

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

**Differenzialdiagnostische Bedeutung epithelialer und stromaler CD10-Expression  
in Tumoren trichogenen Ursprungs**

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

**vorgelegt von  
Stefanie Karolina Fetzer  
aus Ravensburg**

**Würzburg, Juli 2012**

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

**Korreferent: Prof. Dr. med. Eva Geißinger**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 5. März 2013**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

**Meinen lieben Eltern.**

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                               | Seite     |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 EINLEITUNG</b>                                           | <b>1</b>  |
| 1.1 Matrixmetalloproteinasen in der Karzinogenese: CD10       | 1         |
| 1.2 Adnextumoren mit Haarfollikeldifferenzierung              | 3         |
| 1.2.1 Historische Einführung                                  | 3         |
| 1.2.2 Das Basalzellkarzinom                                   | 5         |
| 1.2.3 Der Pinkus-Tumor                                        | 8         |
| 1.2.4 Das Trichoblastom                                       | 8         |
| 1.2.5 Das desmoplastische Trichoepitheliom                    | 9         |
| 1.2.6 Das Trichoepitheliom                                    | 9         |
| 1.2.7 Das Trichofollikulom                                    | 9         |
| 1.3 Die seborrhoische Keratose                                | 10        |
| 1.4 Zielsetzung der Arbeit                                    | 10        |
| <br>                                                          |           |
| <b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>                                | <b>12</b> |
| 2.1 Klinische Untersuchungen                                  | 12        |
| 2.2 Histologische Untersuchungen                              | 12        |
| 2.2.1 Immunhistologische Grundlagen                           | 12        |
| 2.2.2 Aufarbeitung der Präparate                              | 13        |
| 2.2.3 Auswertung der immunhistochemischen Färbung mit CD10    | 15        |
| 2.2.4 Statistik                                               | 18        |
| <br>                                                          |           |
| <b>3 ERGEBNISSE</b>                                           | <b>19</b> |
| 3.1 Auswahl des Tumorkollektivs                               | 19        |
| 3.2 Klinische Merkmale der Patienten                          | 19        |
| 3.2.1 Alter der Patienten                                     | 19        |
| 3.2.2 Geschlecht der Patienten                                | 20        |
| 3.2.3 Lokalisation der Tumoren                                | 22        |
| 3.3 Immunhistologische Untersuchungen der Expression von CD10 | 24        |
| 3.3.1 Aspekte der Bestimmung der CD10-Expression              | 24        |

|         |                                                                                       |    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.2   | Expression von CD10 im gesunden Gewebe                                                | 25 |
| 3.3.3   | Expressionsmuster von CD10 in den Tumoren der Gruppe 1 im Vergleich                   | 27 |
| 3.3.4   | Vergleich der Stärke der epithelialen CD10-Expression in den Tumoren der Gruppe 1     | 37 |
| 3.3.4.1 | Randständige Expression von CD10                                                      | 37 |
| 3.3.4.2 | Zentrale Expression von CD10                                                          | 39 |
| 3.3.5   | Vergleich der Stärke der epithelialen CD10-Expression in den Tumoren der Gruppe 2     | 43 |
| 3.3.6   | Epitheliale Expression von CD10 in Trichofollikulomen (Gruppe 3)                      | 48 |
| 3.3.7   | Vergleich der Expression von CD10 auf Fibroblasten und Fasern im peritumoralen Gewebe | 52 |
| 4       | <b>DISKUSSION</b>                                                                     | 56 |
| 4.1     | Analyse der klinischen Daten                                                          | 56 |
| 4.2     | Immunhistologische Aspekte zur Unterscheidung follikulärer Adnextumoren               | 62 |
| 4.3     | CD10 als differenzialdiagnostischer Marker                                            | 71 |
| 5       | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>                                                                | 80 |
| 6       | <b>LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>                                           | 82 |
| 6.1     | Literaturverzeichnis                                                                  | 82 |
| 6.2     | Abbildungsverzeichnis                                                                 | 98 |

**Danksagung**

**Lebenslauf**

## EINLEITUNG

### 1.1 Matrixmetalloproteinasen in der Karzinogenese: CD10

Tumorzellen benötigen verschiedene Fähigkeiten, um wachsen und sich ausbreiten zu können. Zum einen sollten sie sich fortbewegen können. Dazu ist es notwendig, die extrazelluläre Matrix abzubauen. Zum anderen müssen sie in der Lage sein, in der Blutbahn zu überleben und sich in einer neuartigen Umgebung etablieren zu können.<sup>1</sup> Dabei scheint die unmittelbare Tumorumgebung eine entscheidende Rolle zu spielen.<sup>2</sup> Diese setzt sich zusammen aus Stromazellen wie Fibroblasten, Perizyten, Entzündungs- und Immunzellen, der extrazellulären Matrix, Blut- und Lymphgefäßen, Nerven sowie Wachstumsfaktoren und Zytokinen.<sup>3</sup> Die extrazelluläre Matrix, bestehend aus Kollagenfibrillen, elastischen Fasern, Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen und Adhäsionsproteinen, stellt für das Tumorwachstum und die Tumorausbreitung eine Barriere dar.<sup>4</sup> Kommt es durch Proteinasen wie Matrixmetalloproteinasen zu einer Spaltbildung innerhalb dieser Barriere, können Tumorzellen auswandern und in andere Gewebe eindringen.<sup>5</sup> Neben dem Abbau der Extrazellulärmatrix gehört auch die Spaltung verschiedenster anderer Proteine zur Aufgabe der Matrixmetalloproteinasen. Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Antigen CD10, auch bekannt als „common acute lymphoblastic leukemia antigen“ (CALLA), Enkephalinase, Neprilysin und Neutrale Endopeptidase (NEP 24.11), gehört zur Familie dieser Matrixmetalloproteinasen. Es handelt sich um eine auf Chromosom 3 in der Region q21-27 lokalisierte, zinkabhängige, 100kDa große Metalloendopeptidase vom Typ II, die als integrales Membranprotein in der Plasmamembran verankert ist, wovon sich der größte Teil des Enzyms inklusive des katalytischen Zentrums im Extrazellulärraum befindet, weshalb man auch von einem Ektoenzym spricht.<sup>6-10</sup> CD10 ist bei der hydrolytischen Inaktivierung einer Vielzahl biologisch aktiver Peptide beteiligt und vermindert durch ein geringeres Substratangebot die Zellantworten auf die jeweiligen lokal wirkenden Peptidhormone.<sup>11</sup> Dazu zählen unter anderem Proteine wie Substanz P, Neurotensin,<sup>12</sup> Calcitonin-gene-related-peptide,<sup>13</sup> Enkephaline,<sup>14</sup> Oxytocin<sup>15</sup> sowie Angiotensin I, Angiotensin II, Bradykinin<sup>16</sup> und Bombesin.<sup>11</sup> Es ist eine Vielzahl von

Substanzen bekannt, die die CD10-Expression auf der Zelloberfläche reduzieren. Dazu gehören Anti-CD10-Antikörper, Phorbolster, verschiedene Wachstumsfaktoren sowie das Epstein-Barr-Virus.<sup>17-19</sup> Umgekehrt gibt es Trigger wie Glukokortikoide, Tumor-Nekrose-Faktor, den chemotaktischen Liganden fMLP, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren, den Komplementfaktor C5a sowie Kalziumionophore.<sup>20-21</sup> Typischerweise wird CD10 in Tumoren und regenerativen Geweben mit einem hohen Proliferationsindex überexprimiert. Die neutrale Endopeptidase wurde ursprünglich als unbekannte Aktivität in Bürstensaumepithelien von Rattennieren beschrieben, welche die B-Kette des Insulins spalten kann.<sup>22</sup> Im Jahre 1987 erkannte man die Übereinstimmung mit dem „common acute lymphoblastic leukemia antigen“ (CALLA),<sup>23</sup> das als Oberflächenmarker für die Klassifizierung von akuten Leukämien und Subklassifikation von malignen Lymphomen bekannt geworden ist.<sup>24-25</sup> Dabei wurde initial vermutet, dass es sich um ein tumorspezifisches Antigen auf Lymphoblasten im Rahmen der akuten lymphatischen Leukämie handelt.<sup>26</sup> Nachfolgende Studien zeigten jedoch, dass CD10 auch in gesunden Zellen und Geweben nachgewiesen werden kann. Die bei weitem höchste Aktivität zeigen die Bürstensaummembran der Glomeruli und proximalen Tubuli der Nieren, des Darmes sowie lymphoide Vorläuferzellen im germinalen Zentrum.<sup>27</sup> Darüber hinaus wurde unter anderem eine Aktivität in Myoepithelzellen von Brust und Speicheldrüsen, an der apikalen Seite von Prostata- und Epididymalzellen, in den Stromazellen des Endometriums und des Knochenmarks sowie in den Alveolarepithelzellen der Lunge, den plazentaren Trophoblastzellen, in Schwanzzellen und in den Kanalikuli der Leber und Gallenblase beschrieben.<sup>27-28</sup> Das Antigen CD10 wird neben den hämatopoetischen Neoplasien wie der akuten lymphatischen Leukämie, den folliculären Lymphomen und den Burkitt-Lymphomen auch auf nicht-hämatopoetischen Tumorzellen exprimiert. Dazu zählen Adenokarzinome des Dickdarms, der Bauchspeicheldrüse und der Prostata, Nierenzellkarzinome und Sarkome des Endometriums.<sup>29-30</sup> Desweiteren konnte CD10 im Tumorstroma des duktales Karzinoma in situ,<sup>31</sup> des invasiven Mammakarzinoms<sup>32-33</sup> sowie in Magenkarzinomen<sup>34</sup> nachgewiesen werden. Die Untersuchung gesunder Haut in paraffineingebettetem Gewebe ergab eine Anfärbung von Talgdrüsen und ekkrinen Drüsen, Myoepithelzellen und Haarfollikeln, wobei insbesondere die innere Haarwurzelscheide, die Haarmatrix und die perifollikuläre Bindegewebshülle eine

CD10-Expression zeigten.<sup>28, 35</sup> Außerdem wurde das CD10-Antigen in Neoplasien der Haut untersucht und konnte in Melanomen<sup>36-37</sup>, Dermatofibromen und Dermatofibrosarkomen nachgewiesen werden.<sup>38</sup> In den letzten Jahren sind einige Studien über die stromale und tumorale Expression von CD10 in trichogenen Hauttumoren erschienen. Eine Expression von CD10 konnte in Basalzellkarzinomen, Trichoepitheliomen, Pilomatrixomen, Trichoblastomen, Trichoadenomen und Trichofollikulomen beobachtet werden.<sup>35, 38-42</sup> In wie weit sich Fibroepitheliome vom Pinkus-Typ und seborrhoische Keratosen mit CD10 anfärben, wurde bisher nicht untersucht.

