

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler**

**Blutgefäßdichte in Basalzellkarzinomen und benignen trichogenen Tumoren
als differenzialdiagnostischer Marker**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Julia Katharina Winter
aus Lauingen a.d. Donau**

Würzburg, Februar 2012

Referentin: Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

Koreferent: Prof. Dr. med. Justus Müller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2012

Die Promovendin ist Ärztin.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Allgemeines zur Angioneogenese	1
1.2 Adnextumoren mit follikulärer Differenzierung	2
1.2.1 Historisches zur Einteilung der follikulären Adnextumoren	2
1.2.2 Desmoplastisches Trichoepitheliom	3
1.2.3 Trichoblastom	4
1.2.4 Trichoepitheliom	4
1.2.5 Trichofollikulom	5
1.2.6 Pinkus-Tumor	5
1.2.7 Basalzellkarzinom	5
1.3 Fragestellung	6
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 Klinische Untersuchungen	8
2.2 Histologische Untersuchungen	8
2.2.1 Methoden der Immunhistologie	8
2.2.2 Aufarbeitung der Präparate	9
2.3 Auswertung und Statistik	11
3. ERGEBNISSE	12
3.1 Auswahl des Tumorkollektivs	12
3.2 Klinische Merkmale der Patienten	12
3.2.1 Alter der Patienten	12
3.2.2 Geschlecht der Patienten	13
3.2.3 Lokalisation der Tumoren	14
3.3 Histologische Untersuchung der Gefäßdichte	17
3.3.1 Aspekte der Bestimmung der Gefäßdichte	17

3.3.2	Gefäßdichte in verschiedenen Gewebetypen im Vergleich	18
3.3.3	Gefäßdichte in verschiedenen Tumoren im Vergleich	19
3.3.4	Gefäßdichte im peritumoralen Gewebe in verschiedenen Tumoren im Vergleich	21
4.	DISKUSSION	26
4.1	Klinische Aspekte	26
4.2	Immunhistologische Unterscheidungsmerkmale der folliculären Adnextumoren	31
4.3	Gefäßdichte als differenzialdiagnostischer Marker	38
5.	ZUSAMMENFASSUNG	45
6.	LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	48
6.1	Literaturverzeichnis	48
6.2	Abbildungsverzeichnis	62
7.	ANHANG	63

Danksagung

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

1.1 Allgemeines zur Angiogeneese

Die Haut ist ein gut durchblutetes Organ, das von einem tiefen dermalen Plexus, der sich an der Grenze zwischen Kutis und Subkutis befindet, und einem oberflächlichen dermalen, subpapillären Plexus versorgt wird. Die wichtigsten Aufgaben dieses Blutgefäßsystems sind zum einen die Bereitstellung von Sauerstoff und Nährstoffen, zum anderen die Temperaturregulation des Körpers. Das Wachstum der Gefäße findet vor allem während der embryonalen Entwicklung statt, später kaum noch. In den 1980er Jahren wurden viele Faktoren entdeckt, die die Angiogenese steuern und deren Expression im gesunden Gewebe genau reguliert ist [34]. Die wichtigsten Angiogeneseinhibitoren der Haut sind Thrombospondin 1 und 2, während Vascular Endothelial Growth Factor A als Gegenspieler fungiert, der das Gefäßwachstum induziert. Solange eine Balance zwischen Inhibitoren und Induktoren besteht, bleiben die Gefäße in ihrer Form erhalten und es werden keine neuen gebildet [111]. 1971 wurde von Folkman die Hypothese aufgestellt, dass das Tumorwachstum von der Angiogenese abhängig ist [36]. Diese Annahme wurde durch viele Befunde untermauert und findet heute breite Akzeptanz, nicht nur in der Pathophysiologie von Tumoren. Die Angiogenese spielt auch eine Rolle bei einer Reihe weiterer Erkrankungen, wobei Hypoxie und Entzündungsreaktionen die wichtigsten Einflussfaktoren darstellen [18, 33]. Ohne eine eigene Gefäßversorgung wird ein Tumor nicht größer als 1-2 mm³ und die Tumorzellen finden keinen Anschluss an das Blutgefäßsystem, um Metastasen zu bilden [38]. Der Übergang von diesem prävasculären Stadium in einen vaskularisierten Tumor wird als "angiogenic switch" bezeichnet. Dieser Schritt ist durch ein Überwiegen von angiogenetischen Faktoren über die Inhibitoren gekennzeichnet, so dass das normalerweise vorhandene Gleichgewicht sich zugunsten der Angiogenese ändert [35, 37]. Wenn das Tumorwachstum von der Angiogenese abhängt, dann lässt sich die Vermutung äußern, dass die Quantifizierung der Angiogenese Hinweise auf die Prognose geben könnte. Anhand der "microvessel density" konnte für einige solide Tumoren, als einer der ersten das invasive Mammakarzinom, dieser Zusammenhang gezeigt werden. Je höher die Gefäßdichte war, desto höher waren auch die

Metastasierungsraten und desto schlechter war die Prognose [7, 29, 32, 104, 110, 114, 115, 116]. Die Methode der Zählung von Gefäßen im histologischen Schnitt ist heute ein weit verbreitetes Verfahren zur Messung der Vaskularisierung eines Tumors. Dabei kommen verschiedene Antikörper gegen endotheliale Antigene wie den von Willebrand-Faktor, CD34, CD31 und CD105 zum Einsatz [81, 100]. Hauttumoren wie das Basalzellkarzinom wurden mit diesem Verfahren ebenfalls untersucht und Schlüsse gezogen, inwiefern sie sich in ihrer Vaskularisierung unterscheiden und ob diese Unterschiede Hinweise auf ein aggressives oder gutartiges Verhalten geben [20, 67, 78, 103, 117].

1.2 Adnextumoren mit follikulärer Differenzierung

1.2.1 Historisches zur Einteilung der follikulären Adnextumoren

Bereits in den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts erschienen umfassende Arbeiten von Headington, in denen die zahlreichen Tumoren, die von Haarfollikeln ausgehen, histologisch klassifiziert wurden [43, 44, 45]. Diese allgemein gültige Einteilung wurde von Ackerman 1993 kritisiert und umstrukturiert [2]. So fasste er die von Headington als „trichogenic tumors“ benannten, in Untergruppen aufgeteilten Tumoren zusammen und bezeichnete sie als Trichoblastome. Außerdem erleichterte er die Diagnostik, indem das mikroskopische Bild zum wichtigsten Kriterium erhoben wurde. Das Vorliegen verschiedener follikulärer Strukturen und Merkmale im Aufbau des Tumors machen in Ackermans Klassifikation eine genaue Differenzierung möglich. Darüber hinaus fasste er unter anderem Trichoepitheliom und desmoplastisches Trichoepitheliom als Varianten des Trichoblastoms auf und postulierte das „trichoblastische Karzinom“, das er im Basalzellkarzinom sieht, als malignes Gegenstück [4].

In Tabelle 1 ist die Klassifikation der Adnextumoren mit follikulärer Differenzierung aufgeführt, wie sie momentan Gültigkeit besitzt [56].

Tabelle 1. Klassifikation der Adnextumoren mit Haarfollikeldifferenzierung [56]

Benigne follikuläre Adnextumoren

Desmoplastisches Trichoepitheliom

Fibrofollikulom
Fibröse Gesichtspapel
Haarfollikelnävus
Haarscheidenakanthom
Invertierte follikuläre Akanthose
Kutanes Lymphadenom
Naevus comedonicus
Naevus sebaceus
Neurofollikuläres Hamartom
Panfollikulom
Pilomatrixom und Matrixom
Riesepore Winer
Trichoadenom
Trichoblastom
Trichodiscom
Trichoepitheliom
Trichofollikulom
Tricholemmom
Tumor des follikulären Infundibulums

Maligne follikuläre Adnextumoren

Basalzellkarzinom

Pilomatrixkarzinom
Tricholemmales Karzinom

Die hervorgehobenen Tumoren sind Gegenstand dieser Arbeit.

1.2.2 Desmoplastisches Trichoepitheliom

Das desmoplastische Trichoepitheliom ist ein benigner follikulärer Adnextumor, der seit 1977 als eigenständige Entität betrachtet wird und der vor allem bei jüngeren Frauen im Gesicht an Stirn, Wange und Kinn auftritt [17, 28]. Meist ist es ein solitärer Tumor, es wurde aber auch multiples Vorkommen berichtet [23, 62, 99]. Er erreicht eine Größe von drei bis acht Millimetern im Durchmesser und erscheint papulös mit erhabenem Rand und eingesunkenem, nicht ulzeriertem Zentrum. Das histologische Bild ist geprägt von schmalen Strängen basaloider Zellen, Epidermiszysten, fokalen

Verkalkungen und einem desmoplastischen Stroma [17, 28]. Die Abgrenzung zum sklerodermiformen Basalzellkarzinom kann klinisch und histologisch schwierig sein [108].

1.2.3 Trichoblastom

Headington teilte die trichogenen Tumoren in epitheliale Tumoren mit und ohne induktive Veränderungen des Stromas und mesenchymale Tumoren ein [45]. Ackerman vereinfachte diese Klassifikation und fasste Trichoblastom, trichoblastisches Fibrom, trichogenes Trichoblastom und trichogenes Myxom unter dem Namen „Trichoblastom“ zusammen [4]. Scharfe Begrenzung, vertikales Wachstum, Symmetrie, follikuläre germinative Zellen und verschiedene Wachstumsformen (großknotig, kleinknotig, siebartig, razemiform, retiform) charakterisieren diesen Tumor histologisch [96]. Selten wurde auch eine pigmentierte Form beschrieben [12]. Der Tumor tritt fast in jedem Lebensalter ohne Geschlechtspräferenz, häufig am Kopf und besonders häufig in Assoziation mit einem Talgdrüsennävus (Naevus sebaceus) auf [4, 112]. Er ist derb, hautfarben und wächst endo- und exophytisch ohne zu ulzerieren [96]. Dabei liegt seine Größe meist bei einem bis zwei Zentimetern, kann aber auch bis zu zehn Zentimeter betragen [75, 82]. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist sowohl klinisch wie auch histologisch das Basalzellkarzinom [63].

1.2.4 Trichoepitheliom

Das Trichoepitheliom, das auch als oberflächliche Form des Trichoblastoms angesehen werden kann, tritt multipel oder solitär auf [4, 45]. Multiple Trichoepitheliome werden autosomal-dominant vererbt und können in Zusammenhang mit dem Brooke-Spiegler-Syndrom stehen [50]. Die Tumoren sind meist hautfarbene Knötchen an Nase, Oberlippe oder Wange, die bis zu einem halben Zentimeter groß werden [45]. Histologisch ist das Trichoepitheliom durch symmetrische basaloide Zellkomplexe mit infundibulozystischen Strukturen gekennzeichnet, die von fibrösem Stroma umgeben sind, wobei viele histologische Komponenten des Tumors beobachtet werden können [56, 119]. Wichtig ist wiederum die Unterscheidung vom Basalzellkarzinom [45].

1.2.5 Trichofollikulom

Das Trichofollikulom erscheint als solitäre Papel mit einer zentralen Pore, aus der häufig einige Haare wachsen. Histologisch ist ein dilatierter Haarfollikel zu sehen, um den sich radiär angeordnet kleinere Follikel befinden, umgeben von fibrösem Stroma. Es tritt meist bei Erwachsenen auf, wobei das Gesicht eine bevorzugte Lokalisation darstellt [45].

1.2.6 Pinkus-Tumor

Der Pinkus-Tumor wurde 1953 zum ersten Mal von Pinkus als “premalignant fibroepithelial tumor“ beschrieben. Klinisch ist ein fleischfarbenedes, weiches Knötchen oder ein Knoten zu sehen, dessen bevorzugte Lokalisation der Rumpf und vor allem der untere Rücken ist. Histologische Charakteristika des Pinkus-Tumors sind Stränge basaloider Zellen, die mit der Epidermis in Verbindung stehen und ein fibröses Stroma umgeben. Schon Pinkus wusste den Tumor nicht wirklich einzuordnen und bezeichnete ihn als “premalignant“ und als ungewöhnliche Variante des Basalzellkarzinoms [88]. Die Diskussion über die Dignität dieses Tumors wird immer noch geführt. Während Bowen und LeBoit für die Einordnung als fenestriertes Trichoblastom plädieren, sieht Ackerman die Kriterien eines trichoblastischen Karzinoms (Basalzellkarzinom) gegeben [3, 16].

1.2.7 Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom wurde bereits 1903 von Edmund Krompecher unter der Bezeichnung „Basalzellenkrebs“ beschrieben und stellt eine heterogene Gruppe von malignen follikulären Adnextumoren dar. Am häufigsten sind Gesicht und Hals betroffen, da der größte Risikofaktor die UV-Licht-Exposition ist. Das Basalzellkarzinom tritt meist bei älteren Patienten auf und hat ein sehr geringes Risiko zu metastasieren. Die Tumoren können in mehrere Kategorien eingeteilt werden: solides, superfizielles, infiltratives sklerodermiformes, infiltratives nicht-sklerodermiformes und fibroepitheliales (Pinkus-Tumor) Basalzellkarzinom [56, 65].

Sporadisch auftretende Basalzellkarzinome weisen häufig eine somatische Mutation des *ptch*-Tumorsuppressorgens auf, wodurch es zu einer Inaktivierung des PTCH1-Proteins, seltener des PTCH2-Proteins, kommt. Die dann fehlende Hemmung durch PTCH hat eine konstitutive Aktivierung des Sonic Hedgehog-Signalwegs und damit eine Fehlregulation des Zellzyklus zur Folge. Wenn eine *ptch*-Keimbahnmutation vorliegt, entsteht das nävoide Basalzellkarzinomsyndrom (Syn.: Gorlin-Goltz-Syndrom), das autosomal-dominant vererbt wird und durch das Auftreten multipler Basalzellkarzinome und weiterer Fehlbildungen gekennzeichnet ist [91].

Das solide Basalzellkarzinom imponiert klinisch als gelblich-rötlicher Nodus, der langsam wächst und in vielen Fällen zentral ulzeriert und blutet. Teleangiektasien sind ein häufiges Kennzeichen. Histologisch sieht man basaloide Tumorzellnester mit knotigem Wachstumsmuster, die in Kontakt mit der Epidermis stehen und von fibrösem Stroma umgeben sind [56, 65].

Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom erscheint als weißlich-gelblicher plattenartiger Herd, der eine derbe Konsistenz hat und in die Epidermis eingesenkt sein kann. Es wächst vor allem zu den Seiten. Mikroskopisch weist es schmale Stränge basaloider Tumorzellen auf, die sich in dem fibrösen Stroma verzweigen und auch eine Verbindung zur Epidermis haben [56, 65].

Differenzialdiagnostisch sind vor allem das Plattenepithelkarzinom, das Trichoepitheliom und das desmoplastische Trichoepitheliom abzugrenzen [27, 90, 107].

1.3 Fragestellung

Über die Einteilung der follikulären Adnextumoren wurde schon viel diskutiert [2, 3, 4, 16]. Zum einen haben sie als Ursprung alle den Haarfollikel und weisen somit viele Gemeinsamkeiten auf, zum anderen lassen sie sich auch anhand etlicher histologischer Gesichtspunkte unterscheiden. Während das Basalzellkarzinom einer der häufigsten Tumoren ist und damit eine erhebliche klinische Relevanz hat, treten die benignen follikulären Adnextumoren eher selten auf [56]. Durch ihre Ähnlichkeit sind sie aber wichtige Differenzialdiagnosen und für den einzelnen Patienten ist eine möglichst genaue Unterscheidung zwischen benigne und maligne von größter Bedeutung.

Manchmal kann schon die Klinik einen entscheidenden Hinweis liefern. Hier sollten in der vorliegenden Arbeit die Parameter Alter und Geschlecht des Patienten und Lokalisation des Tumors erhoben und ein Vergleich mit Daten in der Literatur gezogen werden.

Neben den klinischen Charakteristika bietet die Immunhistologie viele Möglichkeiten, Unterscheidungen zwischen einzelnen Tumoren zu treffen. In diesem Punkt erfolgten eine Durchsicht der Literatur hinsichtlich der Expression einzelner immunhistologischer Marker in den untersuchten Tumoren und eine Beurteilung ihrer Bedeutung für die Differenzialdiagnose.

Wie oben erwähnt kann auch die Vaskularisierung eines Tumors sein biologisches Verhalten prognostizieren [20, 103, 117]. Anhand der quantitativen Beurteilung der Gefäßdichte sowohl im Tumor als auch im peritumoralen Stroma und im gesunden Gewebe sollte untersucht werden, ob sich die einzelnen Tumoren in diesem Merkmal voneinander trennen lassen und ob sich ein Unterschied zum gesunden Gewebe in Form einer Induktion eines vermehrten Gefäßwachstums durch den Tumor finden lässt. Diese Ergebnisse sollten mit publizierten Daten verglichen werden und gefolgert werden, inwiefern die Gefäßdichte die Einteilung der follikulären Adnextumoren bestätigt und diagnostischen Wert hat.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Klinische Untersuchungen

Für diese Arbeit wurden dem Archiv der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg aus den Jahren 2000 bis 2008 112 Fälle entnommen. Die klinischen Informationen über die Patienten stammen von den histologischen Anforderungsscheinen und Befunden. Im Einzelnen sind das Alter der Patienten bei Exzision, das Geschlecht der Patienten und die Lokalisation der Tumoren. Bei der Einteilung der Lokalisationen erfolgte eine Orientierung am ICD-O-3-Schlüssel, wobei die Kategorie „retroaurikulär“ hinzugefügt wurde und die Regionen am Kapillitium nach „parietal“, „okzipital“, „temporal“ und „frontal“ aufgeschlüsselt wurden [47].

2.2 Histologische Untersuchungen

2.2.1 Methode der Immunhistologie

Das Prinzip der immunhistochemischen Färbung besteht darin, dass ein Antikörper eine hohe Affinität zu einer bestimmten Gewebeeigenschaft aufweist. Der Antikörper bindet fest an dieses Epitop und kann dann durch ein Detektionssystem sichtbar gemacht werden.

Vor der immunhistochemischen Färbung muss zunächst eine Antigendemaskierung erfolgen, da die Formalinfixierung die Epitopstrukturen durch Bildung von Methylbrücken verändert. Die Antigendemaskierung geschieht durch das „heat induced epitope retrieval“-Verfahren (HIER). Die Schnitte werden nach der Entparaffinierung im Puffer gekocht, wobei die darauf folgende Abkühlungsphase wahrscheinlich der entscheidende Schritt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Antikörper gegen das Antigen CD31 verwendet. CD31 wird auf Endothelien, Thrombozyten, Megakaryozyten, NK-Zellen, B-Zellen, T-Zellen, neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen und Histiozyten exprimiert. Der

Antikörper ist der spezifischste und sensitivste Endothelmarker und wurde daher für diese Arbeit ausgewählt.

Die Detektion der Bindung erfolgt nach der labeled-Streptavidin-Biotin-Methode (LSAB). Zunächst werden die Präparate mit dem unkonjugierten Primärantikörper CD31 inkubiert. Dieser bindet an das platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), welches sich an den Endothelzellen der Gefäße im Präparat befindet. Als nächster Schritt wird der biotinmarkierte Sekundärantikörper hinzugegeben, der sich wiederum an die gebundenen Primärantikörper anhaftet. In einem Zwischenschritt wird eine Peroxidase-blockierende Lösung zugeführt, die endogene Peroxidasen im Gewebe hemmen und damit unspezifische Signale verhindern soll. Daraufhin kann das Streptavidin-Peroxidase-Konjugat auf die Präparate pipettiert werden, das an die Sekundärantikörper bindet, da Streptavidin eine hohe Affinität zu Biotin hat. Wenn nun Wasserstoffperoxid (H_2O_2) als Substrat der Peroxidase zugefügt wird, werden Protonen frei, die das ebenfalls hinzugegebene farblose Chromogen 3-Amino-9-Ethylcarbazol (AEC) unter Bildung von Wasser zu einem rosenroten Endprodukt oxidieren. [56]

2.2.2 Aufarbeitung der Präparate

Das Gewebe war nach der Entnahme mit Formalin fixiert, entwässert und in Paraffin eingebettet worden. Die Routinediagnostik erfolgte durch Anfertigung von 3-5 μ m dicken Schnitten, HE-Färbung, gegebenenfalls ergänzt durch weitere immunhistochemische Färbungen, und Beurteilung durch einen Dermatohistopathologen. Aus dem Archiv der so bearbeiteten Präparate wurden geeignete Fälle durch Begutachtung der vorhandenen Schnitte ausgewählt. Von diesen Präparaten wurden neue 4 μ m dicke Schnitte mit dem Mikrotom (Microm Heidelberg HM 355) gefertigt, kurz auf ein Wasserbad mit 42°C gelegt und auf SuperFrost® Plus Objektträger (R. Langenbrinck, 25mm x 75mm x 1,0mm) aufgebracht. Nach Trocknung bei 70°C im Objektträger-Schnelltrockner TDO 66 (medite) für zweimal zehn Minuten konnten die Schnitte im Jung Autostainer XL (Leica) entparaffiniert werden. Die immunhistochemische Färbung wurde nach folgendem Protokoll vorgenommen:

2. MATERIAL UND METHODEN

Protokoll für die Färbung mit dem Antikörper CD31:

- Schnitte in pH 9-Pufferlösung (Target Retrieval Solution pH 9 Dako S2367; 1:10 mit Aqua dest. verdünnt) 25 Minuten im Multi Gourmet Dampfgarer (Fa. Braun) kochen
- Schnitte 10 Minuten abkühlen lassen, mit Aqua dest. spülen und in PBS („phosphate buffered saline“) stellen
- jeweils 100 µl verdünnten Antikörper (CD31 DakoM0823 Clone JC 70A; Verdünnung 1:30 mit Antibody Diluent Dako S2022) auf die Schnitte pipettieren und 25 Minuten bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer einwirken lassen
- Schnitte zweimal 10 Minuten in PBS waschen
- jeweils zwei Tropfen AB-2 Link Biotinylated Secondary Antibodies (Kit Dako Real Detections System K5003) auf die Schnitte geben und 25 Minuten bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer einwirken lassen
- Schnitte zweimal 10 Minuten in PBS waschen
- jeweils zwei Tropfen Peroxidase-Blocking Solution (Dako 2023) auf die Schnitte geben und 10 Minuten bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer einwirken lassen
- Schnitte zweimal 10 Minuten in PBS waschen
- Schnitte mit jeweils zwei Tropfen Streptavidin HRP (Kit Dako Real Detections System K5003) beschichten und 25 Minuten bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer einwirken lassen
- Schnitte zweimal 10 Minuten in PBS waschen
- je zwei Tropfen AEC/H₂O₂-Substrate Solution (Kit Dako Real Detections System K5003) auf die Schnitte geben und 15 Minuten bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer einwirken lassen
- Schnitte kurz in Aqua dest. waschen
- in Hämalun Schnitte eine Minute gegenfärben und 5-10 Minuten in Leitungswasser stellen
- Schnitte aus Aqua dest. mit Aquatex und Deckgläschen 24 x 32 mm eindecken

In den so gefärbten Schnitten wurde mit dem Mikroskop (Olympus BH2) bei 200-facher Vergrößerung (Okular 10-fach, Objektiv 20-fach) in einem quadratischen Raster die Anzahl der Gefäße im peritumoralen Gewebe, im Tumor und im tumorfreien Gewebe der Präparatespitzen gemessen. Pro Fall und Lokalisation (peritumorales Gewebe, Tumor, gesundes Gewebe) wurden mindestens sechs und höchstens zehn Raster ausgezählt. Hierbei trat die Problematik auf, dass bei einigen Fällen zu wenig Gewebe (z.B. ein zu kleiner Tumor oder zu wenig umgebendes Gewebe) in einer der drei Kategorien zur Auswertung zur Verfügung stand (siehe Kapitel 3.3.1).

