.275	3.984	1.065	339	8.3	0.03251	1.168
<input type="checkbox"/>	7	EXP DERMATOL	0906-6705	4919	3.762	3.459	0.604	255	4.8	0.01157	0.887
<input type="checkbox"/>	8	CONTACT DERMATITIS	0105-1873	5249	3.747	3.492	1.130	77	>10.0	0.00431	0.652
<input type="checkbox"/>	9	J DERMATOL SCI	0923-1811	3655	3.419	3.817	0.781	105	5.9	0.00798	1.078
<input type="checkbox"/>	10	ACTA DERM-VENEREOL	0001-5555	4398	3.025	3.507	0.271	210	9.1	0.00704	1.043
<input type="checkbox"/>	11	J EUR ACAD DERMATOL	0926-9959	6077	2.826	2.976	0.578	256	5.0	0.01555	0.827
<input type="checkbox"/>	12	WOUND REPAIR REGEN	1067-1927	4207	2.745	3.425	0.463	95	6.9	0.00707	0.963
<input type="checkbox"/>	13	AM J CLIN DERMATOL	1175-0561	1533	2.725	2.357	0.510	51	8.1	0.00252	0.658
<input type="checkbox"/>	14	CLIN DERMATOL	0738-081X	2758	2.470	2.556	0.853	95	7.3	0.00435	0.681
<input type="checkbox"/>	15	SKIN PHARMACOL PHYS	1660-5527	1427	2.366	2.662	0.714	42	7.5	0.00208	0.631

5. Druckexemplar der Publikation

Sentinel lymph node and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma

JT Krediet, M Beyer, K Lenz, C Ulrich, B Lange-Asschenfeldt, E Stockfleth, D Terhorst

Erschienen April 2015 in
British Journal of Dermatology, 172(4): Seite 1029 bis 1036

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13508>

6. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7. Publikationsliste

1. **Krediet JT**, Beyer M, Lenz K, Ulrich C, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Terhorst D. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015; 172(4):1029-36.

Aktueller Impact-Factor 4.275

2. Klebes M, Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, Vandersee S, Richter H, Bob A, von Hutten J, **Krediet JT**, Kramer A, Lademann J, Lange-Asschenfeldt B. Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment. *J Biophotonics* 2015; 8(5):382-91.

Aktueller Impact Factor 4.447

3. **Krediet JT**, Kanitakis J, Bob A, Schmitter J, Krediet AC, Röwert J, Stockfleth E, Painsi C, Hügel R, Terhorst E, Lange-Asschenfeldt B. Prognostic value of the area and density of lymphatic vessels in cutaneous squamous cell carcinoma. Accepted for publication at *J Dtsch Dermatol Ges*.

Aktueller Impact Factor 2.05

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Arbeit an meiner Promotion unterstützt haben. Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Bernhard Lange-Asschenfeldt, der mich in meiner Promotion durch seine fachkundige Unterstützung begleitete. Seine offene und motivierende Haltung trug grundlegend dazu bei, dass ich die wissenschaftliche Arbeit als aufregende und inspirierende Tätigkeit kennen gelernt habe. Mein besonderer Dank gilt Dr. Dorothea Terhorst, die durch ihre Wertschätzung, ihrer tatkräftigen Hilfe und fachlichen Kompetenz zum Gelingen der vorliegenden Arbeit maßgeblich beigetragen hat, stets ein offenes Ohr für meine Probleme hatte und sich immer Zeit für mich nahm. Bedanken möchte ich mich zudem bei Robert Hoffmann und Johannes Ritzel, die mich hervorragend in technischen Fragen zum erstellen von Graphiken und Bildern beraten haben. Auch gilt mein Dank Mandy Lehmann, die mir während der experimentellen Arbeit im Labor eine große Unterstützung war. Meiner Familie und meinen Freunden danke ich, dass sie mir in dieser Zeit immer unterstützend und motivierend zur Seite standen.