### **1.2 Adnextumoren mit Haarfollikeldifferenzierung**

#### **1.2.1 Historische Einführung**

Headington war der Erste, der die Tumoren, die ihren Ursprung vom Haarfollikel nehmen, histologisch klassifizierte. Es erschienen in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts umfassende Arbeiten, in denen er die follikulären Adnextumoren als „trichogenic tumors“ bezeichnete und in viele Untergruppen gliederte.<sup>43-45</sup> Ackerman et al. kritisierten diese Einteilung und führten eine genauere Beschreibung der histopathologischen Merkmale der einzelnen Tumoren durch, womit eine exaktere Klassifikation dieser Tumoren möglich wurde.<sup>46</sup> Er fasste die von Headington beschriebenen Tumoren als Trichoblastome zusammen und definierte das solide Basalzellkarzinom als „trichoblastic cancer“ als bösartiges Gegenstück zu den gutartigen Trichoblastomen.<sup>47</sup> Tabelle 1 gibt einen Überblick über die derzeit gültige Klassifikation der follikulären Adnextumoren.<sup>48</sup> Die hervorgehobenen Tumorentitäten sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

**Tabelle 1.** Klassifikation der Adnextumoren mit Haarfollikeldifferenzierung<sup>48</sup>

---

**Benigne folliculäre Adnextumoren**

---

**Desmoplastisches Trichoepitheliom**

Fibrofollikulom

Fibröse Gesichtspapel

Haarfollikelnävus

Haarscheidenakanthom

Invertierte folliculäre Akanthose

Kutanes Lymphadenom

Naevus comedonicus

Naevus sebaceus

Neurofollikuläres Hamartom

Panfollikulom

Pilomatrixom und Matrixom

Riesenpore Winer

Trichoadenom

**Trichoblastom**

Trichodiscom

**Trichoepitheliom**

**Trichofollikulom**

Tricholemmom

Tumor des folliculären Infundibulums

---

**Maligne folliculäre Adnextumoren**

---

**Basalzellkarzinom**

Pilomatrixkarzinom

Tricholemmales Karzinom

---

### 1.2.2 Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom wurde im Jahre 1824 von Jacob erstbeschrieben.<sup>49</sup> Knapp ein Jahrhundert später (1903) vermutete Krompecher in seiner Publikation, dass dieser Tumor von den Basalzellen der Epidermis ausgehen könnte und gab ihm den heute gültigen Namen.<sup>50</sup> Heutzutage ist das Basalzellkarzinom der am häufigsten auftretende Tumor des Menschen.<sup>51-53</sup> Die höchsten Inzidenzraten zeigt Australien mit bis zu 2% pro Jahr.<sup>52</sup> Weltweit steigen sie kontinuierlich an.<sup>54-55</sup> Die Hälfte aller Basalzellkarzinome treten zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr mit zunehmender Rate im höheren Alter auf.<sup>51</sup> Männer sind häufiger betroffen bei einem Verhältnis 2:1, wobei aber auch junge Frauen Basalzellkarzinome entwickeln können.<sup>56-57</sup> Einer der Hauptrisikofaktoren ist die Exposition mit ultravioletter Strahlung, wobei insbesondere Sonnenbäder mit intermittierend hoher UV-Strahlung in der Kindheit und Adoleszenz eine Rolle spielen.<sup>58-60</sup> Zu den wichtigsten physischen Risikofaktoren zählen die hellen Hauttypen I und II, rote oder blonde Haare und grüne oder blaue Augen<sup>61</sup> sowie männliches Geschlecht, höheres Lebensalter und Immunsuppression.<sup>62</sup> Darüber hinaus werden Expositionsaktoren wie Arsen, ionisierende Strahlung, Strahlentherapie sowie die Phototherapie mit PUVA oder UV-B für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen verantwortlich gemacht.<sup>56,63-65</sup> Bei den sporadisch auftretenden Basalzellkarzinomen lässt sich häufig eine somatische Mutation des *ptch*-Tumorsuppressorgens nachweisen, die in einer Inaktivierung des PTCH1-Proteins, seltener des PTCH2-Proteins mündet. Die damit verbundene fehlende Hemmung durch das PTCH-Protein führt zu einer konstitutiven Aktivierung des Sonic Hedgehog-Signalweges und damit zu einer Störung der Zellregulation.<sup>66</sup> Liegt eine Keimbahnmutation des *ptch*-Gens vor, kommt es zu einem multiplen Auftreten von Basalzellkarzinomen im Rahmen des autosomal-dominant vererbten nävöiden Basalzellkarzinomsyndroms (Syn.: Goltz-Gorlin-Syndrom).<sup>67</sup>

Das Basalzellkarzinom tritt üblicherweise in sonnenlichtexponierten Regionen der Haut auf und ist mit 80% am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich vertreten, gefolgt vom Stamm mit 15% sowie seltener an Armen und Beinen.<sup>52</sup>

Das klinische Erscheinungsbild ist sehr vielfältig, wobei 10 – 40% der Basalzellkarzinome Mischformen zeigen. Klinische Subtypen sind noduläre, pigmentierte, sklerodermiforme und superfizielle Basalzellkarzinome. Die häufigste

Form ist das im Kopfbereich lokalisierte noduläre Basalzellkarzinom.<sup>68</sup> Es beginnt zumeist als eine breitbasig aufsitzende, halbkugelig erhabene Papel von glasiger Oberfläche. Schreitet es fort, kann sich daraus eine Plaque mit ulzeriertem Zentrum und perlschnurartig aufgeworfenem Randwall mit Teleangiectasien entwickeln (Ulcus rodens). Es handelt sich beim Basalzellkarzinom um einen langsam wachsenden Tumor, welcher jedoch, bleibt er, das Gewebe weit infiltrieren kann und somit einen erheblichen Weichteilschaden bis hin zur Knochendestruktion verursachen kann.<sup>69</sup> Desweiteren gibt es superfizielle Basalzellkarzinome, die vor allem am Rumpf lokalisiert sind und sich vorwiegend als schuppige, erythematöse Plaques präsentieren.<sup>70-71</sup> Der problematischste, da schwer abgrenzbare klinische Subtyp ist das sklerodermiforme Basalzellkarzinom, auch genannt morpheaformes, infiltrierendes oder fibrosierendes Basalzellkarzinom, welches meist als narbig-weißliche unscharf begrenzte Plaque in Erscheinung tritt und etwa 5% aller Basalzellkarzinome ausmacht. Die große klinische Bedeutung liegt darin begründet, dass das sklerodermiforme Basalzellkarzinom ein aggressiveres Verhalten zeigt als die anderen Basalzellkarzinomsubtypen, es meist erst spät diagnostiziert wird und die Exzisionsränder aufgrund der unscharfen Begrenzung gegenüber dem gesunden Gewebe in Operationen häufig unterschätzt werden.<sup>71-72</sup> Obwohl das Basalzellkarzinom lokal destruierend wächst, metastasiert es nur in 0,0028% - 0,5% der Fälle.<sup>73</sup> Histologisch zeigt sich ein epithelialer Tumor mit basaloid differenzierten, chromatinreichen Zellen. Typischerweise besteht eine Spaltbildung zwischen dem zellreichen Tumorstroma und den Palisadenzellen am Rand des Tumors. Besonders beim nodulären Basalzellkarzinom zeigt sich eine palisadenartige Anordnung der Tumorzellen im Randbereich. Pigmentierte Basalzellkarzinome präsentieren sich ähnlich, mit dem Unterschied, dass sie das Farbpigment Melanin enthalten und von zahlreichen Melanozyten durchsetzt sind. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom zeigt in der Histologie eine Proliferation dünner Tumorzellstränge, welche häufig die retikuläre Dermis infiltrieren und eine enorme fibroblastenreiche Stromareaktion hervorrufen.<sup>51, 69, 74</sup>

Die klinischen Differenzialdiagnosen sind auch aufgrund der großen Variabilität an Erscheinungsbildern zahlreich. Dazu gehören das spinozelluläre Karzinom (Spinaliom, Spindelzellkarzinom), das maligne Melanom, melanozytäre Nävi und die pigmentierte

seborrhoische Keratose (vor allem bei pigmentierten Basalzellkarzinomen) sowie der Morbus Bowen, Ekzemerkrankungen und Psoriasis herde bei superfiziellen Basalzellkarzinomen. Beim nodulären Basalzellkarzinom spielen auch andere epitheliale Hauttumoren, besonders das Trichoblastom und das Trichoepitheliom, eine bedeutende Rolle.<sup>69</sup> Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet in Klinik und Histologie das sklerodermiforme Basalzellkarzinom aufgrund der großen morphologischen Ähnlichkeit zu dem desmoplastischen Trichoepitheliom und dem desmoplastischen spinozellulären Karzinom.<sup>72</sup> In der Diagnostik schließt sich an die klinische Untersuchung eine histopathologische Untersuchung an. Hierbei können die Tumorart mit eventuellem Subtypen sowie die Tumordinfiltration in die Tiefe und zur Seite auf vollständige Resektion beurteilt werden.<sup>68</sup> Primäres Ziel der Behandlung von Basalzellkarzinomen ist die komplette Entfernung des Tumors mit bestmöglichem Funktionserhalt und kosmetischem Ergebnis. Dabei unterscheidet man operative und nicht-operative Vorgehensweisen. Therapeutisches Standardvorgehen ist die operative Exzision mit histologischer Sicherung. Desweiteren gibt es chirurgische Methoden wie die Kürettage, Kryochirurgie oder Elektroverödung, welche jedoch wenig aggressiven Läsionen vorbehalten sind.<sup>52</sup> Bei inkompletter Resektion muss beim infiltrativen Typ und bei Auftreten im Gesicht immer eine Nachresektion erfolgen.<sup>75</sup> Daneben existieren nicht-invasive Behandlungsformen wie die Radiotherapie, Chemo- oder Immuntherapie sowie die photodynamische Therapie. Die Radiotherapie ist vor allem Patienten mit Tumoren, welche der operativen Therapie schlecht zugänglich sind sowie älteren Patienten, für die eine operative Therapie zu viele Risiken birgt, vorbehalten.<sup>76</sup> Die topische Immuntherapie mit Imiquimod wird nur für superfizielle Basalzellkarzinome empfohlen und sollte nicht bei sklerodermiformen, nodulären, invasiven oder Rezidivtumoren sowie Tumoren im Gesicht zur Anwendung kommen.<sup>52</sup> Ein weiteres Verfahren stellt die photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure dar, welche eine effektive Therapie sowohl für superfizielle als auch für noduläre Basalzellkarzinome häufig mit einem besseren kosmetischen Ergebnis als die Chirurgie darstellt.<sup>77</sup> Allerdings ist diese Methode mit einer hohen Rezidivrate behaftet.<sup>52</sup> Eine neue Therapiemöglichkeit besteht in der medikamentösen Hemmung des relevanten Signalweges.<sup>78</sup>

### 1.2.3 Der Pinkus-Tumor

Hermann Pinkus gilt als Namensgeber und Erstbeschreiber dieses im Jahr 1953 als „pre-malignant fibroepithelial tumour“ bezeichneten Tumors, den er als eine prä-maligne Variante des Basalzellkarzinoms auffasste.<sup>79</sup> Über die Dignität des Tumors wird nach wie vor viel diskutiert. Während Ackerman ihn als Variante des Basalzellkarzinoms (trichoblastisches Karzinom) einordnet,<sup>80</sup> plädieren Le Boit und Bowen für die Einteilung als fenestriertes Trichoblastom.<sup>81-82</sup>

Der Pinkus-Tumor tritt bevorzugt am unteren Rücken und an den Oberschenkeln auf und imponiert makroskopisch als fleischfarbenes Knötchen. Im mikroskopischen Bild zeigt sich ein feinverästeltes Netzwerk von Strängen basaloider Zellen, welche von der Epidermis ausgehen und von einem fibrösen Stroma umgeben sind.<sup>72</sup>