2.3 Auswertung und Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences Version 15.0.1 (SPSS) für Windows. Da unterschiedliche Anzahlen von Rastern ausgezählt worden waren, wurde zunächst eine Zufallsauswahl mit 6 aus 10, 6 aus 9, 6 aus 8 und 6 aus 7 unternommen. Bei der grafischen Darstellung der Daten kamen Boxplots zur Anwendung. Die durchschnittliche Gefäßanzahl im peritumoralen Gewebe der verschiedenen Tumoren wurde durch eine einfaktorielle Varianzanalyse und einen darauf folgenden Post-Hoc-Test (Tukey-HSD) untersucht. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p \leq 0.05$ festgelegt [14].

Das Alter und die Geschlechterverteilung wurden mit Microsoft Office Excel 2003 ausgewertet, wobei der Mittelwert, die Standardabweichung und die Extremwerte ermittelt wurden.

3. ERGEBNISSE

3.1 Auswahl des Tumorkollektivs

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Untersuchung von 35 soliden Basalzellkarzinomen, 15 sklerodermiformen Basalzellkarzinomen, 17 Pinkus-Tumoren, 20 Trichoblastomen, acht Trichofollikulomen, elf Trichoepitheliomen und sechs desmoplastischen Trichoepitheliomen, die dem histologischen Archiv der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg entnommen wurden. Die Basalzellkarzinome wurden alle im Jahr 2008 exzidiert und begutachtet, während die anderen Tumoren in den Jahren 2000 bis 2008 diagnostiziert worden waren. Das Archiv der Universitäts-Hautklinik Würzburg umfasst pro Jahr 25000 bis 30000 Präparate, aus denen für diese Arbeit insgesamt 112 ausgewählt wurden.

3.2 Klinische Merkmale der Patienten

3.2.1 Alter der Patienten

Das Alter der Patienten wurde bei allen Präparaten zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme festgestellt, weil das genaue Alter bei Wachstumsbeginn der Tumoren oder bei Diagnosestellung meist unbekannt ist.

Das Alter der 35 Patienten mit solidem Basalzellkarzinom liegt im Mittel bei 75,1 Jahren (Standardabweichung $\pm 12,1$), wobei der jüngste Patient 46, der älteste 97 Jahre alt war. Bei den Patienten mit sklerodermiformem Basalzellkarzinom beträgt das mittlere Alter $76,1 \pm 9,5$ Jahre mit einer Spanne von 56 bis 93 Jahren. Die Pinkus-Tumoren sind bei Patienten zwischen 32 und 80 Jahren mit einem Mittelwert von $60,6 \pm 13,6$ Jahren aufgetreten. Etwas niedriger ist das Alter bei Patienten mit Trichoblastomen mit $57,0 \pm 18,0$ Jahren. Hier ist der Altersunterschied zwischen dem jüngsten Patienten mit 21 Jahren und dem ältesten Patienten mit 91 Jahren sehr groß. Ähnlich verhält es sich bei den Patienten, denen ein Trichofollikulom entfernt worden war, mit einem mittleren Alter von $56,4 \pm 20,2$ Jahren und einer Spanne von 23 bis 86 Jahren. Die

Präparate mit Trichoepitheliomen wurden Patienten entnommen, die zwischen 25 und 79 Jahren und im Mittel $46,7 \pm 17,7$ Jahre alt waren. Im gleichen Bereich liegt das Alter der Patienten mit desmoplastischen Trichoepitheliomen mit $47,2 \pm 17,4$ Jahren, wobei hier der kleinste Wert 18 und der größte 64 Jahre beträgt.

In Tabelle 2 sind die oben aufgeführten Werte bezüglich des Alters der Patienten zusammengefasst.

Tabelle 2. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme

Tumor	mittleres Alter	min. Alter	max. Alter
Solides Basalzellkarzinom (n=35)	$75,1 \pm 12,1$	46	97
Sklerodermiformes Basalzellkarzinom (n=15)	$76,1 \pm 9,5$	56	93
Pinkus-Tumor (n=17)	$60,6 \pm 13,6$	32	80
Trichoblastom (n=20)	$57,0 \pm 18,0$	21	91
Trichofollikulom (n=8)	$56,4 \pm 20,2$	23	86
Trichoepitheliom (n=11)	$46,7 \pm 17,7$	25	79
Desmoplastisches Trichoepitheliom (n=6)	$47,2 \pm 17,4$	18	64

3.2.2 Geschlecht der Patienten

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich waren 20 der 35 Patienten mit solidem Basalzellkarzinom Männer (57,1%) und 15 Frauen (42,9%). Bei den Patienten mit sklerodermiformem Basalzellkarzinom lag der Männeranteil mit elf Männern (73,3%) und vier Frauen (26,7%) höher, während es sich bei den Pinkus-Tumoren mit fünf männlichen (29,4%) und zwölf weiblichen Patienten (70,6%) genau umgekehrt verhielt. Wiederum 15 von

3. ERGEBNISSE

20 Patienten mit Trichoblastomen waren männlichen (75,0%) und fünf weiblichen (25,0%) Geschlechts. Unter den acht Patienten mit Trichofollikulomen befanden sich lediglich ein Mann (12,5%) und sieben Frauen (87,5%). Ähnlich liegt die Geschlechterverteilung bei den Trichoepitheliomen mit drei Männern (27,3%) und acht Frauen (72,7%) und bei den desmoplastischen Trichoepitheliomen mit einem Mann (16,7%) und fünf Frauen (83,3%).

Tabelle 3. Geschlechterverteilung in den vorliegenden Patientenkollektiven

Tumor	Männer	Frauen	Summe
Solides Basalzellkarzinom	20 (57,1%)	15 (42,9%)	35 (100,0%)
Sklerodermiformes Basalzellkarzinom	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100,0%)
Pinkus-Tumor	5 (29,4%)	12 (70,6%)	17 (100,0%)
Trichoblastom	15 (75,0%)	5 (25,0%)	20 (100,0%)
Trichofollikulom	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8 (100,0%)
Trichoepitheliom	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11 (100,0%)
Desmoplastisches Trichoepitheliom	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (100,0%)

3.2.3 Lokalisation der Tumoren

Die Lokalisationen der einzelnen Tumoren sind in Tabelle 4 aufgelistet. Im Bereich des Gesichtes befanden sich 23 (65,7%) der soliden Basalzellkarzinome und 13 (86,7%) der sklerodermiformen Basalzellkarzinome, während dort keiner der Pinkus-Tumoren aufgetreten war. Diese wurden alle (100,0%) am Rumpf oder an den Extremitäten exzidiert. Von den Trichoblastomen traten 13 (65,0%) am Kopf (Gesicht und

Kapillitium) und sieben (35,0%) an Rumpf und Extremitäten auf. Alle acht Trichofollikulome fanden sich am Kopf, davon zwei (25,0%) am Kapillitium und sechs (75,0%) im Gesicht. Die Trichoepitheliome weisen folgende Verteilung auf: Eines (9,1%) manifestierte sich am Kapillitium, acht (72,7%) im Gesicht und zwei (18,2%) am Rumpf. Fünf (83,3%) der Patienten mit desmoplastischem Trichoepitheliom zeigten die Veränderung im Gesicht, lediglich einer (16,7%) an der Schulter.

3. ERGEBNISSE

Tabelle 4. Lokalisation der Tumoren

Lokalisation	Sol. BCC	Skl. BCC	P	TB	TF	TE	DTE
Kapillitium							
parietal	1			3			
okzipital				3		1	
temporal							
frontal							
nicht näher bezeichnet				3	2		
Gesicht							
Wange	6	3			3	1	3
Stirn	4	3		2	1	1	1
Kinn						1	
Schläfe	5	2					1
Nase	8	5		1	2	5	
Retroaurikulär				1			
Brust und Rücken	2	1	8	4		1	
Hals	3						
Nacken	1						
Schulter	1		1	1		1	1
Bauch			4				
obere Extremität	2	1	1	1			
untere Extremität	1		3	1			
besondere Lokalisation	1						
Ohrhelix							
Summe	35	15	17	20	8	11	6

Sol. BCC = Solides Basalzellkarzinom Skl. BCC = Sklerodermiformes Basalzellkarzinom
P = Pinkus-Tumor TB = Trichoblastom TF = Trichofollikulom
TE = Trichoepitheliom DTE = desmoplastisches Trichoepitheliom

3.3 Histologische Untersuchung der Gefäßdichte

3.3.1 Aspekte der Bestimmung der Gefäßdichte

Die Messung der Gefäßdichte erfolgte durch Zählung der mithilfe des Antikörpers CD31 hervorgehobenen Gefäße wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben. Die Gefäßdichten wurden in den Präparaten mit Tumorgewebe in den Kategorien „Tumor“ und „peritumorales Gewebe“ erhoben. Wenn vorhanden, wurden die Gefäßdichten in den tumorfreien Präparatespitzen bestimmt und als „gesundes Gewebe“ in die Auswertung einbezogen.

Aus statistischen Gründen wurden, wie weiter oben erwähnt, nicht alle Fälle in allen Kategorien in die Analyse miteinbezogen. Jeder Fall des oben beschriebenen Patientenkollektivs liefert aber in mindestens einer der drei Kategorien „peritumorales Gewebe“, „Tumor“ oder „gesundes Gewebe“ Zahlen. Aus Tabelle 5 lässt sich ablesen, auf welchen Daten die folgenden Ausführungen beruhen.

Tabelle 5. In die statistische Analyse eingehende Daten

Tumor	peritumorales Gewebe	Tumor	gesundes Gewebe
Solides Basalzellkarzinom	34 von 35	31 von 35	35 von 35
Sklerodermiformes Basalzellkarzinom	14 von 15	15 von 15	14 von 15
Pinkus-Tumor	16 von 17	12 von 17	13 von 17
Trichoblastom	20 von 20	19 von 20	17 von 20
Trichofollikulom	8 von 8	5 von 8	2 von 8
Trichoepitheliom	8 von 11	9 von 11	6 von 11
Desmoplastisches Trichoepitheliom	6 von 6	6 von 6	6 von 6

3.3.2 Gefäßdichte in verschiedenen Gewebetypen im Vergleich

Bereits bei bloßem Betrachten der Präparate unter dem Mikroskop fallen Unterschiede bezüglich der Dichte der Gefäße auf. Im Tumor selbst sind meist nur wenige Gefäße angefärbt, während im Gewebe, das den Tumor unmittelbar umgibt, eine vermehrte Zahl an Gefäßen zu sehen ist. Wenn man diesen peritumoralen Bereich im Vergleich zum gesunden, tumorfreien Gewebe sieht, so fällt auf, dass im Gesunden mehr Gefäße als im Tumorgewebe sind, aber weniger als im peritumoralen Bereich. Diese Zusammenhänge sollen die Bilder im Anhang veranschaulichen.

Nach genauer Auszählung und statistischer Auswertung ergibt sich ein eindeutiger Unterschied zwischen den drei Gruppen „peritumorales Gewebe“, „Tumor“ und „gesundes Gewebe“, wie in Abbildung 1 (S. 19) zu sehen ist. Hierbei wird nicht nach den einzelnen Tumoren unterschieden, sondern es werden alle Tumoren gesammelt betrachtet. Der auf der y-Achse in Abbildung 1 aufgetragene Parameter „durchschnittliche Gefäßanzahl“ bedeutet die Zahl an Gefäßen, die sich im Durchschnitt in einem Gesichtsfeld befinden. So kommt man zu dem Ergebnis, dass sich im Tumorkörper im Verhältnis zum gesunden Gewebe weniger Gefäße befinden, während im Bereich um den Tumor herum vermehrt Gefäße gezählt wurden. Zudem ist hier mit einem Minimum von 7,3 und einem Maximum von 42,8 die größte Spannweite der Werte zu beobachten. Die genauen Mittelwerte für die durchschnittliche Gefäßanzahl betragen peritumoral $19,9 \pm 7,2$, im Tumor $3,1 \pm 2,9$ und im Gesunden $8,8 \pm 2,7$. Die Spannweite für die Werte „Tumor“ beträgt 14,7 mit einem kleinsten Wert von 0,0 und einem größten von 14,7. Beim gesunden Gewebe liegen die Zahlen zwischen 4,0 und 15,8, was eine Spannweite von 11,8 ergibt.

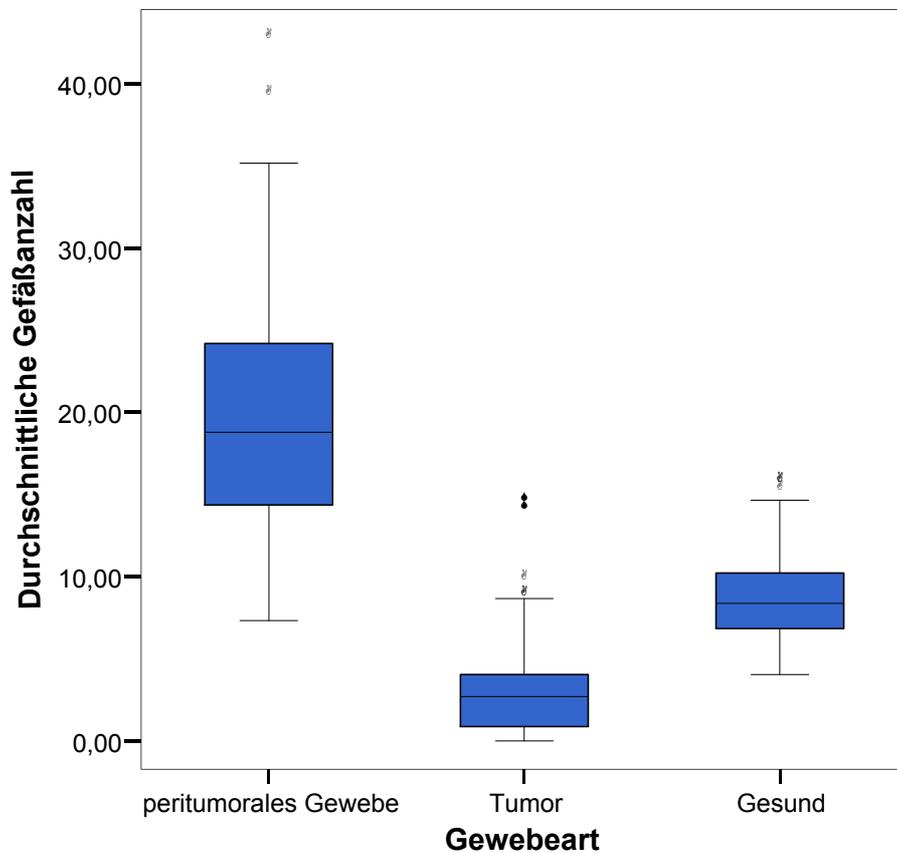


Abbildung 1. Boxplot der durchschnittlichen Gefäßanzahlen pro Gesichtsfeld in den verschiedenen Gewebearten

3.3.3 Gefäßdichte in verschiedenen Tumoren im Vergleich

Wenn man nun die Daten nach Tumoren getrennt betrachtet, ergibt sich die in Abbildung 2 (S. 21) dargestellte Verteilung.

Deutlich wird hier zunächst, dass sich die Werte, die für gesundes Gewebe gewonnen wurden, aufgeschlüsselt nach Tumortyp, in einem sehr ähnlichen Bereich bewegen. Es macht also kaum einen Unterschied, welchem Fall und damit letztendlich welchem Tumor es zuzuordnen ist. Die Mittelwerte im gesunden Gewebe liegen für die desmoplastischen Trichoepitheliome bei $8,8 \pm 2,1$, für die Trichoepitheliome bei $9,8 \pm$

3. ERGEBNISSE

3,0, für die Trichofollikulome bei $7,7 \pm 1,2$, für die Pinkus-Tumoren bei $7,1 \pm 1,8$, für die Trichoblastome bei $7,4 \pm 1,9$, für die soliden Basalzellkarzinome bei $9,3 \pm 2,4$ und für die sklerodermiformen Basalzellkarzinome bei $10,4 \pm 3,6$.

Im Hinblick auf die Lokalisation „Tumor“ weisen die Trichoblastome und die soliden Basalzellkarzinome mit einer durchschnittlichen Gefäßanzahl von $1,7 \pm 1,6$ bzw. $1,5 \pm 1,2$ die kleinsten Werte auf. Die höchste Gefäßdichte im Tumor lässt sich mit $7,3 \pm 1,3$ in den desmoplastischen Trichoepitheliomen finden. Etwas niedriger ist der Wert für die sklerodermiformen Basalzellkarzinome mit $5,5 \pm 3,5$. Dazwischen liegen die Trichoepitheliome mit einer durchschnittlichen Gefäßanzahl im Tumor von $4,5 \pm 1,2$, die Trichofollikulome mit $2,8 \pm 0,9$ und die Pinkus-Tumoren mit $3,4 \pm 4,3$.

Zur Verteilung der Werte in der Gruppe „peritumorales Gewebe“ lässt sich sagen, dass die sklerodermiformen und soliden Basalzellkarzinome mit den Mittelwerten $24,1 \pm 5,4$ bzw. $24,7 \pm 6,7$ die höchste durchschnittliche Gefäßanzahl aufweisen. Etwas darunter liegen die Pinkus-Tumoren mit $19,7 \pm 6,6$ und die Trichoblastome mit $15,3 \pm 5,1$. Bei den Trichofollikulomen finden sich im Durchschnitt $14,5 \pm 4,5$ Gefäße pro Gesichtsfeld im peritumoralen Gewebe. Noch etwas weniger betragen die Werte für Trichoepitheliome mit $14,3 \pm 3,9$ und desmoplastische Trichoepitheliome mit $13,1 \pm 1,6$. Die Daten für die sklerodermiformen und soliden Basalzellkarzinome und für die Trichoblastome und Pinkus-Tumoren haben außerdem eine große Spannweite.

Die im letzten Abschnitt beschriebenen Zusammenhänge bezüglich der Gefäßdichte im peritumoralen Gewebe sollen im nächsten Kapitel noch genauer analysiert werden.

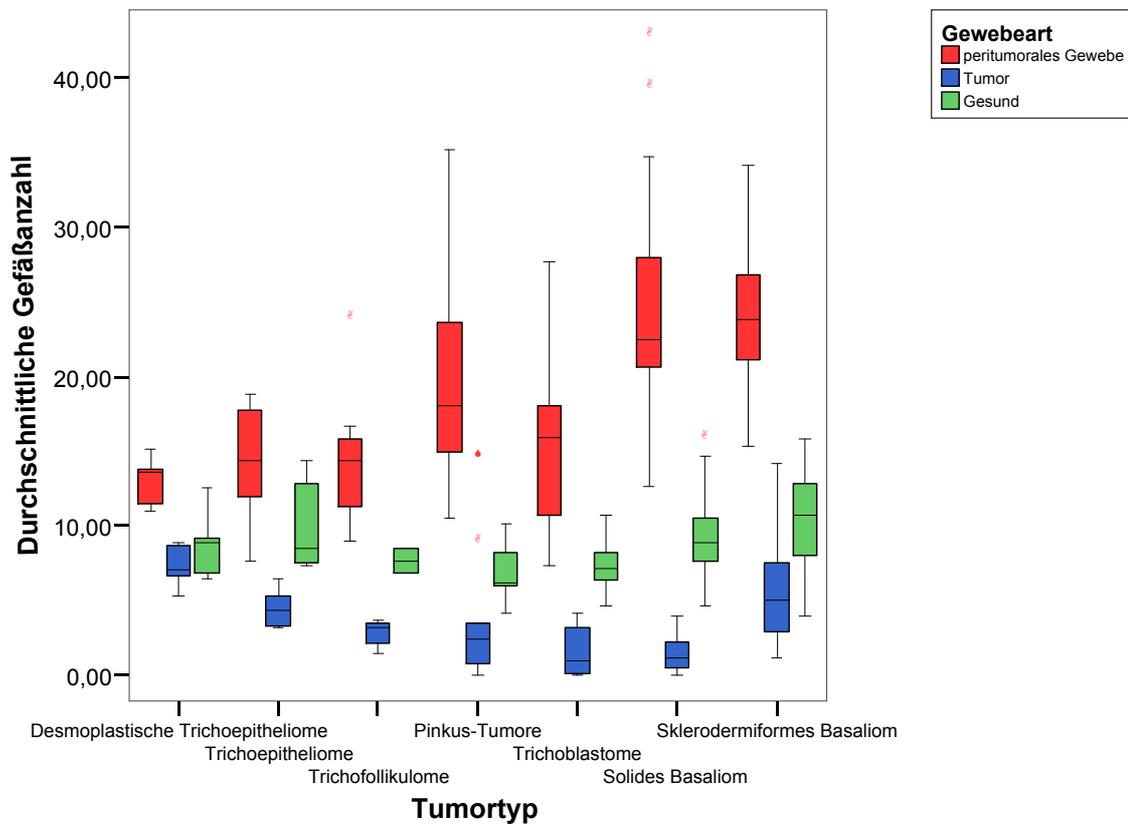


Abbildung 2. Boxplot der durchschnittlichen Gefäßanzahlen pro Gesichtsfeld in den verschiedenen Tumoren und Gewebearten

3.3.4 Gefäßdichte im peritumoralen Gewebe in verschiedenen Tumoren im Vergleich

Die Tabelle 6 (S. 23) zeigt den statistischen Vergleich der Tumoren hinsichtlich der durchschnittlichen Gefäßanzahl pro Gesichtsfeld im peritumoralen Gewebe. Beim paarweisen Vergleich der Tumoren untereinander zeigen sich teilweise signifikante Unterschiede. Betrachtet wird jeweils die Differenz der Mittelwerte der durchschnittlichen Gefäßanzahlen der beiden verglichenen Tumoren. Diese ist auf dem Niveau $p \leq 0.05$ signifikant.

3. ERGEBNISSE

Die Gefäßdichte im Gewebe um ein desmoplastisches Trichoepitheliom unterscheidet sich mit einer Signifikanz von $\leq 0,0001$ von der um ein solides Basalzellkarzinom und mit $0,003$ von der um ein sklerodermiformes Basalzellkarzinom. Das gleiche Verhältnis ergibt sich sowohl für Trichoepitheliome mit Signifikanzwerten von $\leq 0,0001$ bzw. $0,004$ als auch für Trichofollikulome mit den Werten $\leq 0,0001$ bzw. $0,005$. Auch die durchschnittliche Gefäßanzahl in der direkten Umgebung eines Trichoblastoms unterscheidet sich signifikant ($\leq 0,0001$ bzw. $0,001$) von der Gefäßdichte rund um ein solides bzw. sklerodermiformes Basalzellkarzinom. Umgekehrt besteht natürlich auch eine signifikante Differenz der Werte zwischen den Basalzellkarzinomen und den eben aufgeführten Tumoren, wobei sich das Signifikanzniveau zwischen $\leq 0,0001$ und $0,005$ bewegt.

Im Gegensatz dazu besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Pinkus-Tumoren und den fünf anderen Tumorentitäten.

Bezüglich der durchschnittlichen Gefäßanzahl pro Gesichtsfeld im peritumoralen Gewebe können zwei homogene Untergruppen gebildet werden, die sich signifikant voneinander unterscheiden. Wie aus Tabelle 7 (S. 25) ersichtlich zählen die soliden Basalzellkarzinome, die sklerodermiformen Basalzellkarzinome und die Pinkus-Tumoren zur Untergruppe 1, während die desmoplastischen Trichoepitheliome, die Trichoepitheliome, die Trichofollikulome, die Trichoblastome und wiederum die Pinkus-Tumoren die Untergruppe 2 bilden. Die Pinkus-Tumoren gehören zu beiden Gruppen, da sie sich, wie oben erwähnt, von keiner anderen Tumorentität signifikant abheben.

Tabelle 6. Statistische Auswertung des Vergleichs der einzelnen Tumoren hinsichtlich der durchschnittlichen Gefäßanzahl pro Gesichtsfeld im peritumoralen Gewebe

ONEWAY ANOVA

Durchschnittliche Gefäßanzahl

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	2198,948	6	366,491	11,092	,000
Innerhalb der Gruppen	3271,038	99	33,041		
Gesamt	5469,986	105			

Post-Hoc-Tests

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Durchschnittliche Gefäßanzahl
Tukey-HSD

(I) Tumortyp	(J) Tumortyp	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze
Desmoplastische Trichoepitheliome	Trichoepitheliome	-1,22222	3,10434	1,000	-10,5658	8,1213
	Trichofollikulome	-1,36806	3,10434	,999	-10,7116	7,9755
	Pinkus-Tumoren	-6,62847	2,75170	,206	-14,9106	1,6537
	Trichoblastome	-2,20556	2,67560	,982	-10,2587	5,8476
	Solides Basaliom	-11,55556(*)	2,54531	,000	-19,2165	-3,8946
	Sklerodermiformes Basaliom	-10,98413(*)	2,80479	,003	-19,4261	-2,5422
Trichoepitheliome	Desmoplastische Trichoepitheliome	1,22222	3,10434	1,000	-8,1213	10,5658
	Trichofollikulome	-,14583	2,87406	1,000	-8,7963	8,5046
	Pinkus-Tumoren	-5,40625	2,48901	,320	-12,8977	2,0852
	Trichoblastome	-,98333	2,40461	1,000	-8,2208	6,2541
	Solides Basaliom	-10,33333(*)	2,25874	,000	-17,1317	-3,5349
	Sklerodermiformes Basaliom	-9,76190(*)	2,54758	,004	-17,4297	-2,0941
Trichofollikulome	Desmoplastische Trichoepitheliome	1,36806	3,10434	,999	-7,9755	10,7116
	Trichoepitheliome	,14583	2,87406	1,000	-8,5046	8,7963
	Pinkus-Tumoren	-5,26042	2,48901	,353	-12,7519	2,2311
	Trichoblastome	-,83750	2,40461	1,000	-8,0750	6,4000
	Solides Basaliom	-10,18750(*)	2,25874	,000	-16,9859	-3,3891
	Sklerodermiformes Basaliom	-9,61607(*)	2,54758	,005	-17,2839	-1,9483

3. ERGEBNISSE

Pinkus-Tumoren	Desmoplastische Trichoepitheliome	6,62847	2,75170	,206	-1,6537	14,9106
	Trichoepitheliome	5,40625	2,48901	,320	-2,0852	12,8977
	Trichofollikulome	5,26042	2,48901	,353	-2,2311	12,7519
	Trichoblastome	4,42292	1,92798	,257	-1,3800	10,2258
	Solides Basaliom	-4,92708	1,74265	,080	-10,1722	,3180
	Sklerodermiformes Basaliom	-4,35565	2,10359	,378	-10,6871	1,9758
Trichoblastome	Desmoplastische Trichoepitheliome	2,20556	2,67560	,982	-5,8476	10,2587
	Trichoepitheliome	,98333	2,40461	1,000	-6,2541	8,2208
	Trichofollikulome	,83750	2,40461	1,000	-6,4000	8,0750
	Pinkus-Tumoren	-4,42292	1,92798	,257	-10,2258	1,3800
	Solides Basaliom	-9,35000(*)	1,61982	,000	-14,2254	-4,4746
	Sklerodermiformes Basaliom	-8,77857(*)	2,00302	,001	-14,8073	-2,7498
Solides Basaliom	Desmoplastische Trichoepitheliome	11,55556(*)	2,54531	,000	3,8946	19,2165
	Trichoepitheliome	10,33333(*)	2,25874	,000	3,5349	17,1317
	Trichofollikulome	10,18750(*)	2,25874	,000	3,3891	16,9859
	Pinkus-Tumoren	4,92708	1,74265	,080	-,3180	10,1722
	Trichoblastome	9,35000(*)	1,61982	,000	4,4746	14,2254
	Sklerodermiformes Basaliom	,57143	1,82533	1,000	-4,9225	6,0654
Sklerodermiformes Basaliom	Desmoplastische Trichoepitheliome	10,98413(*)	2,80479	,003	2,5422	19,4261
	Trichoepitheliome	9,76190(*)	2,54758	,004	2,0941	17,4297
	Trichofollikulome	9,61607(*)	2,54758	,005	1,9483	17,2839
	Pinkus-Tumoren	4,35565	2,10359	,378	-1,9758	10,6871
	Trichoblastome	8,77857(*)	2,00302	,001	2,7498	14,8073
	Solides Basaliom	-,57143	1,82533	1,000	-6,0654	4,9225

* Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau .05 signifikant.

Tabelle 7. Bildung homogener Untergruppen**Homogene Untergruppen**

Durchschnittliche Gefäßanzahl

Tukey-HSD

Tumortyp	N	Untergruppe für Alpha = .05.	
		2	1
Desmoplastische Trichoepitheliome	6	13,1111	
Trichoepitheliome	8	14,3333	
Trichofollikulome	8	14,4792	
Trichoblastome	20	15,3167	
Pinkus-Tumoren	16	19,7396	19,7396
Sklerodermiformes Basaliom	14		24,0952
Solides Basaliom	34		24,6667
Signifikanz		,105	,409

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

a Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße = 11,111.

b Die Gruppengrößen sind nicht identisch. Es wird das harmonische Mittel der Gruppengrößen verwendet. Fehlerniveaus des Typs I sind nicht garantiert.

4. DISKUSSION

4.1 Klinische Aspekte

In der vorliegenden Arbeit wurden klinische und histologische Aspekte ausgewählter follikulärer Adnextumoren, die in den Jahren 2000 bis 2008 an der Universitäts-Hautklinik Würzburg diagnostiziert wurden, untersucht und sollen nun diskutiert werden.

Das Alter zum Zeitpunkt der Exzision eines **desmoplastischen Trichoepithelioms** lag hier im Mittel bei 47,2 Jahren. Dieses Ergebnis ähnelt einem von Brownstein et al. angegebenen mittleren Alter von 46 Jahren ebenso wie dem durchschnittlichen Alter von 43,6 Jahren, das die von Dammert et al. untersuchten Patienten aufweisen. Dabei stimmt auch die Altersspanne beinahe überein [17, 28]. Andere Publikationen nennen mit 42,8 Jahren oder 39,8 bzw. 38,0 Jahre ein etwas jüngeres Alter [72, 108]. Auch in verschiedenen Fallstudien werden Patienten in ähnlichem oder jüngeren Alter beschrieben [59, 69, 123]. Wenn man all diese Ergebnisse in Betracht zieht, ist also ein gehäuftes Auftreten im jüngeren Erwachsenenalter anzunehmen.

Die Geschlechterverteilung zeigt mit 83,3% eine deutliche Bevorzugung der Frauen, was in der Literatur mit Angaben von 85%, 83,5% und 70,8% bestätigt wird [17, 72, 108]. Auch die beschriebenen Einzelfälle weisen ein ähnliches Verhältnis von betroffenen Frauen und Männern auf [59, 69, 123].

Bei fünf von sechs Patienten trat der Tumor im Gesicht, vor allem an der Wange, auf. Das Gesicht wird fast ausschließlich als Lokalisation angegeben, wobei die Wange wiederum am häufigsten genannt wird, gefolgt von Stirn und Kinn [17, 59, 69, 72, 108]. Trotz der kleinen Anzahl an Patienten stimmen die vorliegenden Daten also sehr gut mit den Literaturangaben überein und repräsentieren das typische Auftreten des desmoplastischen Trichoepithelioms.

Das **Trichoepitheliom** wurde in vorliegender Arbeit mit einem mittleren Alter von 46,7 Jahren exzidiert, wobei 72,7% der Tumoren bei Frauen aufgetreten waren. Mit acht von elf Tumoren war das Gesicht und hier vor allem die Nase die bevorzugte Lokalisation.

Es wurde allerdings nicht nach solitären und multiplen Tumoren unterschieden, so dass die Aussagen zu Alter, Geschlecht und Lokalisation nur bedingt verwertbar sind. Die multiplen Trichoepitheliome, die autosomal-dominant vererbt werden, treten vermehrt bei Frauen und aufgrund der genetischen Veranlagung auch schon in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter auf. Am häufigsten finden sich die Tumoren im Bereich der Nase [50, 56, 61]. Die solitären Trichoepitheliome finden sich ebenfalls meist an Nase, Lippe und Wange [56, 85, 113]. Einige Autoren beschreiben aber auch ungewöhnliche Lokalisationen wie Extremitäten, Kopfhaut oder Vulva [46, 55, 68, 92]. Die Altersangaben der Fallstudien reichen von 27 Jahre über 38, 52 bis 56 Jahre [55, 85, 92, 113]. Ein weiterer Autor gibt ein mittleres Alter von 44 Jahren an [68]. Während bei multiplen Trichoepitheliomen die Frauen besonders betroffen sind, lässt sich bei den solitären Trichoepitheliomen keine Bevorzugung eines Geschlechtes erkennen [55, 56, 68, 85, 92, 113]. Das in dieser Arbeit ermittelte Alter liegt – nach Betrachtung der Literatur – etwas höher als häufig angegeben wird. Der hohe Frauenanteil könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich möglicherweise eher um multiple Tumoren handelt.

Die Entfernung des **Trichofollikuloms** erfolgte bei den in die Untersuchung einbezogenen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 56,4 Jahren. Die Altersspanne von 23 bis 86 Jahre war relativ weit. Dieses Bild bestätigt sich in der Literatur nicht unbedingt: Gray et al. beschreiben 32 Patienten im Alter von 18 bis 49 Jahren, was allerdings dadurch relativiert wird, dass die Angaben durchweg vom Pathologischen Institut des US-amerikanischen Militärs in Washington, D.C. stammen [39]. Weitere Fälle beschreiben Pinkus et al. bei einem 14-jährigen Mädchen und einem 42-jährigen Mann und Lee et al. bei einer 64-jährigen Frau [64, 89]. In der jüngeren Vergangenheit wurden vor allem besondere Fälle publiziert, wobei die Patienten zwischen 17 und 54 Jahren alt waren [13, 66, 73, 76, 86].

Die Mehrzahl der Betroffenen (87,5%) war weiblichen Geschlechts. Das steht im Widerspruch zur Feststellung von Gray et al., nur 16% seien Frauen. Hier muss allerdings wiederum auf die Herkunft des Materials verwiesen werden, die den hohen Männeranteil durchaus erklären könnte. Die weiteren bereits erwähnten Fälle zeigen eine Ausgewogenheit der Geschlechter [13, 64, 66, 73, 76, 86, 89].

4. DISKUSSION

Die in dieser Arbeit untersuchten Tumoren entstanden zu 25% am Kapillitium und zu 75% im Gesicht. Zum selben Ergebnis kommen beinahe alle genannten Autoren. Gray et al. fanden 81% der Tumoren im Gesicht, 15% an der Kopfhaut und 3% am Hals, Pinkus et al. einen an der Kopfhaut und einen an der Wange [39, 89]. Die weiteren Fälle wurden an Augenlid, Oberlippe, Stirn, Wange und Nase beschrieben [13, 64, 66, 73, 76]. Eine Ausnahme bilden drei an der Vulva lokalisierte Fälle [86].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Trichofollikulom in beinahe jedem Alter auftreten kann, meistens im Gesicht zu finden ist und wahrscheinlich beide Geschlechter gleich häufig betrifft. Das Geschlechterverhältnis in vorliegender Arbeit wird als zufällig gewertet.

Das **Trichoblastom** wurde den Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren exzidiert. Die Altersspanne zwischen dem jüngsten und ältesten Patienten ist mit 70 Jahren sehr groß. Headington beschrieb 1970 drei Patienten mit 25, 31 und 51 Jahren und Imai et al. berichteten 1982 über einen 73-jährigen [43, 48]. In den letzten Jahren publizierte Fälle liegen mit Altersangaben zwischen 31 und 67 Jahren in einem vergleichbaren Bereich [30, 52, 71, 109, 112, 122]. Somit lässt sich nur sagen, dass das Trichoblastom in jedem Lebensalter, ausgenommen bei Kindern, auftritt, wie auch bereits Schirren et al. folgerten [96].

Von den Patienten der vorliegenden Arbeit waren 75% Männer und 25% Frauen. Wenn man alle oben genannten Fälle zusammennimmt, ergibt sich in der Literatur ebenfalls ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts [30, 43, 48, 52, 71, 109, 112, 122]. Es herrscht hier aber keine Einigkeit in den Aussagen, so dass man davon ausgehen kann, dass das Trichoblastom wahrscheinlich keine Geschlechtspräferenz hat.

Zwei Drittel der Tumoren waren am Kopf lokalisiert, ein Drittel an Rumpf und Extremitäten. Dieses Ergebnis lässt sich auch in der Literatur nachvollziehen: Viele Autoren beschreiben Tumoren an Nase, Stirn, Kinn und Kopfhaut [30, 48, 71, 109, 112, 122]. Es werden aber auch Fälle an der unteren Extremität, sowie an Gesäß und Leiste genannt [30, 43]. Insofern wird klar, dass das Trichoblastom zwar am häufigsten am Kopf zu finden ist, es aber durchaus auch eine andere Stelle des Körpers betreffen kann.

Die Exzision des **Pinkus-Tumors** erfolgte bei den Patienten der vorliegenden Arbeit mit einem mittleren Alter von 60,6 Jahren, wobei der jüngste Patient 32 Jahre, der älteste 80 Jahre alt war. Die ersten Tumoren dieser Art wurden von Pinkus 1953 in vier Fällen beschrieben. Nur bei drei der vier Patienten war das Alter bekannt: 51, 55 und 67 Jahre [88]. Die größte Studie zum Pinkus-Tumor wurde 2005 von Bowen und LeBoit mit den Daten von 114 Patienten veröffentlicht [16]. Hier zeigt die Altersverteilung einen Gipfel bei 51 bis 60 Jahren mit 24% der Patienten, die anderen Dekaden sind aber auch mit einer Häufigkeit von bis zu 18% vertreten. In verschiedenen Fallstudien werden Patienten im Alter von 38, 68 und 88 Jahren beschrieben [24, 105, 106]. Es lässt sich also die Vermutung aufstellen, dass der Tumor im mittleren und höheren Erwachsenenalter auftritt und Jüngere kaum betrifft.

Die Geschlechterverteilung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten zeigt eine deutliche Bevorzugung der Frauen mit 70,6%. Auch unter den bereits erwähnten drei Einzelfällen waren zwei Frauen [24, 105, 106]. Pinkus beschreibt hingegen ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis [88]. Dieses Ergebnis wird durch Bowen und LeBoit bestätigt, deren Patienten zu 54% weiblichen Geschlechts waren [16]. Möglicherweise kommt der Pinkus-Tumor also häufiger bei Frauen vor. Ob die Bevorzugung allerdings so deutlich ist wie in vorliegender Arbeit, ist in Frage zu stellen.

Die favorisierten Lokalisationen sind der Rumpf (76,5%) und die Extremitäten (23,5%). Kein einziger Tumor war im Kopfbereich aufgetreten. Für diese Daten findet man in der Literatur eine breite Bestätigung. In den von Pinkus geschilderten Fällen waren die Tumoren am Rücken, am Rumpf und in der Leiste aufgefallen [88]. Bowen und LeBoit beschreiben 71% der Tumoren am Rumpf, 18% an den Extremitäten und 10% an Kopf und Hals [16]. Die Fallstudien nennen Bauch, Oberschenkel und die suprapubische Region [24, 105, 106]. Insgesamt wird die Mehrzahl der Tumoren folglich an Rumpf und Extremitäten zu finden sein, während der Kopfbereich selten betroffen ist.

Die Patienten mit einem soliden **Basalzellkarzinom** waren bei der Entfernung des Tumors durchschnittlich 75,1 Jahre alt, die Patienten mit sklerodermiformem Basalzellkarzinom ein Jahr älter, also 76,1 Jahre. Die Altersspanne reicht bei beiden vom mittleren bis ins hohe Alter. In der Literatur findet man in einer Studie mit 1090

4. DISKUSSION

Patienten mit Basalzellkarzinom ein mittleres Alter von 62 Jahren [93]. Scrivener et al. geben nach Untersuchung von über 10000 Patienten für das solide Basalzellkarzinom 66,3 Jahre als Durchschnittsalter an, für das sklerodermiforme Basalzellkarzinom 65,8 Jahre [98]. Im gleichen Bereich liegen die Ergebnisse von Bastiaens et al. mit 65,5 Jahren für das solide und 66,8 Jahren für das sklerodermiforme Basalzellkarzinom [9]. Etwas höhere Werte nennen Betti et al., die das häufigste Auftreten des soliden Basalzellkarzinoms in der siebten Dekade und des sklerodermiformen in der achten Dekade sehen [11]. Auf der anderen Seite führen Salasche et al. für das sklerodermiforme Basalzellkarzinom mit 57,5 Jahren auch einen niedrigeren Durchschnittswert an [94]. In der Zusammenschau lässt sich sagen, dass das durchschnittliche Alter in der vorliegenden Arbeit etwas höher liegt als in der erwähnten Literatur. Dennoch zeigt sich deutlich, dass in erster Linie ältere Menschen vom Basalzellkarzinom betroffen sind.

Was die Geschlechterverteilung angeht, zeigen die erhobenen Daten beim soliden Basalzellkarzinom eine Bevorzugung der Männer mit 57,1%, beim sklerodermiformen sogar mit 73,3%. Hierzu findet man von Roenigk et al. bei Einbeziehung aller Basalzellkarzinome die Angabe, 61% der Patienten seien männlich [93]. Andere kommen zu dem Ergebnis, dass beim soliden Basalzellkarzinom der Anteil der Männer, beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom hingegen der Anteil der Frauen überwiegt [9, 98]. Letzteres widerspricht wiederum der Angabe von Salasche et al., etwas mehr als die Hälfte der Patienten mit sklerodermiformem Basalzellkarzinom seien Männer [94]. Insofern kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass wahrscheinlich die Zahl der männlichen Betroffenen höher liegt.