### 1.2.4 Das Trichoblastom

Trichoblastome bilden eine Gruppe von follikulären Adnextumoren, welche ein breites morphologisches Spektrum zeigen, wodurch in der Vergangenheit keine einheitliche Nomenklatur bestand. Erst Ackerman schlug im Jahr 2001 den Begriff „Trichoblastom“ vor und kategorisierte damit alle gutartigen Tumoren, die sich aus follikulären Keimzellen ableiten.<sup>47</sup> Die Tumoren treten ohne Geschlechtspräferenz fast in jedem Lebensalter auf und sind meist im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Besonders häufig treten sie in Assoziation mit einem Talgdrüsennävus (Naevus sebaceus) auf. Klinisch imponiert eine solitäre, pigmentierte oder hautfarbene Papel, welche nicht ulzeriert und ein endo- oder exophytisches Wachstum bei einer durchschnittlichen Größe von ein bis zwei Zentimetern zeigt. Histologisch handelt es sich um scharf begrenzte Zellnester, welche von zellreichem Stroma umgeben, symmetrisch angeordnet und vertikal wachsend sind. Es findet sich eine Spaltbildung zwischen Tumorstroma und umgebenden Bindegewebe. Folgende Wachstumsmuster werden unterschieden: groß- und kleinknotig, razemiform, retiform und siebartig. Oftmals werden mehrere Muster innerhalb eines Trichoblastoms beobachtet.<sup>48</sup> Die wichtigste Differenzialdiagnose stellt das Basalzellkarzinom dar. Die Therapie der Wahl ist die komplette Exzision des Tumors.<sup>72</sup>

### **1.2.5 Das desmoplastische Trichoepitheliom**

Das desmoplastische Trichoepitheliom tritt meist solitär im Gesicht, vor allem an der Stirn, am Kinn und an den Wangen auf und betrifft vorwiegend jüngere Frauen. Ein multiples Vorkommen wurde beschrieben. Seit 1977 wird es als eigenständige Entität gehandelt. Klinisch imponiert eine zwischen drei bis acht Millimeter große, asymptomatische derbe Papel mit erhabenem Randwall und tieferliegendem nicht-ulzeriertem Zentrum. Histologisch zeigen sich gut begrenzte epitheliale Proliferationen in Form von kleinen Inseln und dünnen Strängen aus basaloide Zellen, fokalen Verkalkungen, Epidermiszysten und ein desmoplastisches Stroma. Problematisch ist die klinische und histologische Abgrenzung zum sklerodermiformen Basalzellkarzinom.<sup>83</sup>

### **1.2.6 Das Trichoepitheliom**

Das Trichoepitheliom, welches auch als oberflächliche Variante des Trichoblastoms aufgefasst wird, tritt meist bei jüngeren Erwachsenen an den Prädilektionsstellen Nase, Wangen und obere Lippe auf. Multiple Trichoepitheliome sind autosomal-dominant vererbt und treten meist schon in der Kindheit oder Pubertät auf. Sie können im Zusammenhang mit einem Brooke-Spiegler-Syndrom stehen. Klinisch zeigen sich hautfarbene Knötchen von einem halben Zentimeter Größe. Histologische Charakteristika des Tumors sind symmetrische basaloide Zellkomplexe mit infundibulozystischen Strukturen, die in fibrösem Stroma eingebettet sind. Differenzialdiagnostisch wichtig ist wiederum die Unterscheidung zum Basalzellkarzinom.

### **1.2.7 Das Trichofollikulom**

Das Trichofollikulom ist ein seltener, meist im Gesicht auftretender Tumor des Erwachsenenalters. Klinisch wird er durch eine kuppelförmige Papel mit zentraler Pore charakterisiert, aus der oft ein kleines Haarbüschel herausragt. Histologisch sieht man ein oder mehrere dilatierte Haarfollikel, welche Hornmaterial oder Vellushaare enthalten. Die dilatierten Haarfollikel werden von kleineren Follikeln strahlenförmig umlagert, welche ihrerseits sekundäre oder tertiäre Haarfollikel aufweisen.

### 1.3 Die seborrhoische Keratose

Die seborrhoische Keratose ist kein trichogener Tumor. Sie wurde als Kontrolle mit untersucht. Sie gehört zur Gruppe der gutartigen epidermalen Tumoren und tritt insbesondere bei Patienten im höheren Lebensalter ohne Geschlechtspräferenz auf. Klinische Merkmale sind eine scharfe Randbegrenzung, eine weiche, matte Oberfläche, die sich mehr oder weniger exophytisch vorwölbt und zerklüftet sowie Hornzysten. Die Läsionen sind hautfarben oder braun-schwarz pigmentiert, treten bevorzugt im Gesicht, am Stamm, an den Handrücken und Unterarmen auf und können einige Millimeter bis mehrere Zentimeter groß werden.<sup>84</sup> Histologisch ist die seborrhoische Keratose durch basaloide intraepidermale Proliferationen, Akanthosen und Hyperkeratosen sowie Hornzysten und Pseudohornzysten charakterisiert. Es werden folgende sechs Typen unterschieden: hyperkeratotischer, akanthotischer, bowenoider, adenoider bzw. retikulärer, klonaler und invertiert follikulärer Typ.<sup>48</sup> Differenzialdiagnostisch wichtig ist die Abgrenzung gegenüber malignen Melanomen, Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen. Darüber hinaus sind auch einige Fälle beschrieben, in denen Basalzellkarzinome in seborrhoischen Keratosen aufgetreten sind.<sup>85</sup>

### 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die Einteilung der follikulären Adnextumoren wurde im vergangenen Jahrhundert häufig kritisiert und ist nach wie vor ein Punkt von Diskussionen.<sup>46-47, 80, 82</sup> Alle follikulären Adnextumoren weisen als Ursprung den Haarfollikel auf, wodurch viele Gemeinsamkeiten bestehen. Klinisch und histologisch sind demgegenüber Merkmale beschrieben worden, die Unterschiede zwischen einzelnen Tumoren aufzeigen. Die Differenzialdiagnose zwischen den seltenen benignen trichogenen Hauttumoren und dem häufigen Basalzellkarzinom stellt aufgrund ihrer Ähnlichkeit nicht nur den Kliniker, sondern auch den Pathologen vor eine Herausforderung. Eine Unterscheidung zwischen einem benignen und einem malignen Tumor ist jedoch für den Patienten nicht zuletzt wegen des unterschiedlichen Therapieregimes von größter Bedeutung. Benigne Adnextumoren können mit einem schmalen Rand gesunden Gewebes entfernt werden, wohingegen das maligne Basalzellkarzinom aufgrund des destruktiven Wachstums

einer vollständigen operativen Entfernung mit einem Sicherheitsabstand von 3-4 mm bedarf.<sup>86</sup> Manchmal können bereits klinische Gesichtspunkte entscheidende Hinweise liefern. Dazu sollte in der vorliegenden Arbeit das Alter der Patienten, deren Geschlecht und die Lokalisation der Hautveränderungen erhoben und mit publizierten Daten verglichen werden. Neben den klinischen Angaben ermöglicht die Immunhistologie eine Unterscheidung von einzelnen Tumoren. In dieser Hinsicht sollte die Literatur bezüglich immunhistologischer Marker studiert und deren Bedeutung für die Differenzialdiagnose erörtert werden. Einer dieser Marker ist der Antikörper gegen CD10 (CALLA), dessen Expression in follikulären Adnextumoren sowie differenzialdiagnostische Qualität bisher nur in kleinen Fallstudien beurteilt wurde. In der vorliegenden Arbeit sollten die publizierten Ergebnisse anhand einer großen Anzahl an trichogenen Hauttumoren konkretisiert und gegebenenfalls verifiziert werden. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Stärke und das Muster der epithelialen Expression von CD10 gelegt werden. Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob es unterschiedliche Reaktionen im peritumoralen Stroma der einzelnen Tumorentitäten gibt. Die eigenen Daten sollten mit den Ergebnissen publizierter Studien verglichen und eine Einschätzung bezüglich der differenzialdiagnostischen Bedeutung von CD10 in Basalzellkarzinomen und gutartigen trichogenen Hauttumoren abgeleitet werden.

## **MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Klinische Untersuchungen**

In der vorliegenden Arbeit wurden 119 histologische Präparate von Patienten untersucht, bei denen im Zeitraum vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2009 ein epithelialer Hauttumor in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg entfernt wurde. Dazu gehören 28 solide Basalzellkarzinome, 15 sklerodermiforme Basalzellkarzinome, 21 Pinkus-Tumoren, 20 Trichoblastome, neun Trichofollikulome, elf Trichoepitheliome, fünf desmoplastische Trichoepitheliome sowie zehn seborrhoische Keratosen. Die mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbten Präparate sowie die dazugehörigen gewebeenthaltenden Paraffinblöcke stammen aus dem Archiv der Universitäts-Hautklinik und wurden zum größten Teil von einer vorausgegangenen Studie übernommen.<sup>87</sup> Die Präparate mit seborrhoischen Keratosen wurden eigenständig ausgewählt. Die klinischen Informationen wie das Alter der Patienten bei Exzision, das Geschlecht der Patienten und die Lokalisation der Tumoren wurden den histologischen Anforderungsscheinen und Befunden der Patienten entnommen. Die Einteilung der Lokalisation orientierte sich am ICD-O-3-Tumorlokalisationsschlüssel, wobei das Kapillitium zusätzlich in die Regionen „frontal“, „temporal“, „parietal“ und „okzipital“ gegliedert wurde.<sup>88</sup>

### **2.2 Histologische Untersuchungen**

#### **2.2.1 Immunhistologische Grundlagen**

Immunhistochemische Techniken werden angewandt, um Antigenstrukturen in Zellen und Gewebeschnitten im mikroskopischen Bild nachzuweisen. Das Prinzip basiert auf einer spezifischen Bindungsfähigkeit eines Antikörpers an sein Epitop. Mithilfe von Detektionssystemen kann diese Antigen-Antikörper-Reaktion lichtmikroskopisch als Farbsignal nachgewiesen werden.

Da die Formalinfixierung durch Methylbrückenbildung zu einer Veränderung der Epitopstruktur führt und damit viele Epitope maskiert, muss bei einigen Antikörpern eine Antigendemaskierung durch das „heat induced epitope retrieval“-Verfahren (HIER) erfolgen, bevor die immunhistochemische Färbung durchgeführt werden kann. Die entparaffinierten Schnitte werden im Puffer gekocht und anschließend langsam abgekühlt. Es wird vermutet, dass die langsame Abkühlphase der entscheidende Schritt der Wiederherstellung der Epitopstruktur ist.

In dieser Arbeit wurde der Antikörper gegen das Antigen CD10 (CALLA, Neutrale Endopeptidase) verwendet. CD10 wird unter anderem auf hämatopoetischen Stammzellen, Fibroblasten, Nierenepithelien und Granulozyten exprimiert. Darüber hinaus ist bekannt, dass er sich in follikulären Adnextumoren nachweisen lässt.

Der Bindungsnachweis erfolgt durch die Labeled-Streptavidin-Biotin-Methode (LSAB), die sich die hohe Affinität von Avidin zu Biotin zunutze macht. Zuerst werden die Schnitte mit dem Primärantikörper CD10 inkubiert, welcher an die membrangebundene Metalloendopeptidase bindet. Daraufhin wird das Gewebe mit einem gegen CD10 gerichteten sekundären biotinylierten Brückenantikörper benetzt. Als letzten Schritt bindet nun Streptavidin, welches seinerseits enzymgekoppelt ist, mit hoher Affinität an das Vitamin Biotin.

Mit der Zugabe eines Substrates und eines Chromogens erfolgt die Enzym-Substratreaktion, wobei ein farbloses Chromogen in ein farbiges Enzymprodukt umgewandelt wird. Zur besseren Beurteilung wird eine Gegenfärbung durch Blaufärbung der Zellkerne mittels Hämatoxylinlösung durchgeführt. Die immunhistochemischen Färbungen wurden von mir nach folgender Arbeitsanweisung (siehe Färbeprotokoll auf den Seiten 14-15) in den Laboratorien für Histologie und Autoimmundiagnostik der Universitäts-Hautklinik Würzburg durchgeführt.<sup>48</sup>

### **2.2.2 Aufarbeitung der Präparate**

Es handelte sich um formalinfixierte, in Paraffin eingebettete Operationspräparate. Von den für diese Studie ausgewählten Präparaten wurden von mir 4 µm dicke Schnitte mit einem Mikrotom (Microm Heidelberg HM 355) hergestellt, auf einem Wasserbad bei 42°C ausgebreitet und auf SuperFrost® Plus Objektträgern (R. Langenbrinck, 25 mm x 75 mm x 1,0 mm) fixiert. Die Schnitte wurden bei 70°C im Objektträger-

Schnelltrockner TDO 66 (medite) für zweimal zehn Minuten getrocknet und daraufhin im Jung Autostainer XL (Leica) durch Xylol entparaffiniert und in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert. Anschließend wurde die immunhistochemische Färbung durchgeführt. Dazu wurde folgendes Protokoll verwendet:

Protokoll für die Färbung mit dem Antikörper CD10:

- 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 2 Tropfen CD10 (Novocastra (Leica) RTU-CD10-270, 56C6) auf die Schnitte pipettieren und eine Stunde 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/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Substrate Solution (Kit Dako Real Detections System K5003) auf die Schnitte geben und 15 Minuten bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer einwirken lassen
- kurz die Schnitte in Aqua dest. waschen

- die Schnitte in Hämalaun eine Minute gegenfärben und 5-10 Minuten in Leitungswasser stellen
- Schnitte in Aqua dest. stellen und mit Aquatex und Deckgläschen 24 x 32 mm eindecken

### 2.2.3 Auswertung der immunhistochemischen Färbung mit CD10

Die CD10-gefärbten Präparate wurden unter dem Lichtmikroskop bei folgenden Vergrößerungen gesichtet: 20-, 40-, 100- und 200fach. Die Auswertung wurde mehrfach vorgenommen, bis eine geeignete Methode gefunden wurde, um das Beobachtete in Zahlen auszudrücken. Die Stärke der CD10-Expression wurde in den randständigen epithelialen Zellen und im Tumorzentrum bei jenen Tumoren, die eine solche Gliederung aufgrund ihrer Morphologie und ihres CD10-Expressionsmuster zuließen, getrennt voneinander beurteilt. Im Einzelnen zählen das solide Basalzellkarzinom, das Trichoblastom, das Trichoepitheliom, der Pinkus-Tumor und die seborrhoische Keratose dazu. Es wurden nur CD10-Farbreaktionen von starker Intensität berücksichtigt, um einer Beeinflussung der Ergebnisse durch eine unspezifische Hintergrundfärbung entgegenzuwirken.

Die Stärke der CD10-Expression wurde in den randständigen und zentralen Zellen gemäß folgender Einteilung mit Werten zwischen [0] – [2] bewertet:

[0]: Negativ (< 10% positive Zellen)

[1]: Schwach exprimiert (10 - 50% positive Zellen)

[2]: Stark exprimiert (> 50% positive Zellen)

Eine derartige Einteilung in „randständig“ und „zentral“ war beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom sowie beim desmoplastischen Trichoepitheliom aufgrund der Tumormorphologie meist nicht möglich. Aus diesem Grund wurde bei diesen Tumoren die gesamte Tumoranfärbung beurteilt. Dazu wurde die gleiche Einteilung wie bei den oben genannten Tumoren verwendet. Das gleiche gilt für die Stärke der CD10-Expression im peritumoralen Gewebe.

Die Verteilung der CD10-positiven Tumorzellen wurde im soliden Basalzellkarzinom, Trichoblastom, Trichoepitheliom, Fibroepitheliom vom Pinkustyp und in der seborrhoischen Keratose in folgende Kategorien eingeteilt:

[1]: Randständige Anfärbung

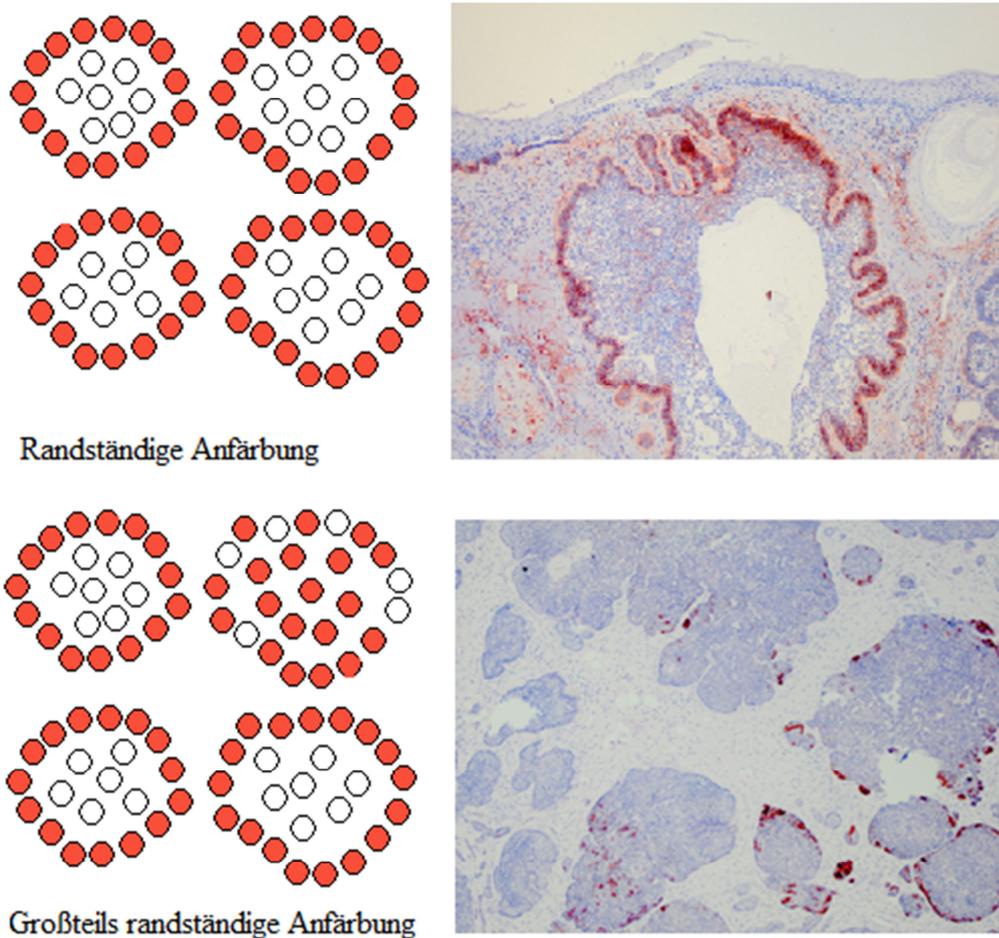
[2]: Großteils randständige Anfärbung mit diffusen Anteilen

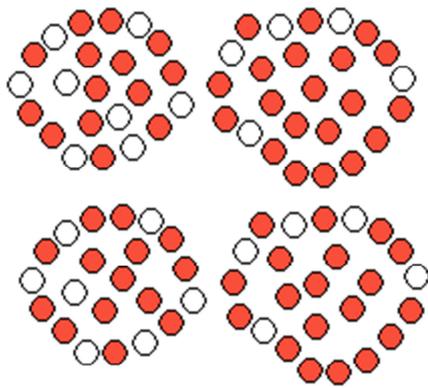
[3]: Diffuse Anfärbung

[4]: Großteils diffuse Anfärbung mit randständigen Anteilen

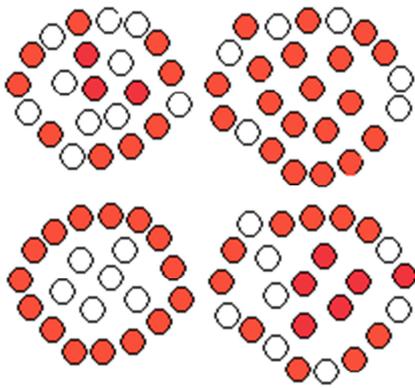
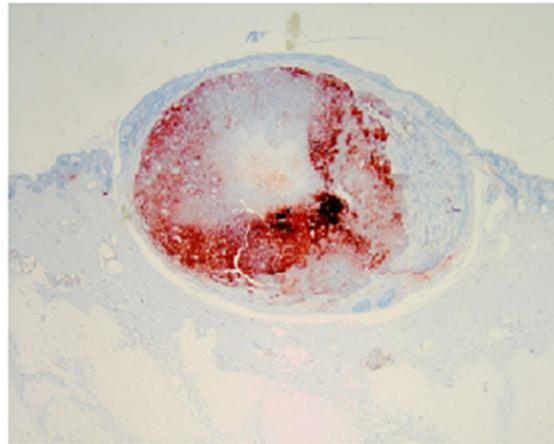
[5]: Sowohl randständige als auch diffuse Anfärbung in einem Verhältnis 1:1

**Abbildung 1.** Schematische Darstellung der Verteilung der CD10-positiven Zellen

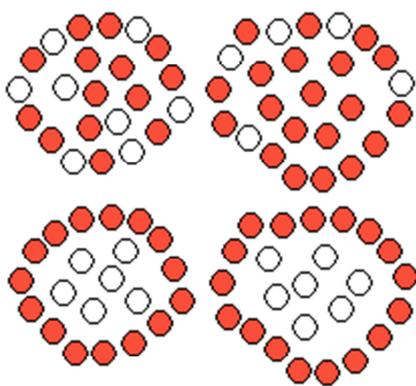
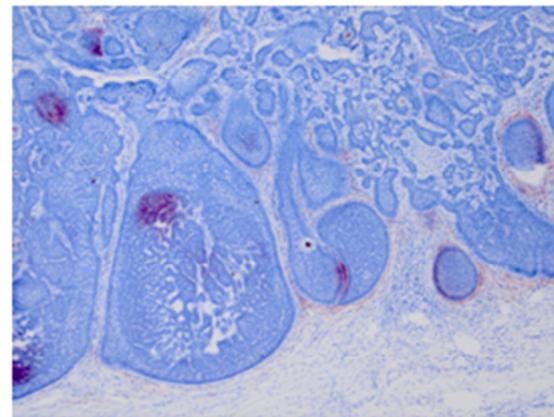




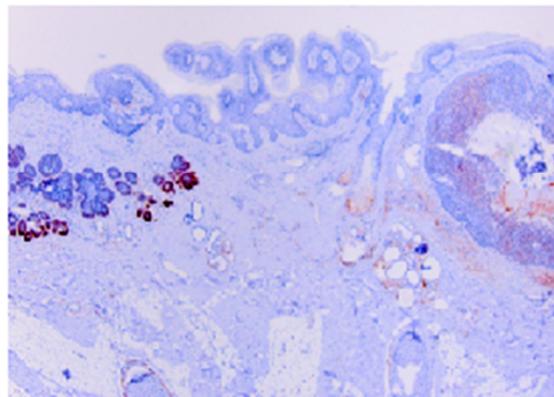
Diffuse Anfärbung



Großteils diffuse Anfärbung



Randständige und diffuse Anfärbung im Verhältnis 1:1



### 2.2.4 Statistik

Für die statistischen Berechnungen kam das Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences Version 18.0 (SPSS) zur Anwendung. Zum Vergleich der kategorialen Variablen wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, um zu erfahren, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen gibt. Jeder Test liefert einen p-Wert ( $p = \text{probability}$ ), der an seinem Signifikanzniveau gemessen wird. Das Signifikanzniveau lag hier bei  $p < 0,05$ . Beim Vergleich von mehr als zwei Variablen wurde der p-Wert gemäß der Korrektur von Bonferroni korrigiert. Die Ergebnisse wurden graphisch durch Säulendiagramme veranschaulicht. Die klinischen Daten wurden mit Microsoft Office Excel 2003 ausgewertet.