Die häufigste Lokalisation des Basalzellkarzinoms ist in vorliegender Arbeit die Nase. Das solide Basalzellkarzinom befindet sich zu 22,9% dort, das sklerodermiforme sogar zu einem Drittel. Des Weiteren ist der gesamte Gesichtsbereich sowohl beim soliden (65,7%) als auch beim sklerodermiformen (86,7%) Basalzallkarzinom am häufigsten betroffen. Diese Daten werden in der Literatur bestätigt. Roenigk et al. sehen 25% aller Basalzellkarzinome an der Nase, 29% im restlichen Gesichtsbereich [93]. Scrivener et al. beschreiben 25,5% der soliden Tumoren an der Nase und 89,6% im gesamten Bereich des Kopfes, bei den sklerodermiformen Tumoren liegen die parallelen Zahlen mit 30,6% und 94,8% etwas höher [98]. Salasche et al. geben sogar an, dass beinahe die

Hälfte der sklerodermiformen Basalzellkarzinome an der Nase lokalisiert waren, wobei hier eine weitaus geringere Patientenzahl als bei Scrivener et al. untersucht wurde [94, 98]. Zusammenfassend lässt sich eine eindeutige Präferenz der Nase und darüber hinaus des Gesichts als Lokalisation beider Tumoren erkennen, die beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom deutlicher ist.

4.2 Immunhistologische Unterscheidungsmerkmale der follikulären Adnextumoren

Die trichogenen Tumoren ähneln sich in ihren histologischen Eigenschaften doch soweit, dass eine Unterscheidung manchmal schwierig wird, zumal wenn bei Biopsien nur ein kleiner Ausschnitt des Tumors beurteilt werden kann. Um hier mehr Klarheit zu schaffen, wurden mehrere Studien veröffentlicht, die die Färbungsmuster verschiedener immunhistologischer Marker in diesen Tumoren untersuchen [1, 5, 8, 10, 16, 21, 22, 25, 26, 27, 40, 41, 42, 49, 51, 53, 54, 57, 58, 60, 70, 74, 77, 80, 84, 87, 90, 95, 97, 101, 102, 107, 118, 120, 121]. Im Folgenden sollen einige dieser Marker und ihr diagnostischer Nutzen dargestellt werden.

Der Androgenrezeptor gehört zu den nukleären Rezeptoren. Er bindet androgene Steroidhormone, wirkt als Transkriptionsfaktor und wird in verschiedenen Zellen der Haut exprimiert. Hier sind vor allem die Sebozyten der Talgdrüsen und die dermale Haarpapille zu nennen, außerdem apokrine und ekkrine Schweißdrüsen und Keratinozyten der Talgdrüsenausführungsgänge, des Follikelkanals und der interfollikulären Epidermis [22]. Shikata et al. untersuchten die Expression des Androgenrezeptors in Tumoren der Schweißdrüsen und der Haarfollikel, darunter auch zwei Trichoepitheliome und ein Trichofollikulom. Diese zeigten keine positive Reaktion. Daraus schlossen die Autoren, dass Haarfollikeltumoren wie die Haarfollikel selbst keine Androgenrezeptoren exprimieren [101]. Eine weitere Studie ergab, dass 60% der 35 eingeschlossenen Basalzellkarzinome zumindest fokal positiv für Androgenrezeptoren waren, wobei das Gesamtergebnis zeigte, dass der Rezeptor vor allem ein Merkmal der Talgdrüsendifferenzierung ist [10]. Izikson et al. verglichen Basalzellkarzinome mit Trichoepitheliomen und Trichoblastomen. Hier konnte sogar in

4. DISKUSSION

78% der Basalzellkarzinome eine fokale Expression des Androgenrezeptors gefunden werden, während die anderen Tumoren alle negativ waren. Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass als Diagnosekriterium nur eine positive Reaktion wertvoll ist, die sehr wahrscheinlich für ein Basalzellkarzinom spricht, während eine negative Reaktion dieses nicht ausschließt [49]. Katona et al. erbrachten mit ihrer Arbeit einen interessanten Hinweis: Nur 17% der Trichoepitheliome und keines der Trichoblastome waren positiv für den Androgenrezeptor, während dies bei 73% der Basalzellkarzinome und sogar bei 77% der Pinkus-Tumoren der Fall war [54]. In einer weiteren Studie legten Katona et al. dar, dass desmoplastische Trichoepitheliome zu 13% und sklerodermiforme Basalzellkarzinome zu 65% eine Expression des Androgenrezeptors aufwiesen [53]. Costache et al., die ebenfalls desmoplastische Trichoepitheliome und sklerodermiforme Basalzellkarzinome untersucht hatten, sahen keine Reaktion in den ersteren, während die Basalzellkarzinome durchwegs positiv waren [27]. Wenn man all diese Ergebnisse zusammen nimmt, kommt man zu dem Schluss, dass drei Viertel der Basalzellkarzinome den Androgenrezeptor exprimieren, während die benignen trichogenen Tumoren in den meisten Fällen negativ sind. Außerdem zeigt der Pinkus-Tumor das gleiche Verhalten bei der Färbung wie die Basalzellkarzinome, womit in dieser Hinsicht eine Verwandtschaft durchaus denkbar ist.

Das CD10-Antigen, auch bekannt als *common acute lymphoblastic leukemia antigen* (CALLA) oder Neutrale Endopeptidase ist eine Metalloprotease, die in einer Reihe von Zellen vorhanden ist, in der Haut vor allem in periadnexalen mesenchymalen Zellen [51]. Yada et al. befassten sich mit der Expression von CD10 in Basalzellkarzinomen, Trichoblastomen, Trichofollikulomen und weiteren Tumoren. In Basalzellkarzinomen waren die Tumorzellen zu 86% positiv, in Trichoblastomen zu 80%, während sie in Trichofollikulomen negativ waren. Aus diesen Hinweisen folgerten die Autoren, dass das Basalzellkarzinom den gleichen follikulären Ursprung haben könnte wie das Trichoblastom [120]. Des Weiteren untersuchten Pham et al. Trichoepitheliome und Basalzellkarzinome darauf, welches Färbungsmuster sie für CD10 zeigten. In 92% der Fälle war das Stroma um die Trichoepitheliome positiv, während 87% der Basalzellkarzinome positive Tumorzellen aufwiesen. Daraus schlossen sie, dass eine positive Reaktion im peritumoralen Gewebe für die Diagnose Trichoepitheliom und

eine positive Reaktion der Tumorzellen für das Basalzellkarzinom spricht [87]. Costache et al. konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Sie fanden nur teilweise die positive Reaktion im Stroma von desmoplastischen Trichoepitheliomen, ebenso wie auch nur ein Teil der Basalzellkarzinome CD10-positive Tumorzellen besaß. Einige Basalzellkarzinome waren sogar durch eine alleinige positive Stromareaktion gekennzeichnet. Die Autoren leiteten daraus ab, dass CD10-positive Tumorzellen die Diagnose Basalzellkarzinom rechtfertigen, während die Reaktion des umgebenden Gewebes keine Rückschlüsse zulässt [27]. Zuletzt erkannten Córdoba et al. folgendes Muster: Auf der einen Seite zeigen Trichoblastome positives Stroma und negative Tumorzellen, auf der anderen Seite Basalzellkarzinome positive Tumorzellen und negatives Stroma. Tumoren, bei denen beide Merkmale positiv waren, wurden als Basalzellkarzinome mit follikulärer Differenzierung eingestuft [26]. Es scheint also so zu sein, dass bei Basalzellkarzinomen häufig CD10-positive Tumorzellen gefunden werden, während das Trichoepitheliom eher im umgebenden Gewebe positiv ist. Zum Trichoblastom existieren widersprüchliche Daten, während das Trichofollikulom, das desmoplastische Trichoepitheliom und der Pinkus-Tumor kaum untersucht wurden. Zur sicheren Unterscheidung der einzelnen Tumoren kann CD10 wohl nicht herangezogen werden.

Das CD34-Antigen ist in erster Linie ein Oberflächenprotein der hämatopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark. In der Haut findet es sich auf Zellen des Endothels, auf interstitiellen dendritischen Zellen und auf spindelförmigen, perifollikulären Zellen im Bereich des Wulstes, der epitheliale Stammzellen enthält [80]. Kirchmann et al. untersuchten Trichoepitheliome und Basalzellkarzinome auf das Expressionsmuster von CD34 und konnten fokale positive spindelförmige Zellen um die Tumorzellen der Trichoepitheliome detektieren, während dies bei keinem Basalzellkarzinom der Fall war [57]. Die eben genannten Autoren verglichen auf diese Weise auch zehn desmoplastische Trichoepitheliome mit zehn sklerodermiformen Basalzellkarzinomen. Sie fanden bei den ersten in 80% eine positive Reaktion, bei den zweiten nur in 30% mit wenigen positiven Zellen [58]. Swanson et al. versuchten diese Ergebnisse zu reproduzieren und konnten bei 18 von 29 Trichoepitheliomen, aber nur bei zwei von sieben desmoplastischen Trichoepitheliomen peritumoral CD34-positive Zellen finden.

4. DISKUSSION

Die Basalzellkarzinome waren bis auf eines negativ [107]. Das Ergebnis von Basarab et al. wich sogar noch weiter ab: Zwar gab es bei nur 7% der Basalzellkarzinome angefärbte spindelförmige Zellen, aber auch nur 20% der Trichoepitheliome waren dadurch gekennzeichnet [8]. McNiff et al. befassten sich mit der CD34-Expression in Trichoblastomen und Basalzellkarzinomen. Vier der zehn Trichoblastome zeigten genau wie drei der zehn Basalzellkarzinome eine positive Reaktion im Gewebe um den Tumor [70]. Poniecka et al. beschrieben bei 40% der Trichoepitheliome und bei 10% der Basalzellkarzinome positive spindelförmige Zellen und kamen zu dem Schluss, dass dieser Marker doch nicht so großen diagnostischen Nutzen zeigt wie erhofft [90]. Naeyaert et al. berichteten über ein peritumoral positives Trichoepitheliom und einen Pinkus-Tumor und zwei Basalzellkarzinome, die negative Reaktionen aufwiesen [77]. Hier könnte man wieder eine Ähnlichkeit zwischen Pinkus-Tumor und Basalzellkarzinom erkennen. Die beschriebenen Ergebnisse stimmen insofern überein, dass bei Trichoepitheliomen meist positive peritumorale Zellen vorhanden sind, bei Basalzellkarzinomen eher nicht. Alles in allem konnte aber die Aussage von Kirchmann et al. nicht bestätigt werden [57]. Das CD34-Antigen ermöglicht wohl kaum eine sichere Unterscheidung von Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen.

Ein weiterer immunhistologischer Marker, Bcl-2, spielt als Protoonkogen eine Rolle bei der Regulation des programmierten Zelltods. Das Protein ist in der Haut in Keratinozyten der äußeren Wurzelscheide und in den mesenchymalen Zellen der Haarpapille lokalisiert, ferner auch in Zellen der Schweißdrüsen, in Melanozyten und Lymphozyten [8]. Smoller et al. beschrieben, dass ein Antikörper gegen bcl-2 Basalzellkarzinome diffus und Trichoepitheliome an der Peripherie der Tumorzellnester anfärbte [102]. Nicht ganz so eindeutige Ergebnisse erhielten Swanson et al.: Von 27 Trichoepitheliomen zeigten 19 eine periphere Betonung, von sieben desmoplastischen Trichoepitheliomen fünf und von 28 Basalzellkarzinomen nur zwei, der Rest war diffus positiv [107]. Die beiden verschiedenen Verteilungsmuster konnten Basarab et al. zwar auch beobachten, sie erkannten aber keine Regelmäßigkeit darin, welches Muster welchem der beiden Tumoren zuzuordnen war [8]. Poniecka et al. dagegen bestätigten die These von Smoller et al. in ihrer Studie mit 20 Basalzellkarzinomen, wovon 19 diffus positiv waren, und zehn Trichoepitheliomen, die alle peripher positiv waren [90].

Abdelsayed et al. fanden wiederum in jeweils 20 Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen ein sehr ähnliches Muster der Expression von bcl-2 [1]. Costache et al. sahen bcl-2 als ungeeigneten Marker, da sie sowohl bei desmoplastischen Trichoepitheliomen als auch bei Basalzellkarzinomen die gleichen positiven Reaktionen beobachteten [27]. Des Weiteren beschrieben Córdoba et al. eine diffuse Expression von bcl-2 in Basalzellkarzinomen und nur eine sehr geringe Expression in Trichoblastomen, die in den vorhergehenden Untersuchungen nicht berücksichtigt worden waren [26]. Eine Arbeit von Naeyaert et al. untersuchte ein Trichoepitheliom, einen Pinkus-Tumor und zwei Basalzellkarzinome. Während das Trichoepitheliom lediglich in wenigen basalen Zellen eine Reaktion zeigte, waren der Pinkus-Tumor und die beiden Basalzellkarzinome diffus positiv [77]. Das kann wiederum als Hinweis auf die Möglichkeit, den Pinkus-Tumor als Basalzellkarzinom einzuordnen, gewertet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bcl-2 unter bestimmten Voraussetzungen geeignet ist, Trichoepitheliome und Basalzellkarzinome zu unterscheiden. Die weiteren trichogenen Tumoren sind kaum untersucht. Allerdings scheint eine Standardisierung und Reproduktion der Ergebnisse schwierig zu sein, was gegen bcl-2 als diagnostischen Marker spricht.

Die Zytokeratinfilamente bilden in Epithelzellen ein passives Stützgerüst, wobei sich die „harten“ Zytokeratinfilamente, zusätzlich zu den „weichen“, in den Epithelzellen finden, die für die Bildung von Hautanhangsgebilden wie Haare und Nägel zuständig sind. Die verschiedenen Zellen sind also durch eine unterschiedliche Kombination von Zytokeratinen charakterisiert: CK1 und CK10 finden sich suprabasalen Zellen, CK13 in nicht verhornendem mehrschichtigem Plattenepithel, CK5 und CK14 in der Basalschicht der Epidermis und in der äußeren Wurzelscheide, CK15 in Stammzellen im Wulst des Haarfollikels, CK17 in der äußeren Wurzelscheide und in Talgdrüsen, CK6hf und CK19 in der äußeren Wurzelscheide, CK6 und CK16 in proliferierenden Keratinozyten und CK8 und CK18 in Basalzellen [60]. Schirren et al. verglichen Trichoblastome und solide Basalzellkarzinome hinsichtlich ihrer Zytokeratinexpression, wobei die beiden Tumoren vor allem positiv für CK 5/6, 14, 17 und 19 waren. Diese Ergebnisse lassen den Schluss auf einen gemeinsamen Entwicklungsweg mit follikulärem Ursprung zu [95]. In der Arbeit von Ohnishi et al. wurden

Trichoepitheliom, desmoplastisches Trichoepitheliom und Trichoblastom untersucht. Die Autoren folgerten aus der Expression der Zytokeratine, dass die Tumoren alle eine der äußeren Wurzelscheide ähnliche Differenzierung aufwiesen und favorisierten wie Ackerman die Zusammenfassung der trichogenen Tumoren zu einer Entität [84]. Bei Yamamoto et al. zeigten die Basalzellkarzinome die gleichen Zytokeratine wie Zellen der äußeren Wurzelscheide, während die Trichoepitheliome das Expressionsmuster von Zellen am Übergang der äußeren Wurzelscheide zum Infundibulum hatten. Sie enthielten allerdings kein CK7, das in den Tumorzellen der Basalzellkarzinome durchaus vorhanden war [121]. Diesen Ansatzpunkt konnten Poniecka et al. nicht bestätigen. Alle zehn untersuchten Trichoepitheliome waren fokal positiv für CK7, bei den Basalzellkarzinomen lediglich 25%. Nach Ansicht der Autoren ließe sich folglich Negativität für CK7 als Diagnosekriterium für das Basalzellkarzinom in Betracht ziehen [90]. Neben CK7 könnte nach einer Studie von Choi et al. auch CK15 bei der Differentialdiagnose von Trichoepitheliom und Basalzellkarzinom hilfreich sein, da es periphere oder zentrale Anfärbung zeigte [21]. Kurzen et al. legten eine Analyse der Zytokeratine in Trichoblastomen und Basalzellkarzinomen vor, in der sie zu dem Schluss kamen, dass beide Tumoren vor allem CK14, 17 und 6hf wie in der äußeren Wurzelscheide exprimieren [60]. Alessi et al. untersuchten Basalzellkarzinome, worunter sie auch Pinkus-Tumoren fassten, und folgerten, dass die Tumorzellen wie die Zellen der äußeren Wurzelscheide und der Talg- und apokrinen Schweißdrüsen differenziert sind [5]. Die Expression der Zytokeratine lässt vor allem den Schluss auf einen gemeinsamen Entwicklungsweg der trichogenen Tumoren zu und eignet sich folgerichtig kaum als diagnostisches Mittel.

Das Zytokeratin 20 wurde als spezifischer Marker für Merkel-Zellen in der Haut etabliert. Die Merkel-Zellen sind Mechanorezeptoren und finden sich in der Basalschicht der Epidermis und in der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel [74]. Hartschuh und Schulz untersuchten desmoplastische Trichoepitheliome und sklerodermiforme Basalzellkarzinome, wobei alle Trichoepitheliome Merkel-Zellen enthielten, während dies bei keinem der Basalzellkarzinome der Fall war [42]. Diese Verteilung der Merkel-Zellen in den beiden Tumoren konnten sowohl Katona et al. als auch Costache et al. bestätigen [27, 53]. Eine Studie von Schulz und Hartschuh mit 205

Basalzellkarzinomen und 36 Trichoblastomen, worunter auch 14 Trichoepitheliome subsumiert wurden, ergab, dass Merkel-Zellen in 8% der Basalzellkarzinome vereinzelt vorhanden waren, während 42% der Trichoblastome Merkel-Zellen enthielten. Die negativen Fälle unter den Trichoblastomen sind zu einem Teil den Trichoepitheliomen zuzurechnen [97]. Collina et al. legten ähnliche Ergebnisse vor: In den vier untersuchten Trichoblastomen wurden 2-20% der Tumorzellen als Merkel-Zellen identifiziert, während alle sechs Basalzellkarzinome negativ waren [25]. McNiff et al. konnten ebenfalls in 70% der Trichoblastome und in keinem Basalzellkarzinom Merkel-Zellen detektieren [70]. Wiedemeyer und Hartschuh betonten die Bedeutung der Unterscheidung zwischen Trichoblastomen und Basalzellkarzinomen anhand der Merkel-Zellen. Bei multiplen Tumoren unklarer Genese könnte so eine belastende Überbehandlung vermieden werden [118]. Trichofollikulome enthalten nach Untersuchungen von Hartschuh und Schulz ebenfalls Merkel-Zellen [40]. Die eben genannten Autoren legten auch dar, dass die Pinkus-Tumoren wie das Trichoblastom zu den benignen trichogenen Tumoren zu rechnen seien, da alle Merkel-Zellen aufwiesen [41]. Bowen und LeBoit bestätigten die Anwesenheit von Merkel-Zellen in Pinkus-Tumoren und zeigten zugleich noch den Unterschied zu den Basalzellkarzinomen, die negativ waren [16]. Auch Katona et al. fanden in 85% der Pinkus-Tumoren und 73% der Trichoepitheliome und Trichoblastome Merkel-Zellen, aber nur in 27% der Basalzellkarzinome [54]. In dieser Hinsicht zeigen die Pinkus-Tumore eine Verwandtschaft zu den benignen trichogenen Tumoren. Wenn man alle Studien in Betracht zieht, sprechen Merkel-Zellen in einem Tumor für seine benignen Eigenschaften. Ein Basalzellkarzinom hingegen enthält selten Merkel-Zellen.

Von den beschriebenen Markern haben der Androgenrezeptor und die Merkel-Zellen den größten diagnostischen Stellenwert. Negativität für Merkel-Zellen und Positivität für Androgenrezeptoren sprechen für das Basalzellkarzinom, die entgegengesetzten Verhältnisse deuten in Richtung der benignen trichogenen Tumoren [27, 53]. In der Zusammenschau der immunhistologischen Charakterisierungsmöglichkeiten lässt sich die Frage nach der Dignität des Pinkus-Tumors nicht beantworten. Betrachtet man die Expression der Androgenrezeptoren, scheinen sie den Basalzellkarzinomen näher zu stehen. Hinsichtlich der Merkel-Zellen teilen die Pinkus-Tumoren jedoch die

Eigenschaften der benignen Tumoren. An diesem Punkt kann man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass der Pinkus-Tumor zunächst gutartiger Natur ist, er aber eine große Tendenz hat, maligne zu entarten. Die benignen follikulären Adnextumoren stehen hinsichtlich einzelner immunhistologischer Merkmale sehr nahe beieinander. Dies spricht für die Zusammenfassung zu einer großen Gruppe, die das Gegenstück zu den Basalzellkarzinomen bildet.

4.3 Gefäßdichte als differenzialdiagnostischer Marker

Nachdem nun die klinischen Aspekte und möglichen Unterscheidungsmerkmale ausführlich erläutert wurden, sollen im Folgenden die eigenen immunhistologischen Untersuchungen zur Analyse der Gefäßdichte diskutiert werden. Diese wurden mithilfe eines Antikörpers gegen das Antigen CD31 durchgeführt, da er als sensitivster und spezifischster Endothelmarker gilt [56].