## **ERGEBNISSE**

### **3.1 Auswahl des Tumorkollektivs**

Die vorliegende Arbeit umfasst eine Untersuchung von 28 soliden Basalzellkarzinomen, 15 sklerodermiformen Basalzellkarzinomen, 21 Pinkus-Tumoren, 20 Trichoblastomen, neun Trichofollikulomen, elf Trichoepitheliomen, fünf desmoplastischen Trichoepitheliomen sowie zehn seborrhoischen Keratosen, die im Zeitraum 2000 bis 2009 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg mittels histologischer Untersuchung diagnostiziert wurden (siehe auch Tabelle 2). Das histologische Archiv der Universitäts-Hautklinik Würzburg umfasst pro Jahr zwischen 25000 und 30000 histologische Präparate, wovon insgesamt 119 für diese Arbeit ausgewählt wurden.

### **3.2 Klinische Merkmale der Patienten**

#### **3.2.1 Alter der Patienten**

Da der Wachstumsbeginn der Tumoren meist unbekannt ist, wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme bestimmt. Der jüngste Patient des Kollektivs ist 21 Jahre alt, der älteste 94 Jahre alt gewesen. Das Durchschnittsalter lag bei  $63,2 \pm 17,6$  Jahren. Der Altersmittelwert bei den Männern betrug  $66,0 \pm 16,4$  Jahre und bei den Frauen  $60,0 \pm 18,5$  Jahre. Die 28 Patienten mit einem soliden Basalzellkarzinom hatten ein mittleres Alter von 74,4 Jahren (Standardabweichung  $\pm 12,1$ ), wobei der jüngste 46 und der älteste Patient 94 Jahre alt war. Die sklerodermiformen Basalzellkarzinome waren bei Patienten im Alter von 56 bis 93 Jahren aufgetreten mit einem Mittelwert von  $76,1 \pm 9,5$  Jahren. Das Alter der 21 Patienten mit einem Pinkus-Tumor lag im Mittel bei  $58,9 \pm 14,4$  Jahren mit einer Spanne von 30 bis 80 Jahren. Die größte Spanne von 21 Jahren bis 91 Jahren zeigten die Patienten, bei denen ein Trichoblastom diagnostiziert wurde. Das mittlere Alter belief sich auf  $57,0 \pm 18,0$  Jahre. Patienten mit einem Trichofollikulom waren im Mittel  $53,5 \pm$

21,0 Jahre alt mit einem großen Abstand zwischen dem jüngsten (23 Jahre) und dem ältesten Patienten (86 Jahre). Den niedrigsten Altersdurchschnitt ( $46,8 \pm 17,7$  Jahre) wiesen die Patienten mit Trichoepitheliomen auf mit einer Spanne von 25 bis 79 Jahren. Die Präparate mit desmoplastischen Trichoepitheliomen stammten von Patienten im Alter von 37 bis 64 Jahren, die im Mittel  $52,0 \pm 10,9$  Jahre alt waren. Das mittlere Alter der Patienten mit seborrhöischer Keratose lag bei  $66,7 \pm 15,1$  Jahren. Der jüngste Patient war bei Entfernung des Tumors 44, der älteste 87 Jahre alt. Tabelle 2 veranschaulicht die oben genannten Werte bezüglich des Alters der Patienten.

**Tabelle 2.** Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme

| <b>Tumorart</b>                               | <b>Mittleres Alter <math>\pm</math> Standardabweichung</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Solide<br>Basalzellkarzinome (n=28)           | 74,4 $\pm$ 12,1                                            | 46             | 94             |
| Sklerodermiforme<br>Basalzellkarzinome (n=15) | 76,1 $\pm$ 9,5                                             | 56             | 93             |
| Pinkus-Tumore (n=21)                          | 58,9 $\pm$ 14,4                                            | 30             | 80             |
| Trichoblastome (n=20)                         | 57,0 $\pm$ 18,0                                            | 21             | 91             |
| Trichofollikulome (n=9)                       | 53,3 $\pm$ 21,0                                            | 23             | 86             |
| Trichoepitheliome (n=11)                      | 46,8 $\pm$ 17,7                                            | 25             | 79             |
| Desmoplastische<br>Trichoepitheliome (n=5)    | 52,0 $\pm$ 10,9                                            | 37             | 64             |
| Seborrhöische<br>Keratosen (n=10)             | 66,7 $\pm$ 15,1                                            | 44             | 87             |

### 3.2.2 Geschlecht der Patienten

Das Kollektiv umfasste 64 Patienten männlichen Geschlechts (53,8%) und 55 Patienten weiblichen Geschlechts (46,2%). Aus Tabelle 3 geht hervor, dass 17 von 28 soliden Basalzellkarzinomen von Männern (60,7%) und elf von Frauen (39,3%) stammten. Für das sklerodermiforme Basalzellkarzinom ergab sich eine ähnliche

### 3. ERGEBNISSE

---

Geschlechterverteilung mit elf männlichen (73,3%) und vier weiblichen Patienten (26,7%). Umgekehrt waren die Proportionen beim Pinkus-Tumor mit sieben Männern (33,3%) und 14 Frauen (66,7%), während bei den Trichoblastomen wiederum 15 von 20 Patienten männlichen (75%) und fünf weiblichen Geschlechts (25%) waren. Das Trichofollikulom wurde mit acht von neun Präparaten großteils bei Frauen (88,9%) entfernt und nur bei einem Mann (11,1%). Ein ähnliches Verhältnis lag bei den Trichoepitheliomen mit drei Männern (27,3%) und acht Frauen (72,7%) vor. Unter den fünf desmoplastischen Trichoepitheliomen fanden sich lediglich eine Frau (20%) und vier Männer (80%). Neun von zehn Patienten mit seborrhoischer Keratose waren männlichen (90%) und eine weiblichen Geschlechts (10%).

**Tabelle 3.** Geschlechterverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv

| <b>Tumorart</b>           | <b>Männer</b> | <b>Frauen</b> | <b>Summe</b> |
|---------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Solide                    |               |               |              |
| Basalzellkarzinome (n=28) | 17 (60,7 %)   | 11 (39,3 %)   | 28           |
| Sklerodermiforme          |               |               |              |
| Basalzellkarzinome (n=15) | 11 (73,3 %)   | 4 (26,7 %)    | 15           |
| Pinkus-Tumore (n=21)      | 7 (33,3 %)    | 14 (66,7 %)   | 21           |
| Trichoblastome (n=20)     | 15 (75,0 %)   | 5 (25,0 %)    | 20           |
| Trichofollikulome (n=9)   | 1 (11,1 %)    | 8 (88,9 %)    | 9            |
| Trichoepitheliome (n=11)  | 3 (27,3 %)    | 8 (72,7 %)    | 11           |
| Desmoplastische           |               |               |              |
| Trichoepitheliome (n=5)   | 1 (20,0 %)    | 4 (80,0 %)    | 5            |
| Seborrhoische             |               |               |              |
| Keratosen (n=10)          | 9 (90,0 %)    | 1 (10,0 %)    | 10           |

---

#### 3.2.3 Lokalisation der Tumoren

Die Mehrheit der soliden (22 von 28 (78,6%)) und sklerodermiformen Basalzellkarzinome (13 von 15 (86,7%)) waren im Bereich des Gesichtes aufgetreten, wohingegen dort keiner der Pinkustumoren lokalisiert war. Diese befanden sich zu 95,2% am Rumpf und an den Extremitäten. Die Trichoblastome wurden vorwiegend am Kopf (65%) entfernt, davon die meisten am Kapillitium (69,2%) und sieben (35%) an Rumpf und Extremitäten. Alle neun Trichofollikulome waren im Kopf-Hals Bereich zu finden, drei am Kapillitium (33,3%) und sechs (66,7%) im Gesicht. Neun der Patienten mit Trichoepitheliom zeigten die Veränderung am Kopf (81,8%) und zwei am Rumpf (18,2%). Vier von fünf Patienten (80%) mit desmoplastischem Trichoepitheliom wurde die Hautveränderung im Gesicht entfernt und einem (20%) an der Schulter. Die seborrhoischen Keratosen wiesen folgende Verteilung auf: fünf (50%) waren am Rumpf lokalisiert, drei (30%) manifestierten sich an den Extremitäten und zwei (20%) im Gesicht. Die Lokalisationen der einzelnen Tumoren sind in Tabelle 4 aufgelistet.

### 3. ERGEBNISSE

**Tabelle 4.** Lokalisation der Tumoren

| <b>Lokalisation</b>       | <b>Sol. BCC</b>   | <b>SkL. BCC</b> | <b>P</b>  | <b>TB</b> | <b>TF</b> | <b>TE</b> | <b>DTE</b> | <b>SK</b> |
|---------------------------|-------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Kapillitium               |                   |                 |           |           |           |           |            |           |
| parietal                  | 1                 |                 |           | 3         |           |           |            |           |
| okzipital                 |                   |                 |           | 2         |           | 1         |            |           |
| temporal                  |                   |                 |           |           |           |           |            |           |
| frontal                   |                   |                 |           |           |           |           |            |           |
| nicht näher<br>bezeichnet |                   |                 |           | 4         | 3         |           |            |           |
| Gesicht                   |                   |                 |           |           |           |           |            |           |
| Wange                     | 6                 | 6               |           |           | 3         | 1         | 2          | 1         |
| Stirn                     | 4                 | 3               |           | 2         | 1         | 1         | 1          |           |
| Kinn                      |                   |                 |           |           |           | 1         |            |           |
| Schläfe                   | 3                 |                 |           |           |           |           | 1          | 1         |
| Nase                      | 5                 | 4               |           | 2         | 2         | 5         |            |           |
| Brust und Rücken          | 2                 | 1               | 10        | 2         |           | 1         |            | 2         |
| Hals                      | 3                 |                 | 1         |           |           |           |            |           |
| Nacken                    |                   |                 |           |           |           |           |            |           |
| Schulter                  | 2                 |                 | 3         | 2         |           | 1         | 1          | 2         |
| Bauch                     |                   |                 | 3         |           |           |           |            | 1         |
| obere Extremität          | 1                 | 1               | 1         | 2         |           |           |            | 2         |
| untere Extremität         |                   |                 | 3         | 1         |           |           |            | 1         |
| besondere Lokalisation    | 1<br>subaurikulär |                 |           |           |           |           |            |           |
| <b>Summe</b>              | <b>28</b>         | <b>15</b>       | <b>21</b> | <b>20</b> | <b>9</b>  | <b>11</b> | <b>5</b>   | <b>10</b> |

Sol. BCC = Solides Basalzellkarzinom      SkL. BCC = Sklerodermiformes Basalzellkarzinom  
P = Pinkus-Tumor      TB = Trichoblastom      TF = Trichofollikulom  
TE = Trichoepitheliom      DTE = Desmoplastisches Trichoepitheliom      SK=Seborrhoische Keratose