Wie im Kapitel „Ergebnisse“ beschrieben ist die Gefäßdichte im Gewebe, das sich in direkter Umgebung zum Tumor befindet, eindeutig am höchsten, während sie im Tumor selbst sehr niedrig ist. Die Werte, die in gesundem Gewebe gewonnen wurden, liegen dazwischen. Dieses Ergebnis spiegelt die Wachstums- und Versorgungsverhältnisse im Tumor und im gesunden Gewebe wider: Die Tumorzellen benötigen eine übermäßig gute Gefäßversorgung, um ihre hohe Proliferationsrate aufrechtzuerhalten, während normale Zellen der Haut über die oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus ausreichend versorgt werden. Ohne bessere Gefäßversorgung könnte ein Tumor zudem kaum eine Größe über 1-2 mm³ erreichen [38]. Newell et al. fanden einen signifikanten Unterschied zwischen der Gefäßdichte in Basalzellkarzinomen und gesunder Haut als Kontrolle [78]. Ebenso konnten Chin et al. zeigen, dass im peritumoralen Stroma von Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen eindeutig mehr Gefäße zu zählen waren als in den Kontrollen [20]. Weninger et al. beschrieben einen Unterschied zwischen der Gefäßdichte direkt am Rand von Basalzellkarzinomen und der im weiter weg gelegenen Gewebe [117]. Die beiden letzten der genannten Studien zeigten diesen Zusammenhang auch für Plattenepithelkarzinome [20, 117]. Das gesunde Gewebe weist also eine geringere Gefäßzahl auf als das in unmittelbarer Umgebung des Tumors gelegene.

Was die Gefäßdichte im Tumor an sich betrifft, machen nur Chin et al. eine konkrete, mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbare Aussage. Sie zählten zwar in Plattenepithelkarzinomen Gefäße, jedoch keine in soliden Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen. In sklerodermiformen Basalzellkarzinomen und desmoplastischen Trichoepitheliomen fanden sie zumindest keine Gefäße, die direkten Kontakt zu Tumorzellen hatten [20]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten ebenfalls, dass in den soliden Tumoren wie Trichoblastom und solides Basalzellkarzinom kaum Gefäße gezählt wurden (durchschnittlich 1,7 bzw. 1,5 pro Gesichtsfeld), während jedoch desmoplastisches Trichoepitheliom und sklerodermiformes Basalzellkarzinom, die ein ganz anderes Wachstumsmuster haben, deutlich höhere Werte aufwiesen (durchschnittlich 7,3 bzw. 5,5 pro Gesichtsfeld). Die Differenz zwischen diesen Ergebnissen und denen von Chin et al. bezüglich der Gefäßdichte im Tumor könnte dadurch erklärt werden, dass ein invasiveres Wachstum die Zählung erschwert beziehungsweise die Untersucherabhängigkeit stärker betont, da der Tumor nicht so klar begrenzt ist wie bei einem soliden Wachstum. Auf der anderen Seite ist es offensichtlich, dass Tumorzellen, die in schmalen Strängen angeordnet sind, wie es zum Beispiel beim desmoplastischen Trichoepitheliom der Fall ist [17, 28], mit höherer Wahrscheinlichkeit in Kontakt mit Gefäßen kommen als Tumorzellen, die wie in soliden Tumoren in großen Nestern angeordnet sind.

Hinsichtlich der Gefäßdichte des peritumoralen Gewebes unterscheiden sich die hier untersuchten Tumorentitäten am stärksten. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen soliden und sklerodermiformen Basalzellkarzinomen auf der einen Seite und desmoplastischen Trichoepitheliomen, Trichoepitheliomen, Trichofollikulomen und Trichoblastomen auf der anderen Seite gezeigt werden. Die Pinkus-Tumoren können beiden Gruppen zugeordnet werden und nehmen somit eine Mittelposition ein. Weninger et al. beschrieben hierzu passend keine signifikante Differenz zwischen solidem und sklerodermiformem Basalzellkarzinom [117]. In der gleichen Konstellation konnten auch Chin et al. keinen Unterschied finden. Sie stellten darüber hinaus aber dar, dass auch die Werte der Basalzellkarzinome und Trichoepitheliome kaum voneinander zu trennen waren [20]. Da der Kernpunkt ihrer Studie der Vergleich von Plattenepithelkarzinom mit weiteren Tumoren wie Basalzellkarzinomen und

4. DISKUSSION

Trichoepitheliomen war, könnte der Grund für das indifferente Ergebnis eine geringere Sorgfalt bei der Auswahl der beiden letztgenannten Tumoren sein. Loggini et al. zählten beim soliden Basalzellkarzinom weniger Gefäße als beim sklerodermiformen, wobei hier zu beachten ist, dass zwar 20 solide, aber nur ein sklerodermiformes Basalzellkarzinom einbezogen wurde, das als Ausreißer gewertet werden könnte [67].

Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich die Hypothese aufstellen, dass mit höherem malignem Potenzial eines Tumors die peritumorale Gefäßdichte ebenfalls ansteigt. Dies wird dadurch gestützt, dass die Basalzellkarzinome, die zu den malignen follikulären Adnextumoren zählen, signifikant mehr Gefäße haben als die anderen einbezogenen benignen Adnextumoren. Die Pinkus-Tumoren, deren Zuordnung auf der einen Seite zu den Trichoblastomen, auf der anderen Seite zu den Basalzellkarzinomen strittig ist, lassen sich auch in Bezug auf die Gefäßdichte nicht eindeutig in die eine oder andere Gruppe eingliedern [3, 16]. Staibano et al. verglichen Basalzellkarzinome, die langsam und lokal verdrängend wuchsen, mit solchen, die ungewöhnlich aggressiv und schnell das umgebende Gewebe infiltrierte. Sie konnten zeigen, dass die Gefäßdichte um die aggressiven Basalzellkarzinome signifikant höher war [103]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Cernea et al.: Basalzellkarzinome, die rezidivierend und invasiv auftraten, waren deutlich besser vaskularisiert als diejenigen, die nicht rezidivierten [19].

Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Aggressivität eines Tumors durchaus mit der Gefäßzahl eng korreliert. Umgekehrt könnte man sagen, die Gefäßdichte bestimmt das Ausmaß der Malignität des Tumors. Die oben bereits genannten Autoren beurteilten diesen Sachverhalt konträr. Newell et al. sahen die vermehrte Angiogenese als Konsequenz des Wachstums dysplastischer Zellen in der Epidermis und nicht als Faktor für invasives Wachstum und Malignität, da sie sowohl beim Basalzellkarzinom als auch bei der aktinischen Keratose ein verändertes Gefäßmuster beobachten konnten [78]. Auch Weninger et al. folgerten aus ihren Beobachtungen, dass die mittlere Gefäßdichte kein guter Vorhersagewert bezüglich des metastatischen Risikos oder der Aggressivität eines Tumors ist. Sie zogen die niedrigeren Werte der Basalzellkarzinome gegenüber Plattenepithelkarzinom und Keratoakanthom als Erklärung für das deutlich langsamere Wachstum dieser heran [117]. Auf der anderen Seite kamen Chin et al. zu der Erkenntnis, dass die Angiogenese durch die Invasivität der Tumoren hervorgerufen

wird und dass bei Tumoren mit metastatischem Potenzial Gefäße im Tumor an sich auftreten. Für diese Fälle leiteten sie eine prognostische Bedeutung der Gefäßdichte im Tumor ab [20]. Loggini et al. identifizierten ebenfalls das Muster der Vaskularisierung als Grundlage für das unterschiedliche Verhalten von Plattenepithel- und Basalzellkarzinom. Darüber hinaus zogen sie die mittlere Gefäßdichte und die VEGF-Expression (s.u.) als Faktoren in Betracht, die wichtig sein könnten für die Beurteilung von Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko [67]. Des Weiteren stellten Staibano et al. fest, dass eine starke Korrelation zwischen der Zahl der Gefäße und der Aggressivität der Basalzellkarzinome besteht, die in der Diagnostik hilfreich sein könnte, um Hochrisikopatienten herauszufiltern [103]. Cernea et al., die bei aggressiven Basalzellkarzinomen eine intensive Gefäßneubildung beobachteten, sahen darin sogar den Ansatzpunkt für eine Therapie mit antiangiogenen Substanzen, mit der es vielleicht möglich wäre, eine lokale Kontrolle des Tumors und eine höhere Überlebensrate zu erreichen [19]. Zusammenfassend kann man das Fazit ziehen, dass die Gefäßdichte vor allem in Zusammenschau mit anderen Merkmalen als Prognosefaktor herangezogen werden kann und eine wichtige Rolle für das Wachstum und das Verhalten eines Tumors spielt.

Folkman postulierte bereits 1971, dass das Wachstum eines Tumors von der Angiogenese abhängig ist [36]. Seitdem wurden viele Faktoren entdeckt, die das Wachstum von Gefäßen stimulieren [111]. Einer der wichtigsten Faktoren für die Angiogenese ist Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [31]. Aoki et al. untersuchten sowohl die Gefäßdichte in soliden Basalzellkarzinomen als auch die Expression von VEGF und kamen zu dem Ergebnis, dass hier eine Korrelation besteht: je stärker die VEGF-Expression, desto höher auch die Gefäßdichte [6]. Folglich lassen sich auch Ergebnisse, die auf der Basis der VEGF-Expression gewonnen wurden, mit denen dieser Arbeit, zumindest relativ gesehen, vergleichen. Loggini et al. fanden auch einen engen Zusammenhang zwischen VEGF und Gefäßdichte und kamen darüber hinaus zu dem Schluss, dass die beiden genannten Merkmale in Basalzellkarzinomen geringer ausgeprägt sind als bei Plattenepithelkarzinomen [67]. Dies unterstützt wiederum die These, dass ein aggressiverer Tumor, wie hier das Plattenepithelkarzinom, besser mit Gefäßen versorgt ist als ein Tumor, der

4. DISKUSSION

vergleichsweise benigne Züge hat wie das Basalzellkarzinom. Auch Bowden et al. zeigten, dass VEGF in Plattenepithelkarzinomen stärker exprimiert ist als in Basalzellkarzinomen und hier wiederum stärker als in umgebendem gesundem Gewebe. Außerdem beobachteten sie in Basalzellkarzinomen VEGF in epithelialen Zellen und vor allem an invasiv wachsenden Stellen des Tumors [15]. In der Untersuchung von Oh et al., die sowohl VEGF als auch die Gefäßdichte zum Gegenstand hatte, konnte eine signifikant höhere Gefäßdichte und eine über dreifach erhöhte VEGF-Expression in aggressiven Basalzellkarzinomen gegenüber nicht aggressiven Basalzellkarzinomen erfasst werden [83].

Auch für andere solide Tumoren wurde gezeigt, dass die mittlere Gefäßdichte mit der Aggressivität des Tumors und sogar mit der Prognose korreliert. So ist eine hohe Gefäßdichte ein signifikanter prädiktiver Faktor für eine geringere Überlebensrate sowohl beim kolorektalen Karzinom als auch beim Mammakarzinom, wie zwei Meta-Analysen zeigen konnten [29, 110]. Auch beim Magenkarzinom korreliert die Gefäßdichte mit dem T-Stadium und einer geringeren Fünfjahresüberlebensrate [7]. Bei den Karzinomen der Lunge zeigten sich Zusammenhänge zwischen Differenzierung und Vaskularisierung, allerdings nicht so deutlich wie bei den schon genannten Tumoren [104]. Des Weiteren nimmt die Gefäßdichte Einfluss auf die Aggressivität des Prostatakarzinoms, wenn sie hier auch kein unabhängiger Faktor zu sein scheint [32]. Dies alles sind deutliche Hinweise dafür, dass die Gefäßdichte eine große Rolle dabei spielt, ob sich ein Tumor benigne oder maligne verhält.

In diese Zusammenhänge lassen sich auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sehr gut einordnen: Die benignen follikulären Adnextumoren wiesen alle eine geringere Vaskularisierung auf als das Basalzellkarzinom, was als Beweis für ihre Gutartigkeit gesehen werden kann. In der Literatur gibt es zwar einige Artikel, die sich mit dieser Thematik bezüglich des Basalzellkarzinoms, vor allem im Vergleich mit dem Plattenepithelkarzinom, befassen; diese wurden in der obigen Diskussion genannt. Die benignen trichogenen Tumoren wurden in dieser Hinsicht aber noch kaum beachtet.

Nachdem die Einteilung der gutartigen follikulären Adnextumoren durch Ackerman so vereinfacht wurde, dass er sie unter der Bezeichnung „Trichoblastom“ zusammengefasst hat, zeigen auch die Ergebnisse dieser Arbeit vor allem in Bezug auf die peritumorale

Gefäßanzahl keine nennenswerten Unterschiede zwischen diesen Tumoren. Insofern kann in diesem Aspekt die neue Einteilung unterstützt werden. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen „Basalzellkarzinome“ und „benigne trichogene Tumoren“ in vorliegender Arbeit unterstreicht zudem Ackermans Konzept von „trichoblastic carcinoma“ und „trichoblastoma“ als maligne und benigne Gegenstücke [2, 4].

Ein Punkt, der bei der Betrachtung der Ergebnisse allerdings ins Auge fällt, ist, dass sich die Pinkus-Tumoren in Bezug auf die Gefäßdichte zwischen den benignen und malignen Adnextumoren befinden. Die durchschnittliche Gefäßzahl pro Gesichtsfeld im peritumoralen Gewebe beträgt für die Pinkus-Tumoren 19,7. Für Trichoblastome liegt dieser Wert bei 15,3 und für solide bzw. sklerodermiforme Basalzellkarzinome bei 24,7 bzw. 24,1. Das bedeutet, dass die Pinkus-Tumoren hier sehr genau in der Mitte liegen. Nachdem schon der Namensgeber H. Pinkus 1953 den Tumor als „pre-malignant“ bezeichnet hatte [88], argumentierten Bowen und LeBoit in einer Studie mit 114 Fällen für die Zuordnung zum Trichoblastom [16]. Diesem Artikel folgte prompt die Antwort von Ackerman, der die Kriterien gegeben sieht, den Pinkus-Tumor als Variante des Basalzellkarzinoms zu bezeichnen, und erklärt dazu: “a malignant neoplasm composed of trichoblasts (ie, trichoblastic carcinoma)” [3]. Die Ergebnisse vorliegender Arbeit betonen einmal mehr, dass die Pinkus-Tumoren eine Zwischenstellung einnehmen und sich nicht einfach entweder in die Kategorie „Basalzellkarzinom“ oder „Trichoblastom“ einordnen lassen.

Wie auch diese Arbeit gezeigt hat, spiegelt die Angiogenese das Verhalten der Tumoren – aggressiv oder nicht aggressiv – wider und kann als prognostischer Faktor verwendet werden. Darüber hinaus könnte die Gefäßdichte neben anderen Merkmalen in der Diagnostik hilfreich sein. Für die Patienten noch viel wichtiger aber sind die Therapiemöglichkeiten. Für die hier untersuchten Tumoren stehen Operationsverfahren zur Verfügung, mit denen auch die malignen trichogenen Tumoren adäquat behandelt werden können. Daneben spielen Angiogenese-Inhibitoren eine immer größere Rolle in der Behandlung dermatologischer Erkrankungen und erhöhen damit die Chance der Patienten auf eine Heilung [79]. Schon Folkman hatte in seiner Hypothese eine große Chance für die Entwicklung anti-angiogenetischer therapeutischer Prinzipien gesehen: “Meanwhile, continued progress in the development of angiogenesis inhibitors toward

4. DISKUSSION

the goal of future tumor therapy is a fruitful outcome of the concept that tumors are angiogenesis dependent.“ [38] Inwiefern sich dieses Therapiekonzept als wirksam und in der Praxis einsetzbar erweist, wird die Zukunft zeigen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit war in erster Linie die Untersuchung von follikulären Adnextumoren hinsichtlich ihrer Gefäßdichten. Hier sollte beurteilt werden, inwiefern die Zahl der Gefäße eine Bedeutung für Diagnostik, Prognose und Einteilung der trichogenen Tumoren hat. Darüber hinaus sollten die erhobenen klinischen Daten der Patienten verglichen werden und der diagnostische Wert einiger immunhistologischer Unterscheidungsmöglichkeiten besprochen werden.

Aus dem Archiv der Universitäts-Hautklinik Würzburg der Jahre 2000 bis 2008 wurden 112 Präparate entnommen, darunter 35 solide und 15 sklerodermiforme Basalzellkarzinome, 17 Pinkus-Tumoren, 20 Trichoblastome, elf Trichoepitheliome, sechs desmoplastische Trichoepitheliome und acht Trichofollikulome. Es erfolgte eine immunhistochemische Färbung mit dem Antikörper CD31 und eine Zählung der Gefäße bei 200facher Vergrößerung.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit solidem Basalzellkarzinom lag bei 75,1 Jahren, mit sklerodermiformem bei 76,1 Jahren. Die Pinkus-Tumoren wurden mit 60,6 Jahren entfernt, die Trichoblastome mit 57,0, die Trichofollikulome mit 56,4, die Trichoepitheliome mit 46,7 und die desmoplastischen Trichoepitheliome mit 47,2 Jahren. Bei den soliden bzw. sklerodermiformen Basalzellkarzinomen überwog der Männeranteil mit 57,1% bzw. 73,3%, bei den Trichoblastomen sogar mit 75,0%. Bei den Pinkus-Tumoren waren dagegen 70,6% der Patienten weiblichen Geschlechts, bei den Trichofollikulomen 87,5%, bei den Trichoepitheliomen 72,7% und bei den desmoplastischen Trichoepitheliomen 83,3%. Die häufigste Lokalisation der soliden und sklerodermiformen Basalzellkarzinome war mit 65,7% und 86,7% das Gesicht, wie auch bei Trichofollikulomen (75,0%), Trichoepitheliomen (72,7%) und desmoplastischen Trichoepitheliomen (83,3%). Trichoblastome traten zu 65,0% am Kopf und zu 35,0% an Rumpf und Extremitäten auf, wo sich alle Pinkus-Tumoren befanden.

Die durchschnittliche Gefäßdichte für alle Tumoren beträgt peritumoral 19,9, im Tumor 3,1 und im Gesunden 8,8. Die Werte im tumorfreien Gewebe bewegen sich, für die

einzelnen Tumoren aufgeschlüsselt, in einem engen Rahmen zwischen 7,1 und 10,4. Die soliden Baszellkarzinome und die Trichoblastome haben im Tumor selbst durchschnittlich nur 1,5 bzw. 1,7 Gefäße pro Gesichtsfeld, Trichofollikulome 2,8, Pinkus-Tumoren 3,4, Trichoepitheliome 4,5, sklerodermiforme Baszellkarzinome 5,5 und desmoplastische Trichoepitheliome sogar 7,3. Für die Gefäßdichte im peritumoralen Gewebe lässt sich ein signifikanter Unterschied erkennen zwischen den soliden und sklerodermiformen Baszellkarzinomen mit 24,7 bzw. 24,1 auf der einen Seite und den Trichoblastomen (15,3), Trichofollikulomen (14,5), Trichoepitheliomen (14,3) und desmoplastischen Trichoepitheliomen (13,1) auf der anderen Seite. Die Pinkus-Tumoren stehen mit einem Wert von 19,7 zwischen den beiden Gruppen.

Bis auf kleinere Abweichungen stimmen die klinischen Daten mit Angaben in der Literatur überein, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die ausgewählten Tumoren die Entitäten gut repräsentieren.

Als Unterscheidungsmöglichkeiten, die die Immunhistologie bietet, sind in erster Linie der Androgen-Rezeptor und die Merkel-Zellen zu nennen. Baszellkarzinome sind positiv für den Androgen-Rezeptor und negativ für Merkel-Zellen, während bei den benignen trichogenen Tumoren dieses Verhältnis genau umgekehrt ist. CD10, CD34 und bcl-2 hingegen scheinen die Tumoren nur sehr unsicher voneinander zu trennen. Die Expression der Zytokeratine weist auf einen gemeinsamen Entwicklungsweg der Tumoren hin. Die Pinkus-Tumoren sind sowohl positiv für Androgen-Rezeptoren als auch für Merkel-Zellen und stehen somit zwischen den Baszellkarzinomen und den benignen follikulären Adnextumoren.

Die Gefäßdichte wurde mithilfe eines Antikörpers gegen das Antigen CD31 untersucht, das einen sehr guten Endothelzellmarker darstellt. Sie liegt peritumoral deutlich höher als im gesunden Gewebe und spiegelt damit wider, dass Tumoren eine bessere Gefäßversorgung für ihr Wachstum benötigen als normalerweise in der Haut vorhanden. Im Tumor selbst geht ein solides Wachstumsmuster mit wenigen Gefäßen und ein Wachstum in schmalen Strängen mit mehr Gefäßen einher. Peritumoral zeigen die Baszellkarzinome entsprechend ihrem malignen Potential eine signifikant höhere Gefäßdichte als die benignen Tumoren. Daraus lässt sich ableiten, dass die Gefäßdichte das biologische Verhalten der Tumoren zeigt und damit, zusammen mit anderen

Faktoren, zur Diagnostik und Prognose herangezogen werden kann. Auch hinsichtlich der Gefäßdichte zeigen die Pinkus-Tumoren kein eindeutiges Verhalten und lassen sich weder den Basalzellkarzinomen noch den benignen trichogenen Tumoren zuordnen. Während die sonstigen Ergebnisse das Konzept von Ackerman bezüglich der Einteilung der Tumoren in Trichoblastom und trichoblastisches Karzinom (Basalzellkarzinom) stützen, betont dies einmal mehr die Zwischenstellung der Pinkus-Tumoren.

6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.1 Literaturverzeichnis

1. Abdelsayed RA, Guijarro-Rojas M, Ibrahim NA, Sanguenza OP. Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and trichoepithelioma using Bcl-2, Ki67, PCNA and P53. *J Cutan Pathol* 2000 Apr; 27(4):169-75.
2. Ackerman AB, DeViragh PA, Chongchitnant N. Neoplasms with follicular differentiation. Lea & Febiger: Philadelphia 1993
3. Ackerman AB, Gottlieb GJ. Fibroepithelial tumor of pinkus is trichoblastic (Basal-cell) carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005 Apr; 27(2):155-9.
4. Ackerman AB, Reddy VB, Soyer HP. Neoplasms with follicular differentiation. Ardor Scribendi: New York 2001
5. Alessi E, Venegoni L, Fanoni D, Berti E. Cytokeratin profile in basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2008 Jun; 30(3):249-55.
6. Aoki M, Pawankar R, Niimi Y, Kawana S. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. *Int Arch Allergy Immunol* 2003 Mar; 130(3):216-23.
7. Aurello P, Bellagamba R, Del Monte SR, D'Angelo F, Nigri G, Cicchini C, Ravaioli M, Ramacciato G. Apoptosis and microvessel density in gastric cancer: correlation with tumor stage and prognosis. *Am Surg* 2009 Dec; 75(12):1183-8.
8. Basarab T, Orchard G, Russel-Jones R. The use of immunostaining for bcl-2 and CD34 and the lectin peanut agglutinin in differentiating between basal cell carcinomas and trichoepitheliomas. *Am J Dermatopathol* 1998 Oct; 20(5):448-52.

9. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol* 1998 Jun; 110(6):880-4.
10. Bayer-Garner IB, Givens V, Smoller B. Immunohistochemical staining for androgen receptors: a sensitive marker of sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 1999 Oct; 21(5):426-31.
11. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 1995 Mar; 34(3):174-6.
12. Bhadani PP, Sharma MC, Agarwal A, Sah SP, Gupta AK. Pigmented trichoblastoma: report of a rare case. *Indian J Pathol Microbiol* 2004 Apr; 47(2):253-5.
13. Bogle MA, Cohen PR, Tschen JA. Trichofolliculoma with incidental focal acantholytic dyskeratosis. *South Med J* 2004 Aug; 97(8):773-5.
14. Bortz J. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Springer: Heidelberg, 2005.
15. Bowden J, Brennan PA, Umar T, Cronin A. Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Cutan Pathol* 2002 Nov; 29(10):585-9.
16. Bowen AR, LeBoit PE. Fibroepithelioma of pinkus is a fenestrated trichoblastoma. *Am J Dermatopathol* 2005 Apr; 27(2):149-54.
17. Brownstein MH, Shapiro L. Desmoplastic trichoepithelioma. *Cancer* 1977 Dec; 40(6):2979-86.

6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

18. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000 Sep; 407(6801):249-57.
19. Cernea CR, Ferraz AR, de Castro IV, Sotto MN, Logullo AF, Bacchi CE, Potenza AS. Angiogenesis and skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study. *Head Neck* 2004 May; 26(5):396-400.
20. Chin CW, Foss AJ, Stevens A, Lowe J. Differences in the vascular patterns of basal and squamous cell skin carcinomas explain their differences in clinical behaviour. *J Pathol* 2003 Jul; 200(3):308-13.
21. Choi CW, Park HS, Kim YK, Lee SH, Cho KH. Elastic fiber staining and cytokeratin 15 expression pattern in trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2008 Aug; 35(8):499-502.
22. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol* 1992 Jun; 133(3):467-75.
23. Clarke J, Ioffreda M, Helm KF. Multiple familial trichoepitheliomas: a folliculosebaceous-apocrine genodermatosis. *Am J Dermatopathol* 2002 Oct; 24(5):402-5.
24. Cohen PR, Tschen JA. Fibroepitheliom of Pinkus presenting as a sessile thigh nodule. *Skinmed* 2003 Nov-Dec; 2(6):385-7.
25. Collina G, Eusebi V, Capella C, Rosai J. Merkel cell differentiation in trichoblastoma. *Virchows Arch* 1998 Oct; 433(4):291-6.

26. Córdoba A, Guerrero D, Larrinaga B, Iglesias ME, Arrechea MA, Yanguas JL. Bcl-2 and CD10 expression in the differential diagnosis of trichoblastoma, basal cell carcinoma, and basal cell carcinoma with follicular differentiation. *Int J Dermatol* 2009 Jul; 48(7):713-7.
27. Costache M, Bresch M, Böer A. Desmoplastic trichoepithelioma versus morphoeic basal cell carcinoma: a critical reappraisal of histomorphological and immunohistochemical criteria for differentiation. *Histopathology* 2008 Jun; 52(7):865-76.
28. Dammert K, Kallioinen M. Das desmoplastische Trichoepitheliom. *Klinik, Histologie und Differentialdiagnose. Hautarzt* 1987 Oct; 38(10):603-6.
29. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL, Perret GY. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006 Jun; 94(12):1823-32.
30. Dessy LA, Buccheri EM, Soda G, Chiummariello S, Innocenzi D, Scuderi N. Trichoblastoma of the ala nasi: a case report. *Clin Exp Dermatol* 2009 Mar; 34(2):249-51.
31. Detmar M. The role of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis. *J Dermatol Sci* 2000 Dec; 24 Suppl 1:S78-84.
32. Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K, Steiner I, Schlomm T, Mirlacher M, Sauter G, Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol* 2009 Aug 28. (Epub ahead of print)
33. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995 Jan; 1(1):27-31.

6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

34. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987 Jan; 235(4787):442-7.
35. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992 Jun; 267(16):10931-4.
36. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971 Nov; 285(21):1182-6.
37. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989 May; 339(6219):58-61.
38. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990 Jan; 82(1):4-6.
39. Gray HR, Helwig EB. Trichofolliculoma. *Arch Dermatol* 1962; 86:619-25.
40. Hartschuh W, Schulz T. Immunohistochemical investigation of the different developmental stages of trichofolliculoma with special reference to the Merkel cell. *Am J Dermatopathol* 1999 Feb; 21(1):8-15.
41. Hartschuh W, Schulz T. Merkel cell hyperplasia in chronic radiation-damaged skin: its possible relationship to fibroepithelioma of Pinkus. *J Cutan Pathol* 1997 Sep; 24(8):477-83.
42. Hartschuh W, Schulz T. Merkel cells are integral constituents of desmoplastic trichoepithelioma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *J Cutan Pathol* 1995 Oct; 22(5):413-21.
43. Headington JT. Differentiating neoplasms of hair germ. *J Clin Pathol* 1970 Sep; 23(6):464-71.

44. Headington JT, French AJ. Primary neoplasms of the hair follicle. Arch Dermatol 1962 Oct; 86:430-41.
45. Headington JT. Tumors of the hair follicle. A review. Am J Pathol 1976 Nov; 85(2):479-514.
46. Heller J, Roche N, Hameed M. Trichoepithelioma of the vulva: report of a case and review of the literature. J Low Genit Tract Dis 2009 Jul; 13(3):186-7.
47. ICD-O: Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Revision. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Köln 2003
48. Imai S, Nitto H. Trichogenes Trichoblastom. Hautarzt. 1982 Nov; 33(11):609-11.
49. Izikson L, Bhan A, Zembowicz A. Androgen receptor expression helps to differentiate basal cell carcinoma from benign trichoblastic tumors. Am J Dermatopathol 2005 Apr; 27(2):91-5.
50. Johnson H, Robles M, Kamino H, Walters RF, Lee A, Sanchez M. Trichoepithelioma. Dermatol Online J 2008 Oct; 14(10):5.
51. Kanitakis J, Bouchany D, Claudy A. Expression of the CD10 antigen (neutral endopeptidase) by mesenchymal tumors of the skin. Anticancer Res 2000 Sept-Oct; 20(5B):3539-44.
52. Karmarkar PJ, Mahore SD, Wilkinson AR. Solitary trichoblastoma. Indian J Pathol Microbiol 2009 Apr-Jun; 52(2):277-8.

6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

53. Katona Tm, Perkins SM, Billings SD. Does the panel of cytokeratin 20 and androgen receptor antibodies differentiate desmoplastic trichoepithelioma from morpheaform/infiltrative basal cell carcinoma? *J Cutan Pathol* 2008 Feb; 35(2):174-9.
54. Katona TM, Ravis SM, Perkins SM, Moores WB, Billings SD. Expression of androgen receptor by fibroepithelioma of Pinkus: evidence supporting classification as a basal cell carcinoma variant? *Am J Dermatopathol* 2007 Feb; 29(1):7-12.
55. Kazakov DV, Michal M. Trichoepithelioma with giant and multinucleated neoplastic epithelial cells. *Am J Dermatopathol* 2006 Feb; 28(1):63-4.
56. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH. *Histopathologie der Haut*. Springer: Berlin 2003
57. Kirchmann TT, Prieto VG, Smoller BR. CD34 staining pattern distinguishes basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Arch Dermatol* 1994 May; 130(5):589-92.
58. Kirchmann TT, Prieto VG, Smoller BR. Use of CD34 in assessing the relationship between stroma and tumor in desmoplastic keratinocytic neoplasms. *J Cutan Pathol* 1995 Oct; 22(5):422-6.
59. Koay JL, Ledbetter LS, Page RN, Hsu S. Asymptomatic annular plaque of the chin: desmoplastic trichoepithelioma. *Arch Dermatol* 2002 Aug; 138(8):1091-6.
60. Kurzen H, Esposito L, Langbein L, Hartschuh W. Cytokeratins as markers of follicular differentiation: an immunohistochemical study of trichoblastoma and basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2001 Dec; 23(6):501-9.

61. Layegh P, Sharifi-Sistani N, Abadian M, Moghiman T. Brooke-Spiegler syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008 Nov-Dec; 74(6):632-4.
62. Lazorik FC, Wood MG. Multiple desmoplastic trichoepitheliomas. *Arch Dermatol* 1982 May; 118(5):361-2.
63. LeBoit PE. Trichoblastoma, basal cell carcinoma and follicular differentiation, what should we trust? *Am J Dermatopathol* 2003 Jun; 25(3):260-3.
64. Lee S, Nasemann T. Trichofollikulom. *Hautarzt* 1971; 22:165-7.
65. Lever WF. *Lever's Histopathology of the skin*. Lippincott-Raven: Philadelphia 2005
66. Lim P, Kossard S. Trichofolliculoma with mucinosis. *Am J Dermatopathol* 2009 Jun; 31(4):405-6.
67. Loggini B, Boldrini L, Gisfredi S, Ursino S, Camacci T, De Jeso K, Cervadoro G, Pingitore R, Barachini P, Leocata P, Fontanini G. CD34 microvessel density and VEGF expression in basal and squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2003; 199(11):705-12.
68. Long SA, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Immature trichoepithelioma: report of six cases. *J Cutan Pathol* 1988 Dec; 15(6):353-8.
69. Matsuki T, Hayashi N, Mizushima J, Igarashi A, Kawashima M, Harada S. Two cases of desmoplastic trichoepithelioma. *J Dermatol* 2004 Oct; 31(10):824-7.
70. McNiff JM, Eisen RN, Glusac EJ. Immunohistochemical comparison of cutaneous lymphadenoma, trichoblastoma, and basal cell carcinoma: support for classification of lymphadenoma as a variant of trichoblastoma. *J Cutan Pathol* 1999 Mar; 26(3):119-24.

6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

71. Misago N, Sada A, Narisawa Y. Trichoblastoma with a dilated pore. *J Am Acad Dermatol* 2006 Feb; 54(2):357-8.
72. Mitcov M, Scrivener Y, Cribier B. Desmoplastic trichoepithelioma: a clinicopathological study, including a comparison with morpheiform basal cell carcinoma. *Ann Dermatol Venereol* 2009 Jun-Jul; 136(6-7): 501-7.
73. Mizutani H, Senga K, Ueda M. Trichofolliculoma of the upper lip: report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999 Apr; 28(2):135-6.
74. Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. *J Invest Dermatol* 1995 Jun; 104(6):910-5.
75. Morillo V, Manrique P, Vildósola S, Saiz A, Artola JL, Bilbao I. Giant trichoblastoma. *Actas Dermosifiliogr* 2006 Sep; 97(7):467-9.
76. Morton AD, Nelson CC, Headington JT, Elner VM. Recurrent Trichofolliculoma of the upper eyelid margin. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1997 Dec; 13(4):287-8.
77. Naeyaert JM, Pauwels C, Geerts ML, Verplancke P. CD-34 and Ki-67 staining patterns of basaloid follicular hamartoma are different from those in fibroepithelioma of Pinkus and other variants of basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2001 Nov; 28(10):538-41.
78. Newell B, Bedlow AJ, Cliff S, Drysdale SB, Stanton AW, Mortimer PS. Comparison of the microvasculature of basal cell carcinoma and actinic keratosis using intravital microscopy and immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 2003 Jul; 149(1):105-10.

79. Nguyen A, Hoang V, Laquer V, Kelly KM. Angiogenesis in cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2009 Dec; 61(6):921-60.
80. Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1991 Apr; 127(4):523-9.
81. Nico B, Benagiano V, Mangieri D, Maruotti N, Vacca A, Ribatti D. Evaluation of microvascular density in tumors: pro and contra. *Histol Histopathol* 2008 May; 23(5):601-7.
82. Ogata T, Tanaka S, Goto T, Iijima T, Kawano H, Sasaki M, Ishida T, Nakamura K. Giant trichoblastoma mimicking malignancy. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119(3-4):225-7.
83. Oh CK, Kwon YW, Kim YS, Jang HS, Kwon KS. Expression of basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1 related to microvessel density in nonaggressive and aggressive basal cell carcinomas. *J Dermatol* 2003 Apr; 30(4):306-13.
84. Ohnishi T, Watanabe S. Immunohistochemical analysis of cytokeratin expression in various trichogenic tumors. *Am J Dermatopathol* 1999 Aug; 21(4):337-43.
85. Patrocinio LG, Damasceno PG, Patrocinio TG, Patrocinio JA. Solitary nasal trichoepithelioma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008 Jul-Aug; 74(4):637.
86. Petherdy GA, Huettner PC, Rajaram V, Lind AC. Trichofolliculoma of the vulva associated with vulvar intraepithelial neoplasia: report of three cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2002 Jul; 21(3):224-30.

87. Pham TT, Selim MA, Burchette JL Jr, Madden J, Turner J, Herman C. CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2006 Feb; 33(2):123-8.
88. Pinkus H. Premalignant fibroepithelial tumors of skin. *AMA Arch Derm Syphilol* 1953 Jun; 67(6):598-615.
89. Pinkus H, Sutton RL. Trichofolliculoma. *Arch Dermatol* 1965; 91:46-9.
90. Poniacka AW, Alexis JB. An immunohistochemical study of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* 1999 Aug; 21(4):332-6.
91. Reifenberger J. Basalzellkarzinom. Molekulare Genetik und ungewöhnliche klinische Manifestationen. *Hautarzt* 2007 Mai; 58(5):406-11.
92. Rivet J, Rogez C, Wechsler J. Trichoepithelioma with “monster” stromal cells. *J Cutan Pathol* 2001 Aug; 28(7):379-82.
93. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1986 Aug; 12(8):860-5.
94. Salasche SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell epitheliomas. A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981 May; 7(5):387-94.
95. Schirren CG, Rütten A, Kaudewitz P, Diaz C, McClain S, Burgdorf WH. Trichoblastoma and basal cell carcinoma are neoplasms with follicular differentiation sharing the same profile of cytokeratin intermediate filaments. *Am J Dermatopathol* 1997 Aug; 19(4):341-50.

96. Schirren CG, Rütten A, Sander C, McClain S, Diaz C, Kind P. Das Trichoblastom. Ein Tumor mit follikulärer Differenzierung. *Hautarzt* 1995 Feb; 46(2):81-6.
97. Schulz T, Hartschuh W. Merkel cells are absent in basal cell carcinomas but frequently found in trichoblastomas. An immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1997 Jan; 24(1):14-24.
98. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002 Jul; 147(1):41-7.
99. Shapiro PE, Kopf AW. Familial multiple desmoplastic trichoepitheliomas. *Arch Dermatol* 1991 Jan; 127(1):83-7.
100. Sharma S, Sharma MC, Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprognotic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology* 2005 May; 46(5):481-9.
101. Shikata N, Kurokawa I, Andachi H, Tsubura A. Expression of androgen receptors in skin appendage tumors: an immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1995 Apr; 22(2):149-53.
102. Smoller BR, Van de Rijn M, Lebrun D, Warnke RA. bcl-2 expression reliably distinguishes trichoepitheliomas from basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1994 Jul; 131(1):28-31.
103. Staibano S, Boscaino A, Salvatore G, Orabona P, Palombini L, De Rosa G. The prognostic significance of tumor angiogenesis in nonaggressive and aggressive basal cell carcinoma of the human skin. *Hum Pathol* 1996 Jul; 27(7):695-700.

104. Stefanou D, Batistatou A, Arkoumani E, Ntzani E, Agnantis NJ. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in small-cell and non-small-cell lung carcinomas. *Histol Histopathol* 2004 Jan; 19(1):37-42.
105. Strauss RM, Edwards S, Stables GI. Pigmented fibroepithelioma of Pinkus. *Br J Dermatol* 2004 Jun; 150(6):1208-9.
106. Su MW, Fromer E, Fung MA. Fibroepithelioma of pinkus. *Dermatol Online J* 2006 Sep; 12(5):2.
107. Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, Glusac EJ, Wick MR. Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 1998 Mar; 25(3):153-9.
108. Takei Y, Fukushiro S, Ackerman AB. Criteria for histologic differentiation of desmoplastic trichoepithelioma (sclerosing epithelial hamartoma) from morphea-like basal-cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1985 Jun; 7(3):207-21.
109. Usmani AS, Rofagha R, Hessel AB. Trichoblastic neoplasm with apocrine differentiation. *Am J Dermatopathol* 2002 Aug; 24(4):358-60.
110. Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res* 2004 May; 64(9):2941-55.
111. Velasco P, Lange-Asschenfeldt B. Dermatological aspects of angiogenesis. *Br J Dermatol* 2002 Nov; 147(5):841-52.
112. Wahl RU, Blazek C, Megahed M, Obrigkeit DH. Trichoblastom auf einem Naevus sebaceus. *Hautarzt* 2008 Jun; 59(6):463-4.

113. Wallace ML, Smoller BR. Trichoepithelioma with an adjacent basal cell carcinoma, transformation or collision? *Am Acad Dermatol* 1997 Aug; 37(2 Pt 2):343-5.
114. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995 Jul; 147(1):9-19.
115. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991 Jan; 324(1):1-8.
116. Weidner N. Tumor angiogenesis: review of current applications in tumor prognostication. *Semin Diagn Pathol* 1993 Nov; 10(4):302-13.
117. Weninger W, Rendl M, Pammer J, Grin W, Petzelbauer P, Tschachler E. Differences in tumor microvessel density between squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas may relate to their different biologic behaviour. *J Cutan Pathol* 1997 Jul; 24(6):364-9.
118. Wiedemeyer K, Hartschuh W. Trichoblastomas with Merkel cell proliferation in nevi sebacei in Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome – histological differentiation between trichoblastomas and basal cell carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 Jul; 7(7):612-5.
119. Winkelmann RK, Diaz-Perez JL. Trichoepitheliome. *Hautarzt* 1980 Oct; 31(10):527-30.
120. Yada K, Kashima K, Daa T, Kitano S, Fujiwara S, Yokoyama S. Expression of CD10 in basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2004 Dec; 26(6):463-71.

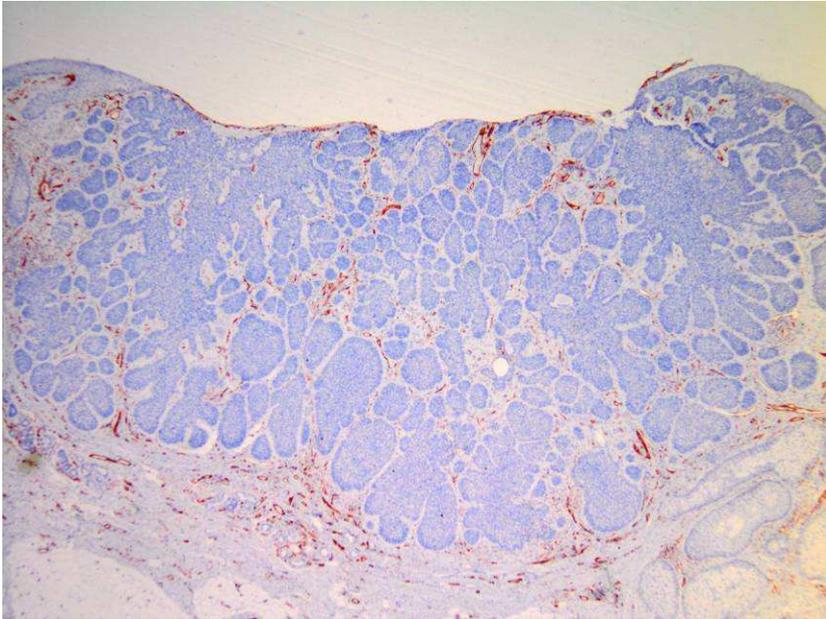
121. Yamamoto O, Asahi M. Cytokeratin expression in trichoblastic fibroma (small nodular type trichoblastoma), trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1999 Jan; 140(1):8-16.
122. Yu DK, Joo YH, Cho KH. Trichoblastoma with apocrine and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 2005 Feb; 27(1):6-8.
123. Zuccati G, Massi D, Mastrolorenzo A, Urbano FG, Paoli S, Reali UM. Desmoplastic trichoepithelioma. *Australas J Dermatol* 1998 Nov; 39(4):273-4.