### 3.3 Immunhistologische Untersuchungen der Expression von CD10

#### 3.3.1 Aspekte der Bestimmung der CD10-Expression

Bei der Auswertung der mittels CD10-gefärbten Tumoren wurden die Menge der angefärbten Zellen, deren Verteilungsmuster sowie die peritumorale Reaktion begutachtet. Da sich die Tumoren in ihrer Morphologie sowie in ihren Expressionsmustern (randständige oder zentrale Anfärbung) unterschieden, erwies es sich als sinnvoll, die Tumoren in drei Gruppen zu gliedern. Zur ersten Gruppe zählen die soliden Basalzellkarzinome, die Trichoblastome, die Trichoepitheliome, die Pinkus-Tumoren sowie die seborrhischen Keratosen, welche aufgrund ihrer Morphologie und ihres CD10-Expressionsmusters in die Kategorien „randständig“ und „zentral“ eingeteilt werden konnten. Dementsprechend erfolgte die Quantifizierung der CD10-positiven Tumorzellen in oben genannten Tumoren auch jeweils getrennt nach der Stärke der „randständigen Expression“ und der „zentralen Expression“ von CD10. Die zweite Gruppe bilden die morphologisch ähnlichen sklerodermiformen Basalzellkarzinome und desmoplastischen Trichoepitheliome, die aus nur wenigen Zelllagen bestehen und daher eine Einteilung in „randständig“ und „zentral“ nicht ermöglichen, weswegen der Vergleich mit den Tumoren der Gruppe 1 nicht möglich war. Bei diesen beiden Entitäten wurde der gesamte Tumor nach der Anzahl der CD10-positiv gefärbten Zellen beurteilt. Trichofollikulome bilden als einzige Tumorentität eine letzte Gruppe (Gruppe 3) aufgrund ihres eigenen Anfärbeverhaltens, das sich per se von den anderen Tumoren unterscheidet. Zur Untersuchung der Expression von CD10 in gesundem Gewebe wurden 92 tumorfreie Präparatspitzen mit CD10 gefärbt und gesondert ausgewertet. Eine Übersicht bietet Tabelle 5.

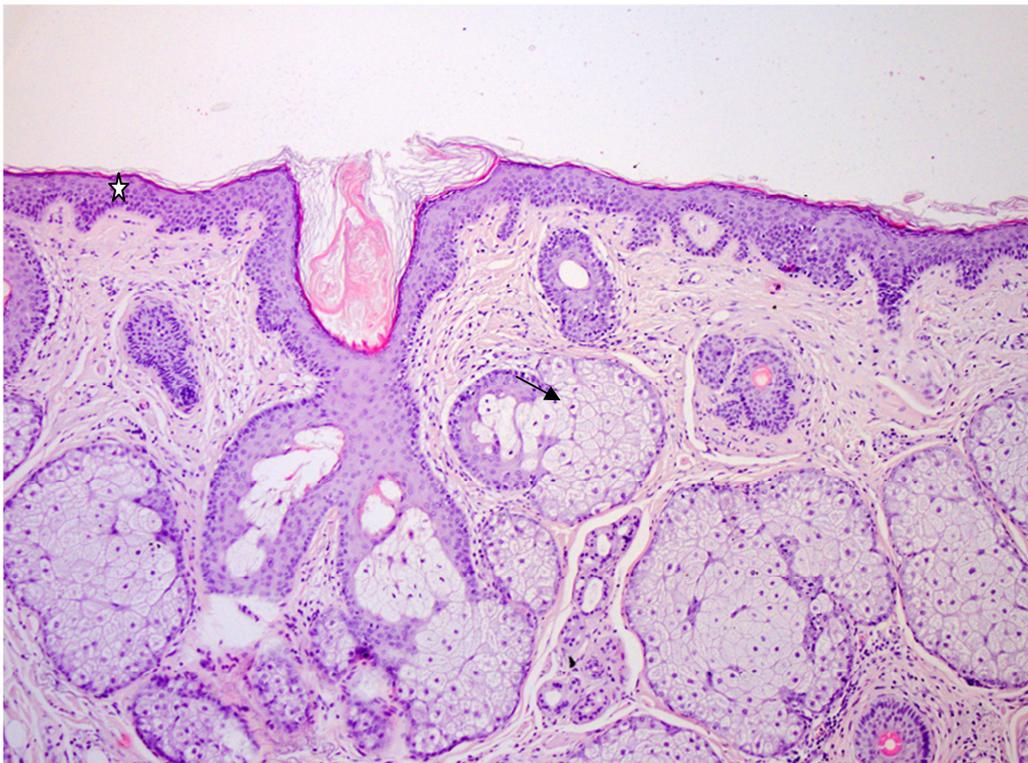
**Tabelle 5.** Einteilung der untersuchten Tumoren in drei Gruppen

| <b>Gruppe 1</b>           | <b>Gruppe 2</b>                     | <b>Gruppe 3</b>  |
|---------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Solides Basalzellkarzinom | Sklerodermiformes Basalzellkarzinom | Trichofollikulom |
| Trichoblastom             | Desmoplastisches Trichoepitheliom   |                  |
| Pinkus-Tumor              |                                     |                  |
| Trichoepitheliom          |                                     |                  |
| Seborrhische Keratose     |                                     |                  |

#### 3.3.2 Expression von CD10 im gesunden Gewebe

Die Untersuchung des gesunden Gewebes (n=92) ergab in allen Tumorentitäten ähnliche Ergebnisse. Immunopositiv waren Haarfollikel, dabei insbesondere die Haarmatrix, die innere Haarwurzelscheide sowie die perifollikuläre Bindegewebshülle. Desweiteren färbte CD10 die Sebozyten der Talgdrüsen und perivaskuläres Stroma an. In keinem der untersuchten Präparate zeigten die Zellschichten der Epidermis eine Expression von CD10. 9 Präparate (darunter die Präparatspitzen von 5 Basalzellkarzinomen, 2 seborrhoischen Keratosen und 2 Trichofollikulomen) exprimierten CD10 im Bindegewebe der Dermis. Bei 6 dieser 9 Fälle handelte es sich um fibrosiertes Gewebe (Narbe nach Probeexzision). In den Abbildungen 2-4 sind die HE- und CD10-Färbung von gesunder Haut dargestellt.

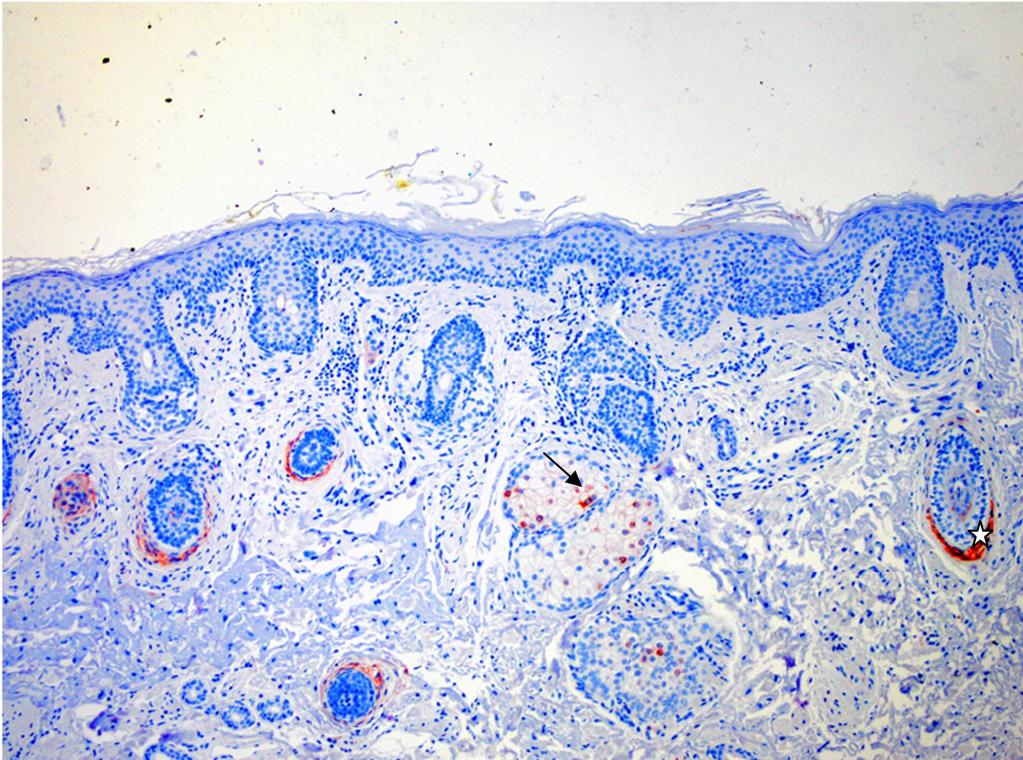
**Abbildung 2.** Darstellung von normaler Haut in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung. Der Stern markiert die Epidermis, der Pfeil zeigt Sebozyten



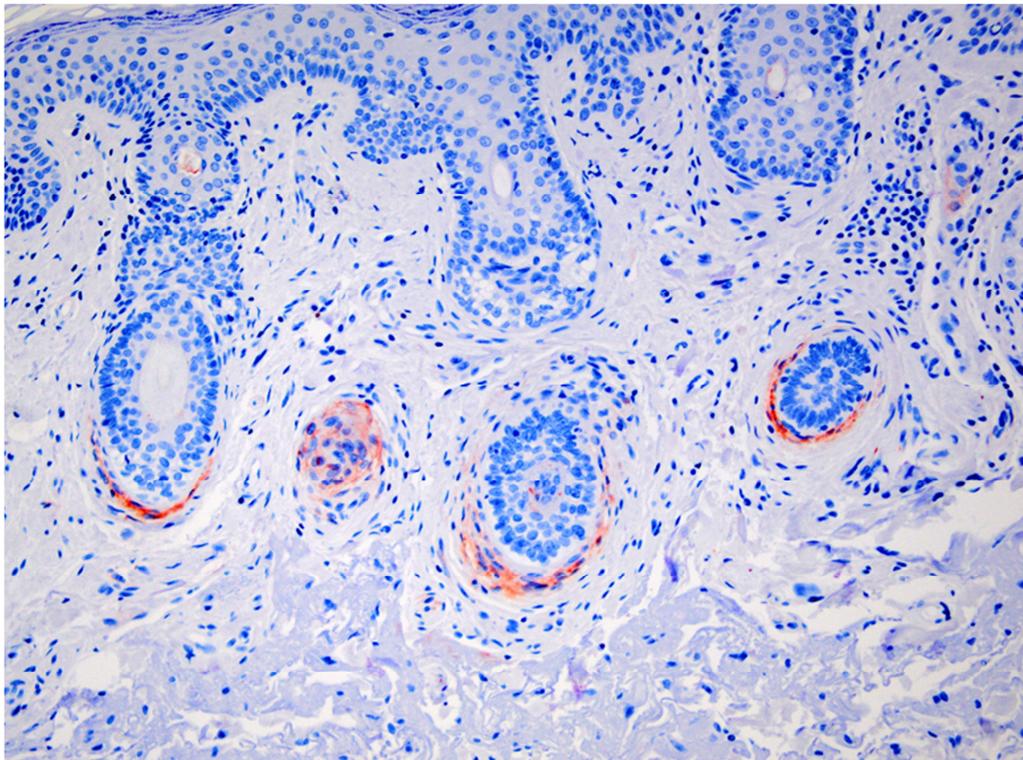
### 3. ERGEBNISSE

---

**Abbildung 3.** Darstellung der Expression von CD10 in normaler Haut bei 100facher Vergrößerung. CD10 wird in der Haarmatrix, der perifollikulären Bindegewebshülle ( ☆ ) sowie in Sebozyten ( → ) exprimiert