6.2 Abbildungsverzeichnis

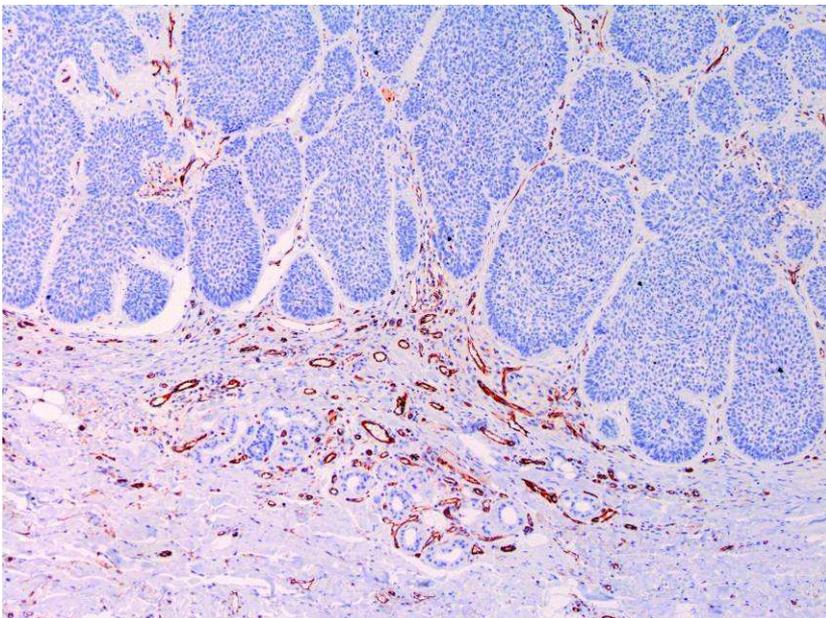
	Seite
Tabellen:	
Tab. 1: Klassifikation der Adnextumoren mit Haarfollikeldifferenzierung	3
Tab. 2: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme	13
Tab. 3: Geschlechterverteilung in den vorliegenden Patientenkollektiven	14
Tab. 4: Lokalisation der Tumoren	16
Tab. 5: In die statistische Analyse eingehende Daten	17
Tab. 6: Statistische Auswertung des Vergleichs der einzelnen Tumoren hinsichtlich der durchschnittlichen Gefäßanzahl pro Gesichtsfeld im peritumoralen Gewebe	23
Tab. 7: Bildung homogener Untergruppen	25
Grafiken:	
Abb. 1: Boxplot der durchschnittlichen Gefäßanzahlen pro Gesichtsfeld in den verschiedenen Gewebearten	19
Abb. 2: Boxplot der durchschnittlichen Gefäßanzahlen pro Gesichtsfeld in den verschiedenen Tumoren und Gewebearten	21

7. ANHANG

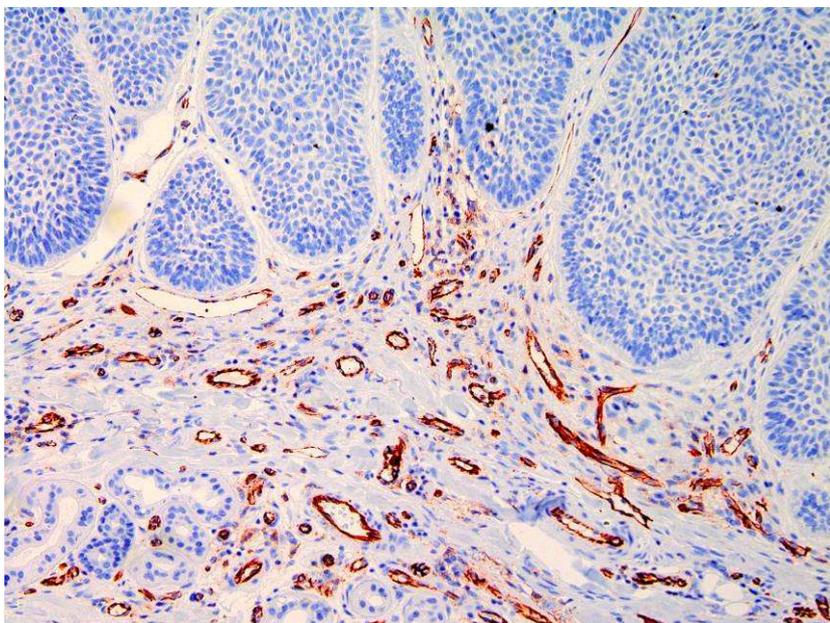
Solides Basalzellkarzinom:



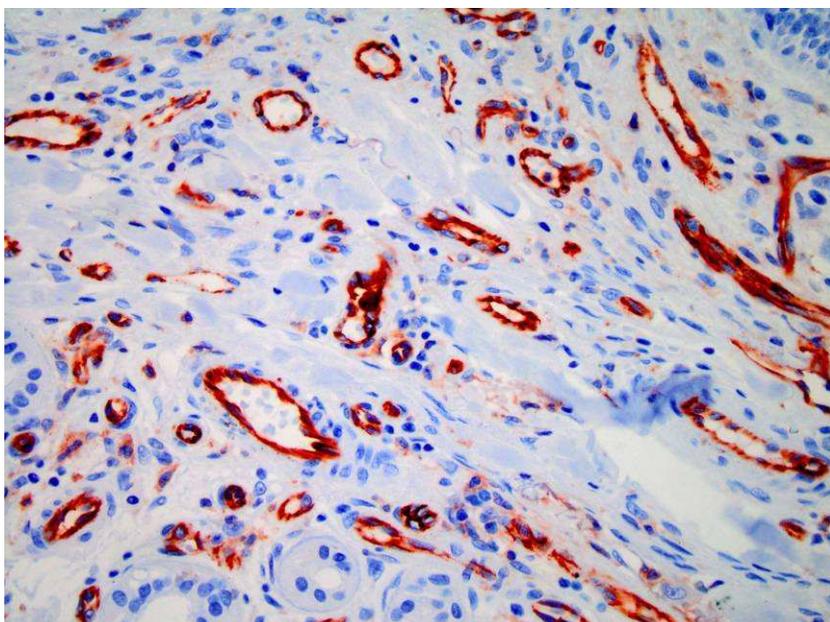
Solides BCC, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 40x



Solides BCC, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 100x

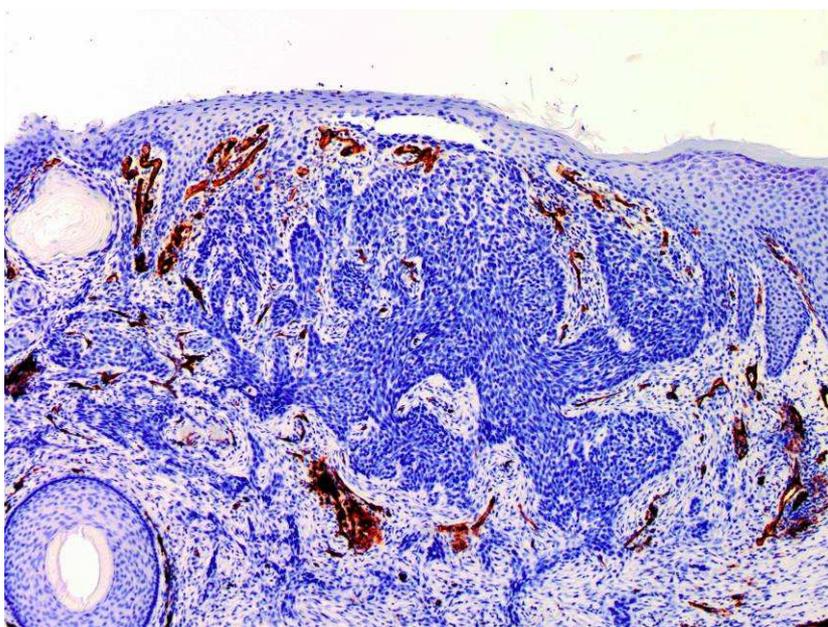


Solides BCC, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 200x

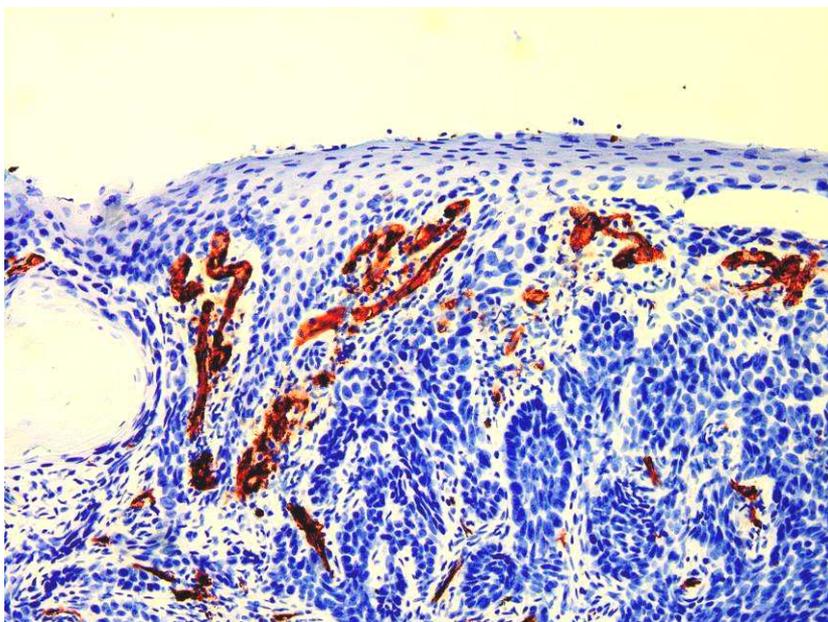


Solides BCC, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 400x

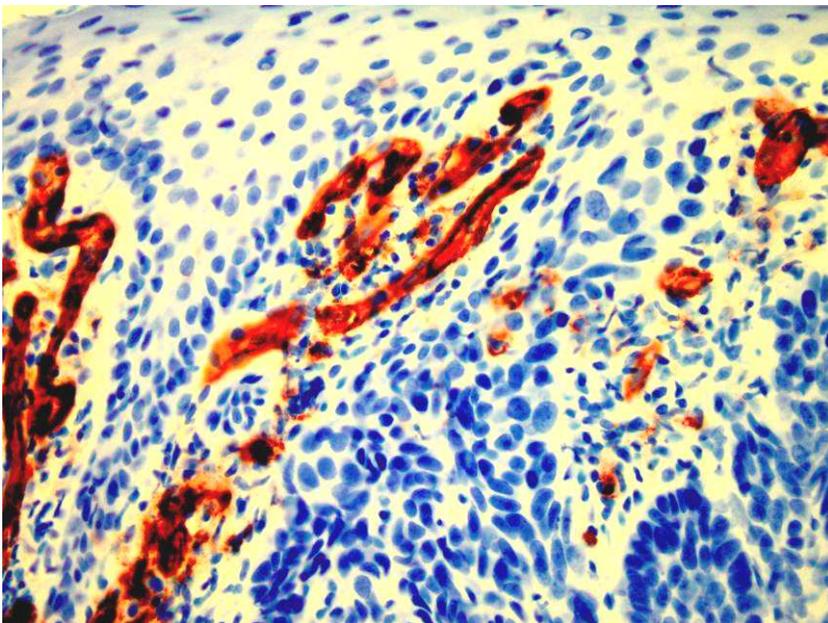
Sklerodermiformes Basalzellkarzinom:



Sklerodermiformes BCC, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 100x

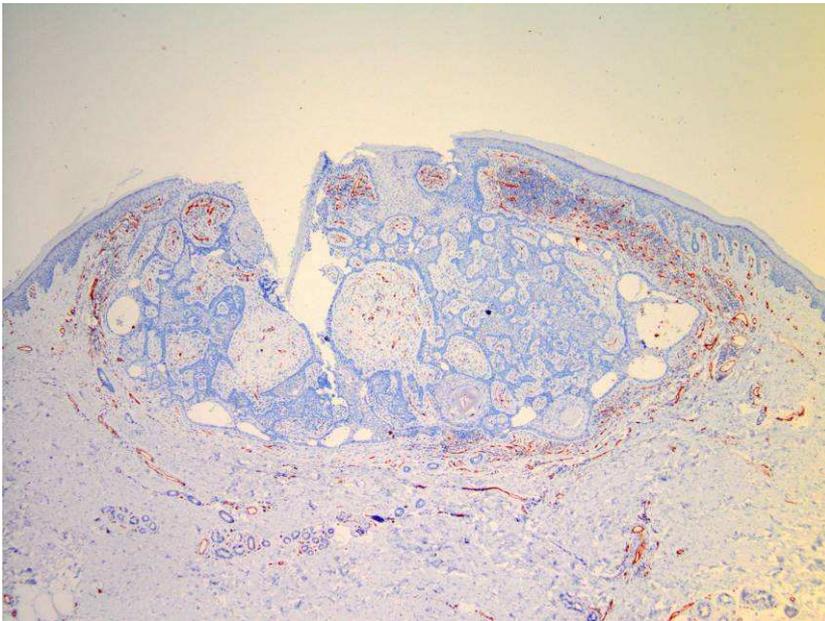


Sklerodermiformes BCC, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 200x

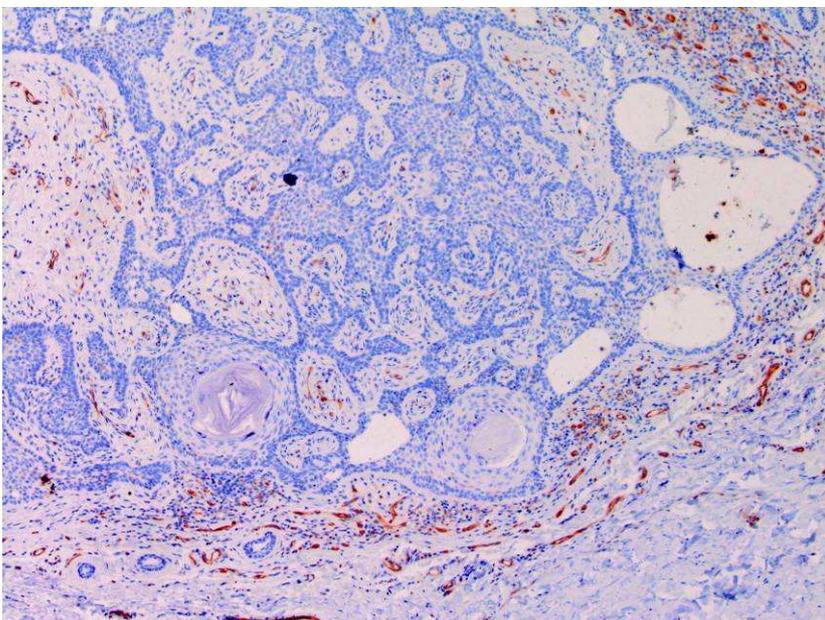


Sklerodermiformes BCC, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 400x

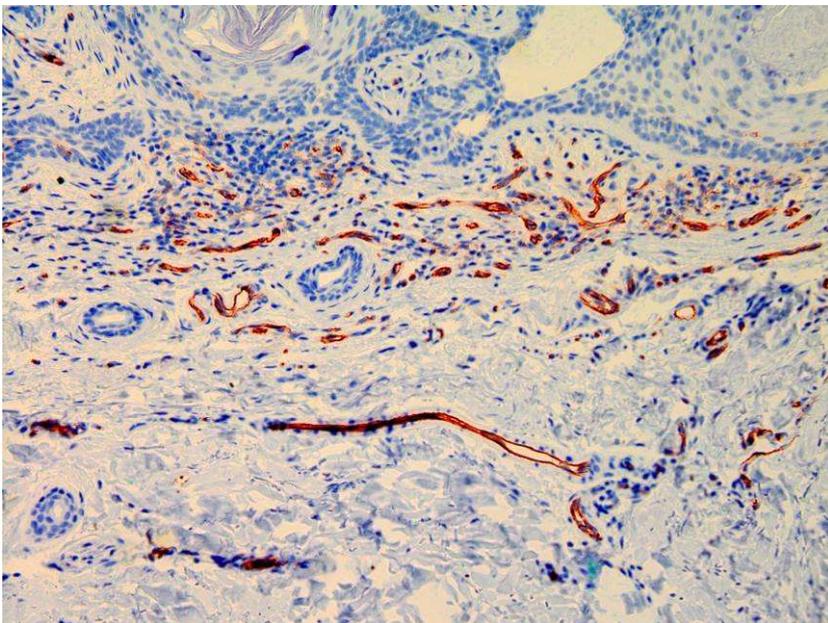
Pinkus-Tumor:



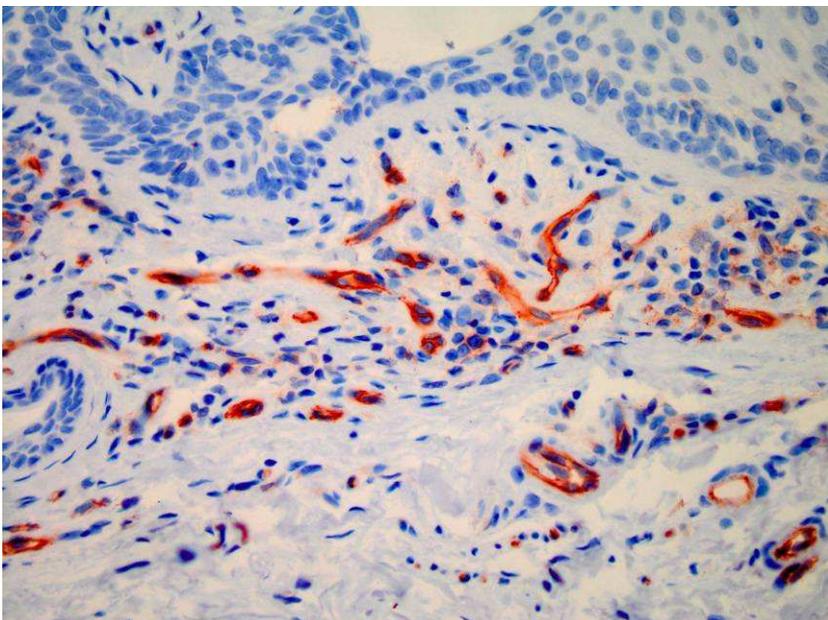
Pinkus-Tumor, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 40x



Pinkus-Tumor, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 100x

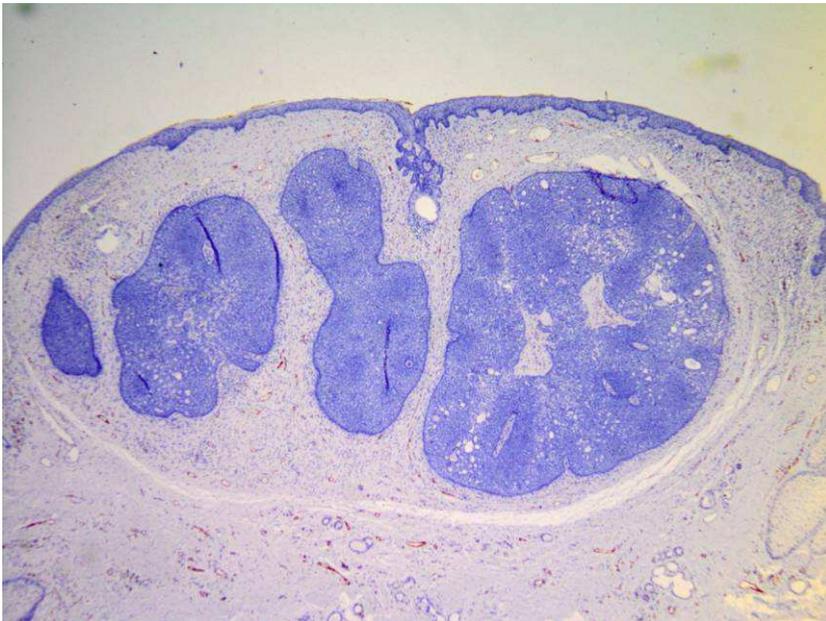


Pinkus-Tumor, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 200x

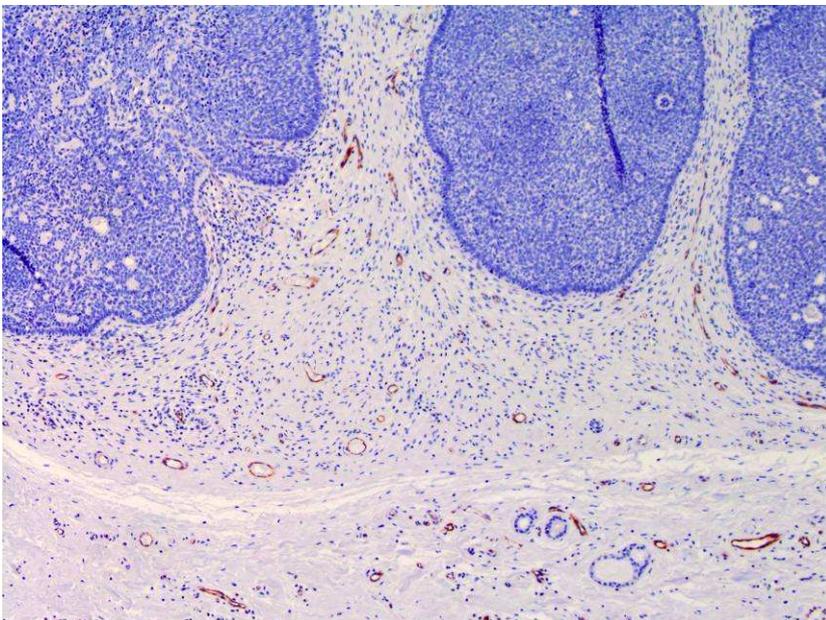


Pinkus-Tumor, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 400x

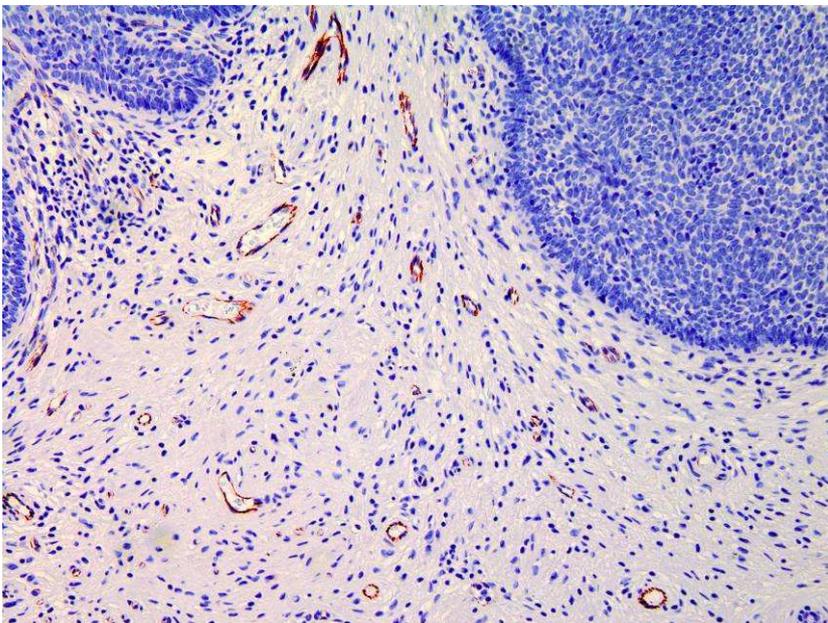
Trichoblastom:



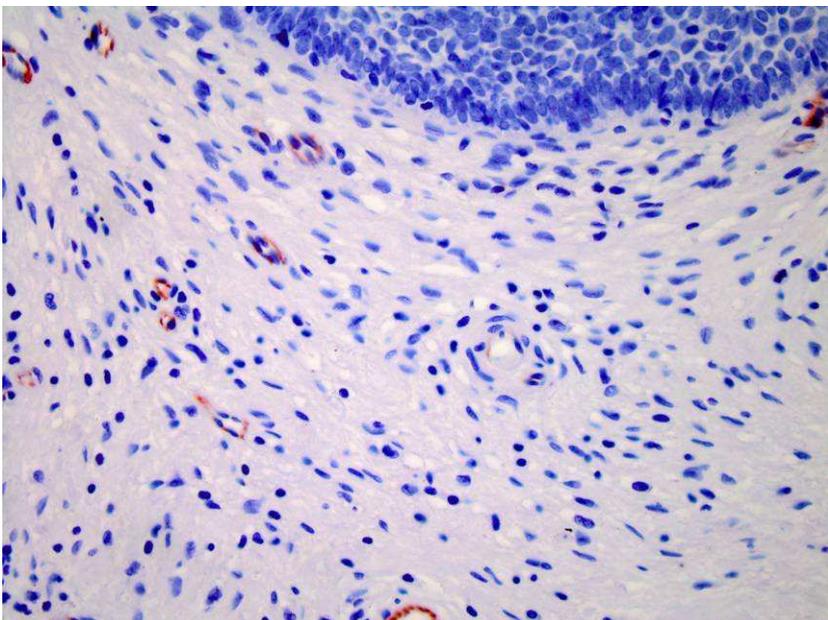
Trichoblastom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 40x



Trichoblastom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 100x

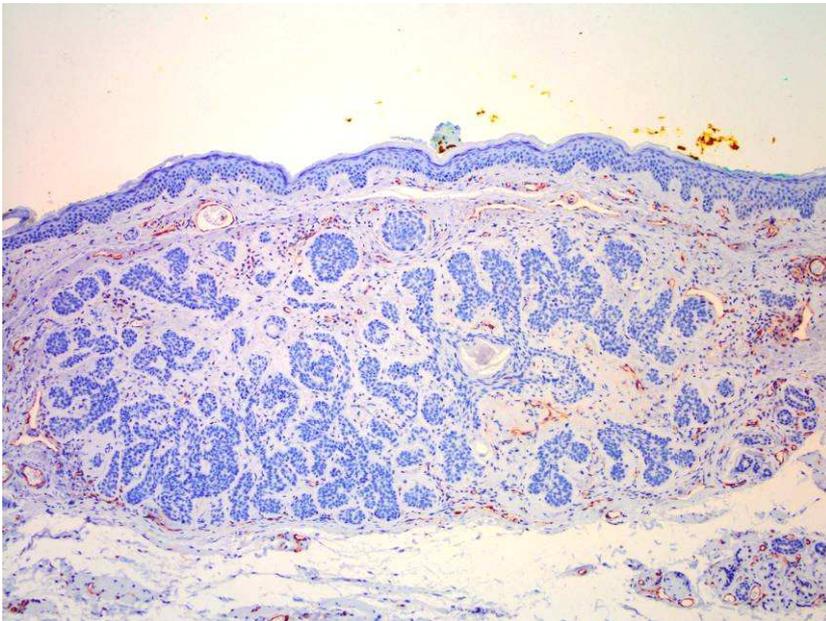


Trichoblastom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 200x

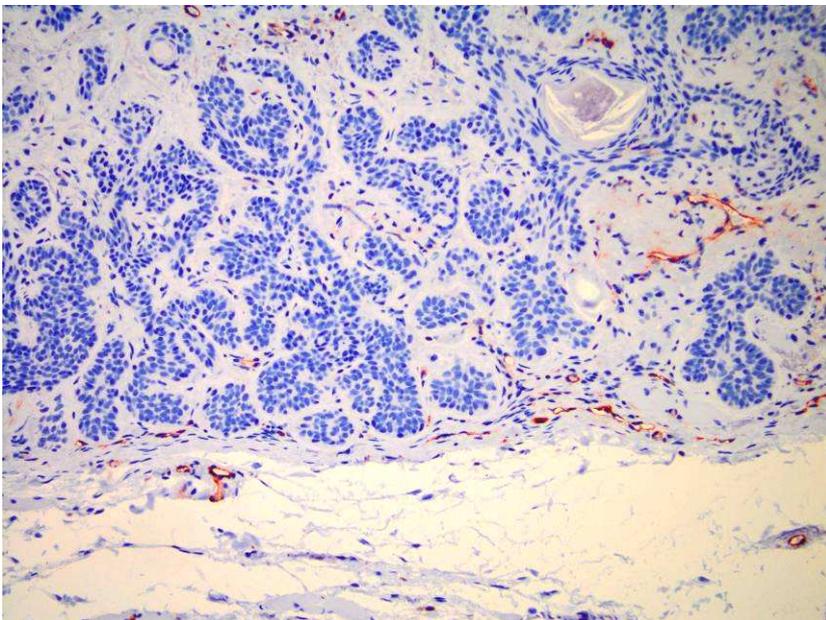


Trichoblastom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 400x

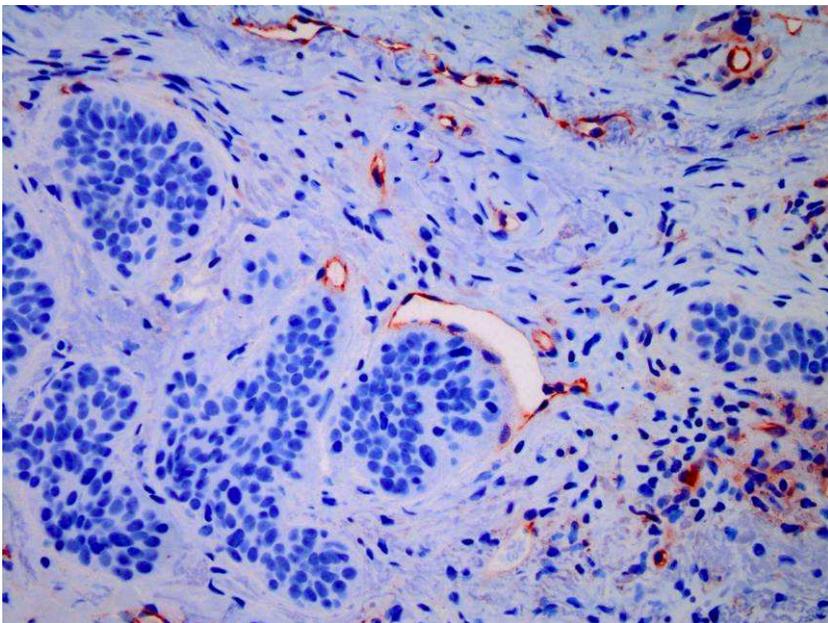
Trichoepitheliom:



Trichoepitheliom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 100x

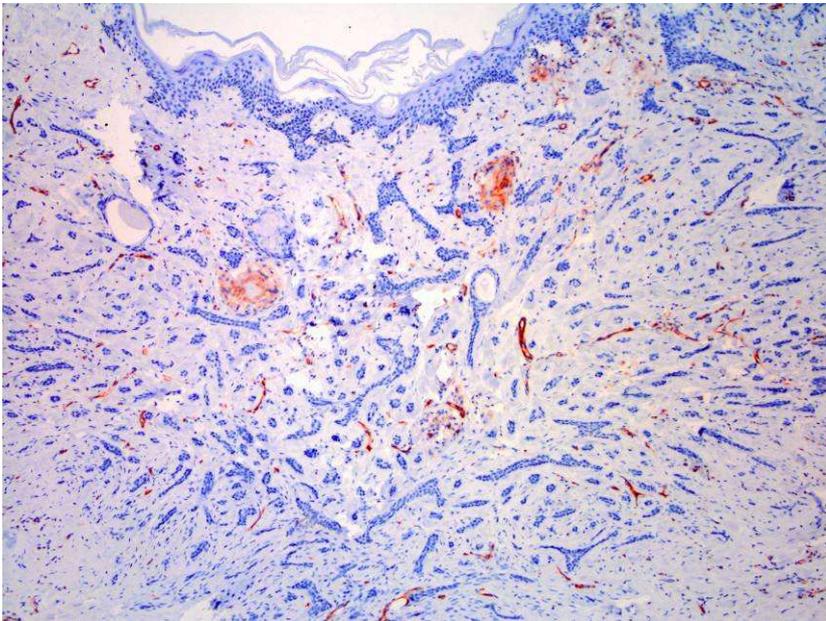


Trichoepitheliom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 200x

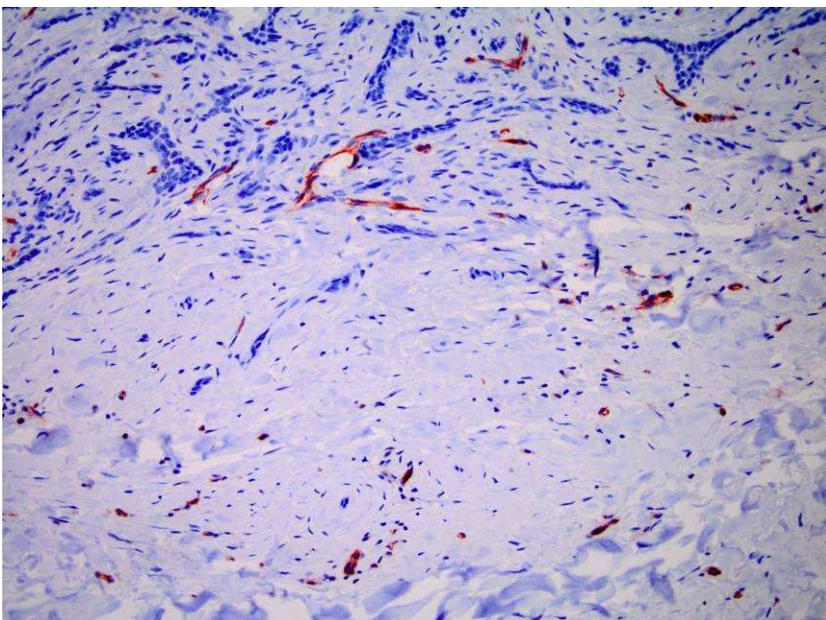


Trichoepitheliom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 400x

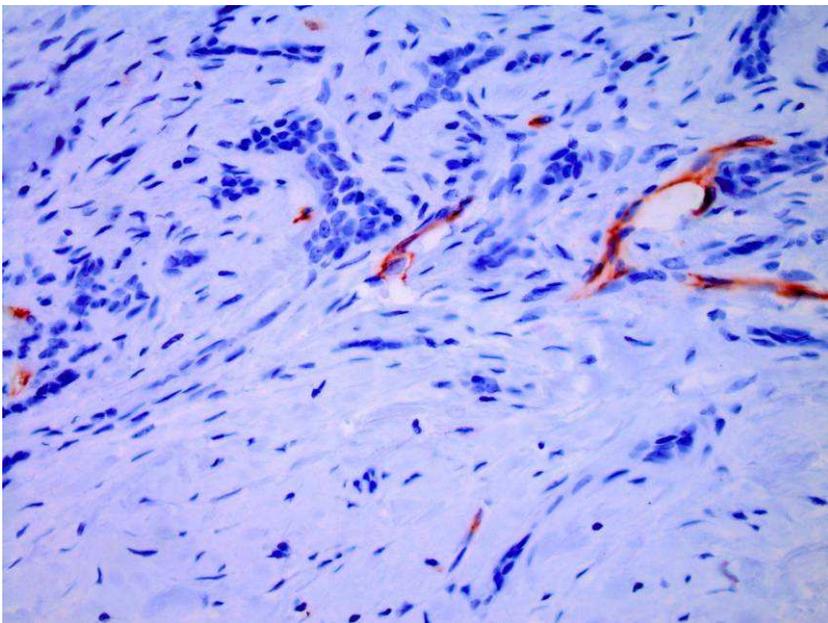
Desmoplastisches Trichoepitheliom:



Desmoplastisches Trichoepitheliom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 100x

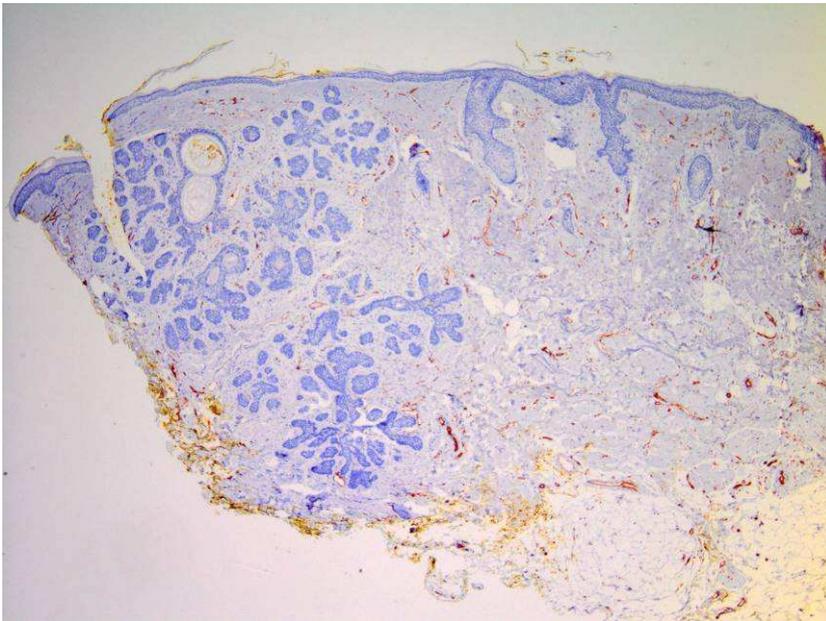


Desmoplastisches Trichoepitheliom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 200x

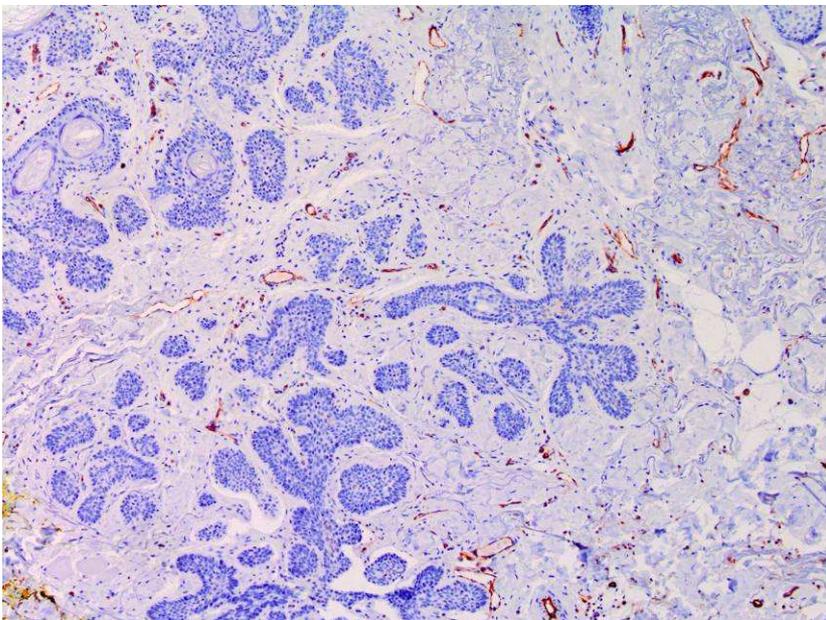


Desmoplastisches Trichoepitheliom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 400x

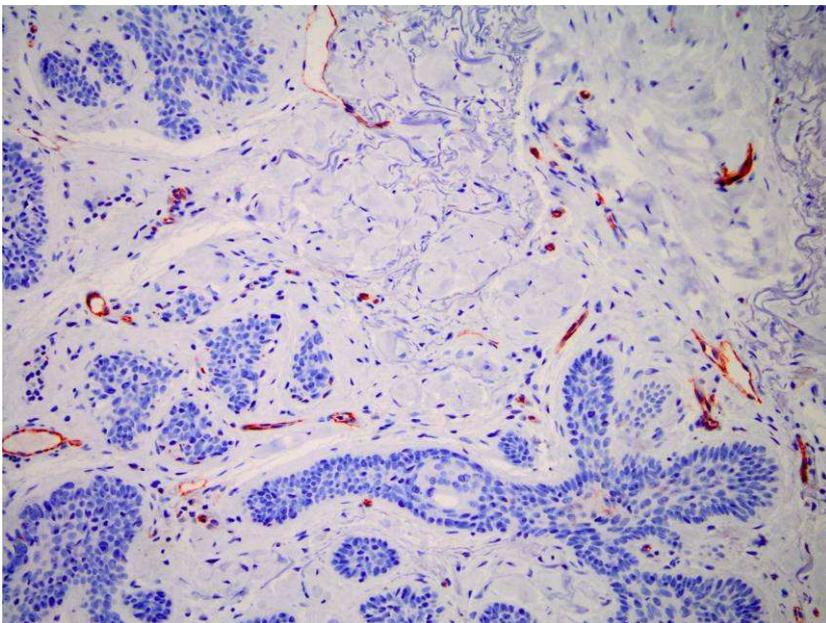
Trichofollikulom:



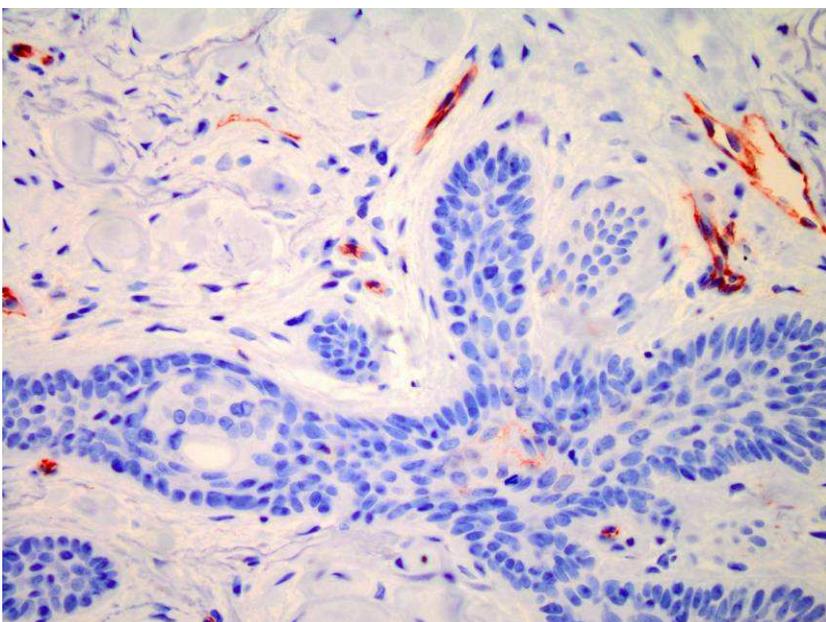
Trichofollikulom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 40x



Trichofollikulom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 100x



Trichofollikulom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 200x



Trichofollikulom, Färbung: CD 31, Vergrößerung: 400x

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung und die stets motivierenden Worte danke ich Frau Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker.

Herrn Prof. Dr. med. Justus Müller danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Hermann Kneitz für die Unterstützung und Hilfe bei vielen Fragen, die die praktische Durchführung der Arbeit mit sich brachte.

Bei den Mitarbeiterinnen des histologischen Labors der Universitäts-Hautklinik Würzburg möchte ich mich herzlich dafür bedanken, dass sie mich in die Laborarbeit einführten und mir bei Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Johannes Hain.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinem Mann und meinen Freunden, die mich in allen Punkten unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

LEBENS LAUF

Name Julia Katharina Winter

Geburtsdatum / -ort 26.07.1985 in Stuttgart

Schulische Ausbildung

9/1992 bis 8/1996 Besuch der Carolina-Frieß-Grundschule in Lauingen a.d. Donau

9/1996 bis 6/2005 Besuch des Albertus-Gymnasiums Lauingen a.d. Donau

6/2005 Abitur am Albertus-Gymnasium Lauingen a.d. Donau

Studium

10/2005 bis 9/2007 Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

8/2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

ab 10/2007 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

8/2010 bis 7/2011 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Würzburg (Pädiatrie), am Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt (Chirurgie) und an der Missionsärztlichen Klinik Würzburg (Innere Medizin)

10/2011 und 11/2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin

Famulaturen

3/2008 Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Günzburg

8/2008 bis 10/2008 Histopathologisches Labor der dermatologischen Uniklinik Würzburg im Rahmen der Doktorarbeit

3/2009 Gefäß- und Viszeralchirurgie im Krankenhaus Dillingen a.d. Donau

8/2009 Radiologische Praxis in Donauwörth

10/2009 Praxis für Kinderheilkunde in Lauingen a.d. Donau

Würzburg, im Februar 2012