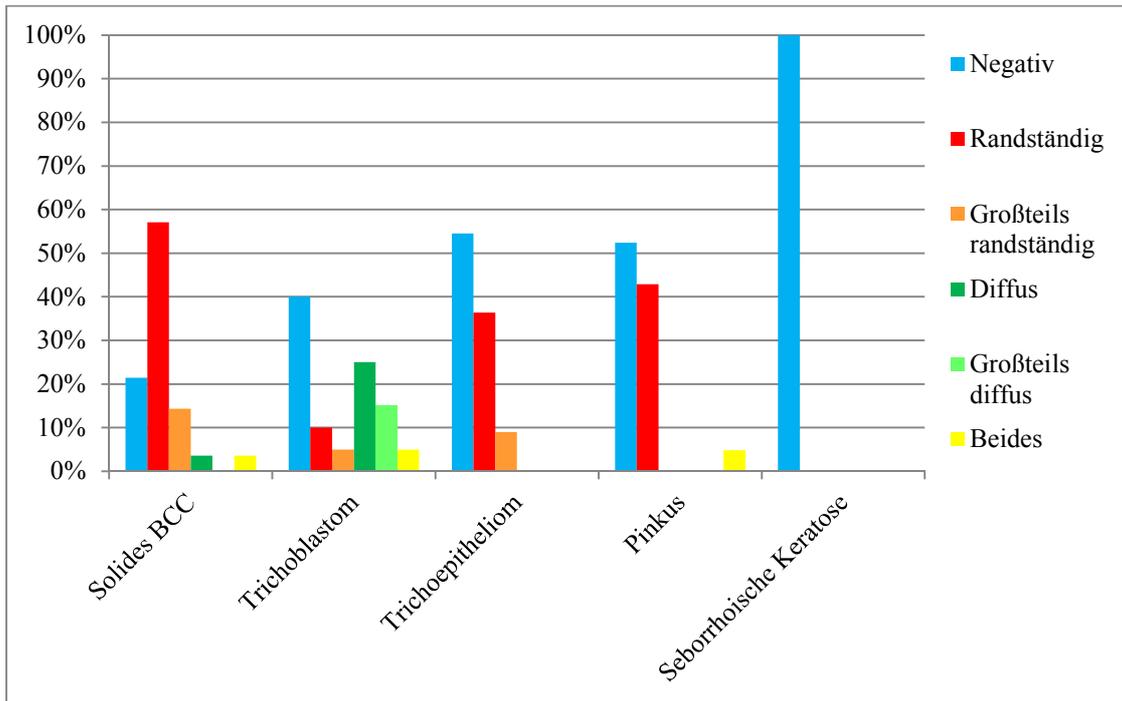
**Abbildung 4.** Darstellung der Expression von CD10 in normaler Haut bei 200facher Vergrößerung



### 3.3.3 Expressionsmuster von CD10 in den Tumoren der Gruppe 1 im Vergleich

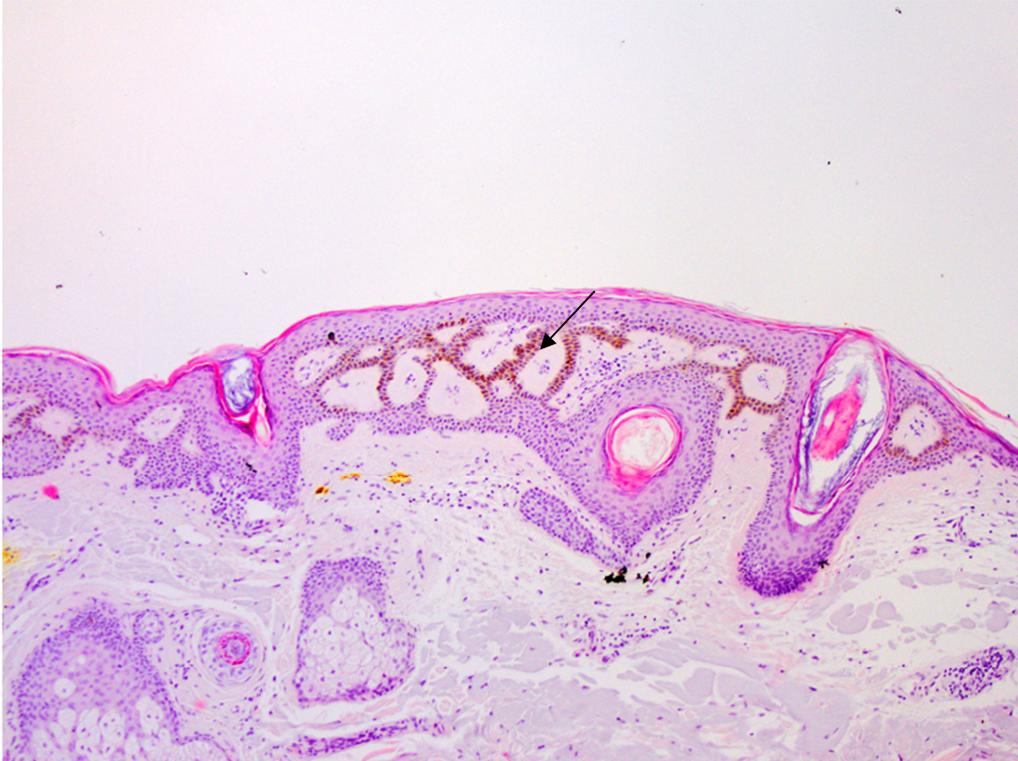
Bei Betrachtung der mikroskopischen Bilder fielen Unterschiede in dem Muster der CD10-Expression zwischen den Tumoren der ersten Gruppe auf. In Diagramm 1 werden die Verteilungsmuster von CD10 in den untersuchten Tumorentitäten veranschaulicht.

**Diagramm 1.** Expressionsmuster der einzelnen Tumoren im Vergleich

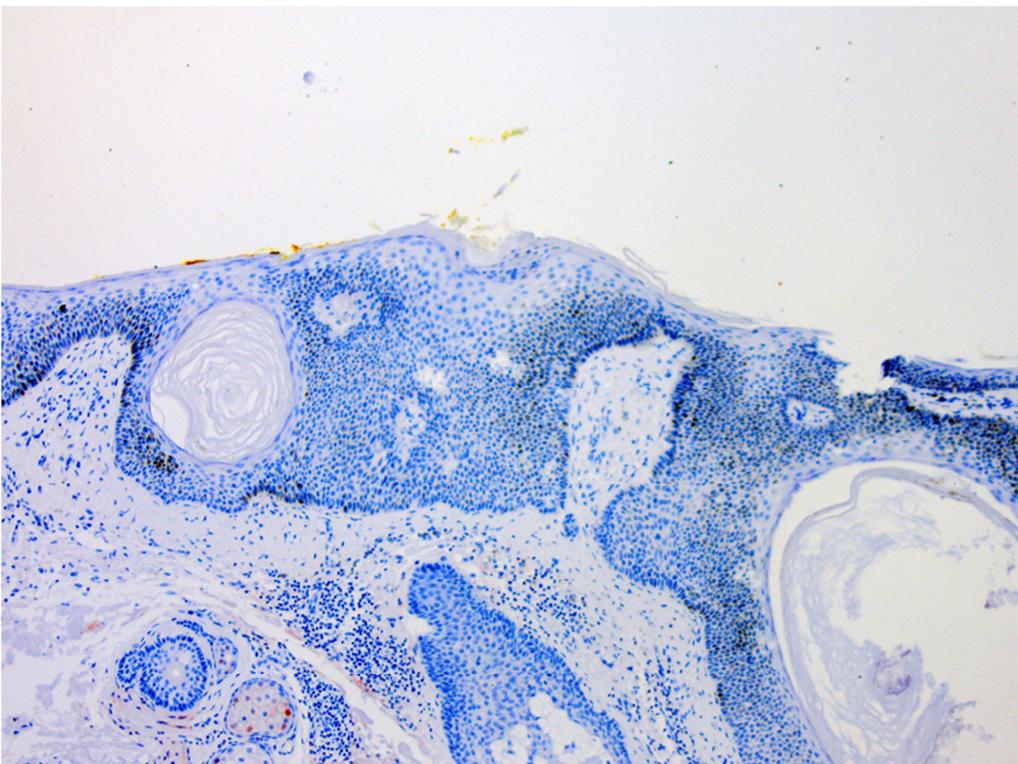


Zunächst wird deutlich, dass es in allen Tumorentitäten Präparate gab, die sich nicht mit CD10 anfärbten. Die seborrhoischen Keratosen wiesen mit 10 von 10 Präparaten (100%) den größten Anteil an CD10-negativen Präparaten auf (siehe Abbildungen 5-7).

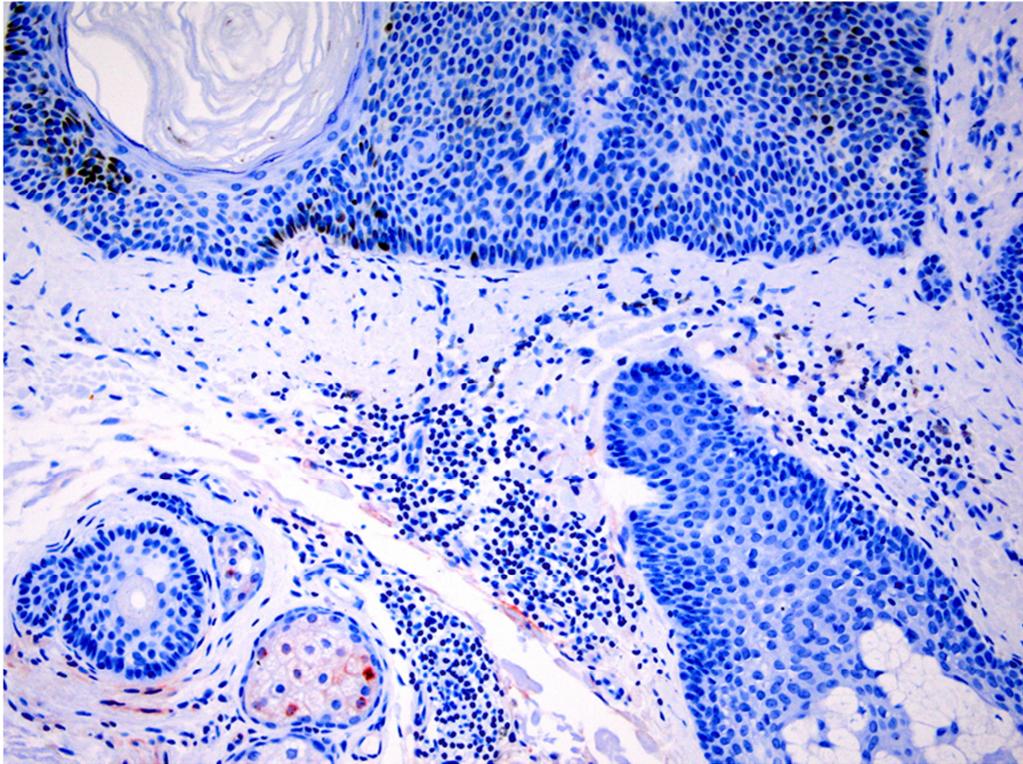
**Abbildung 5.** Pigmentierte seborrhoische Keratose (→) bei 100facher Vergrößerung in HE



**Abbildung 6.** CD10-negative seborrhoische Keratose bei 100facher Vergrößerung



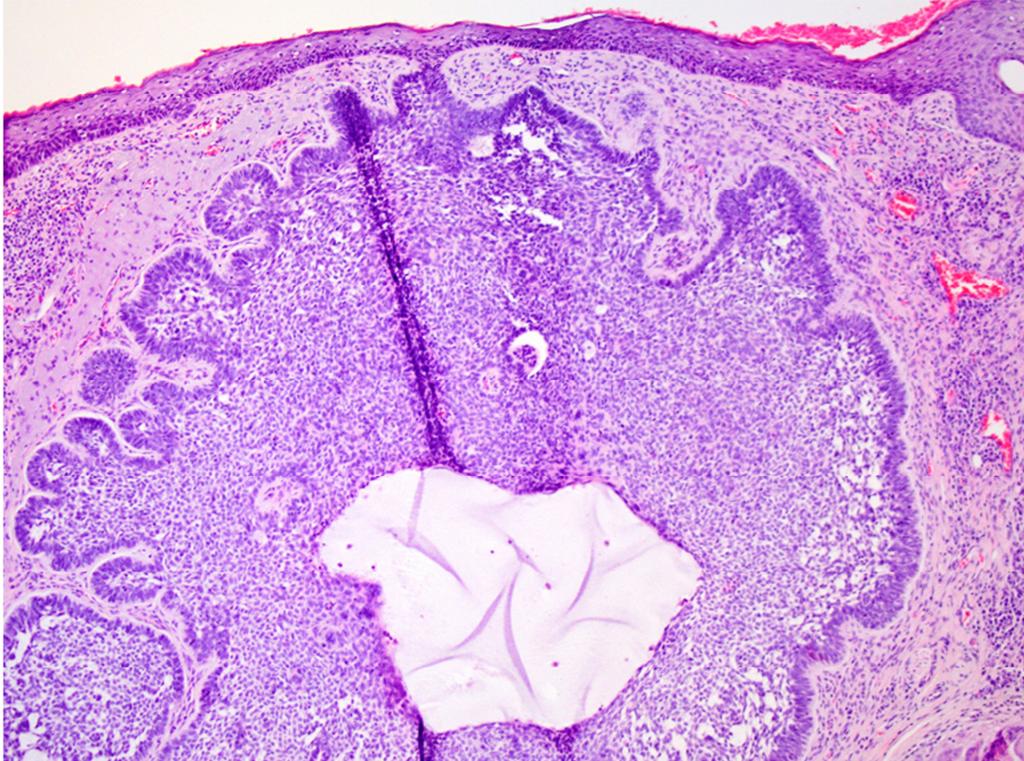
**Abbildung 7.** CD10-negative seborrhoische Keratose bei 200facher Vergrößerung



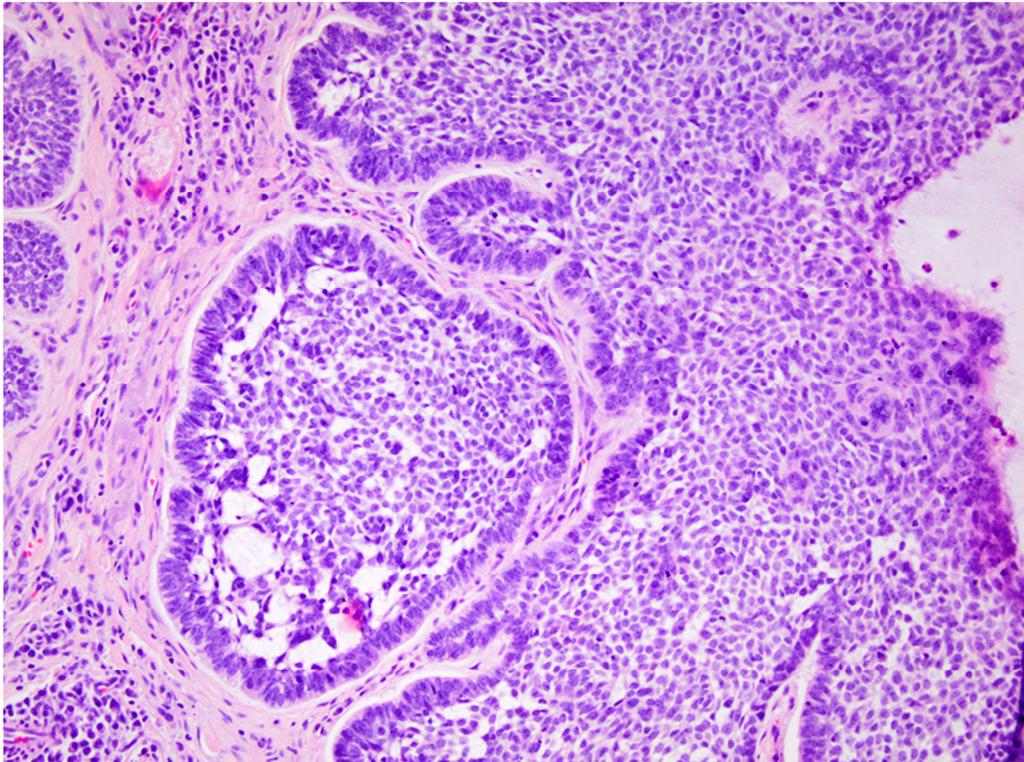
Ebenfalls wiesen der Großteil der Trichoepitheliome (54,5%) und der Pinkus-Tumoren (52,4%) keine epitheliale CD10-Expression auf. Eine etwas geringere Anzahl an CD10-negativen Tumoren ergab sich mit 40% bei den Trichoblastomen. Den niedrigsten Wert lieferten die soliden Basalzellkarzinome, die in nur weniger als einem Viertel der Fälle (21,4%) keine CD10-Reaktion im Tumorgewebe zeigten.

Bei Betrachtung der randständigen Zellen fiel auf, dass der Großteil der soliden Basalzellkarzinome (16 von 28 Tumoren (57,1%)) den Antikörper CD10 randständig exprimierten (siehe Abbildungen 8-12).

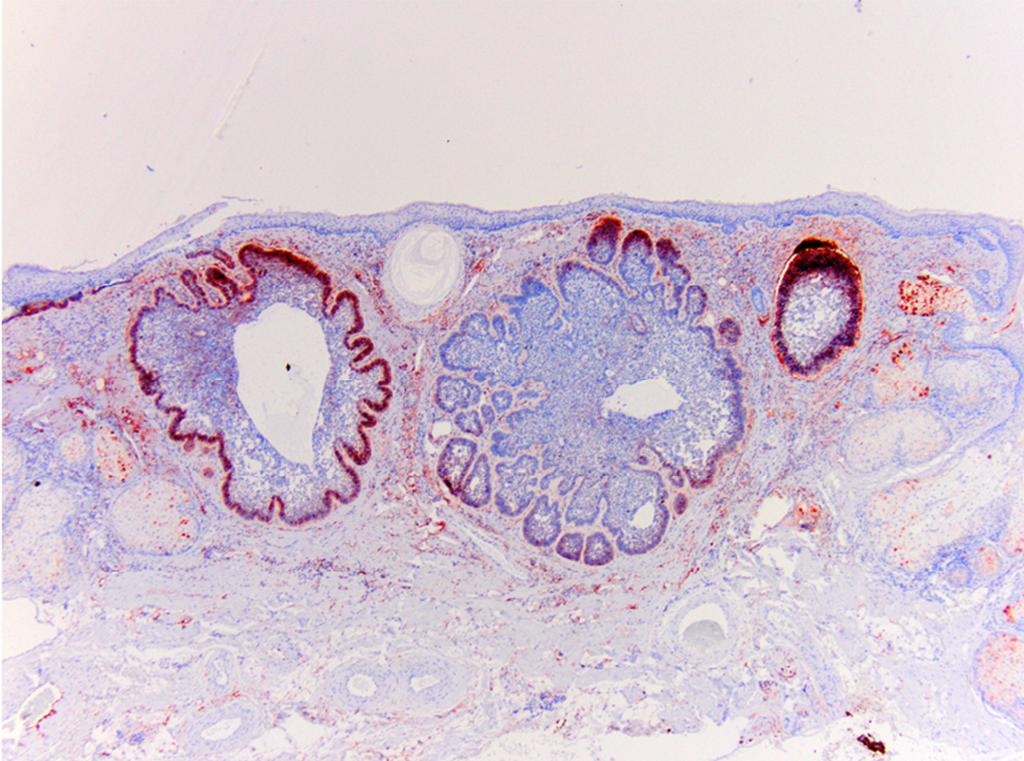
**Abbildung 8.** Darstellung eines soliden Basalzellkarzinoms in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung



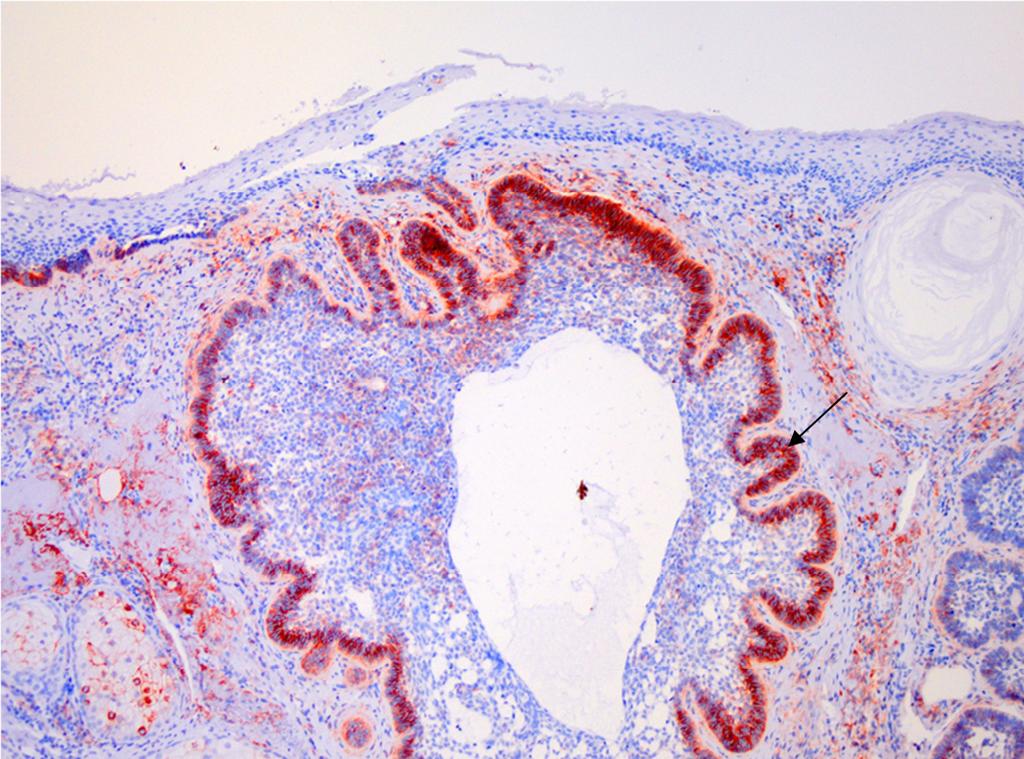
**Abbildung 9.** Darstellung eines soliden Basalzellkarzinoms in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung



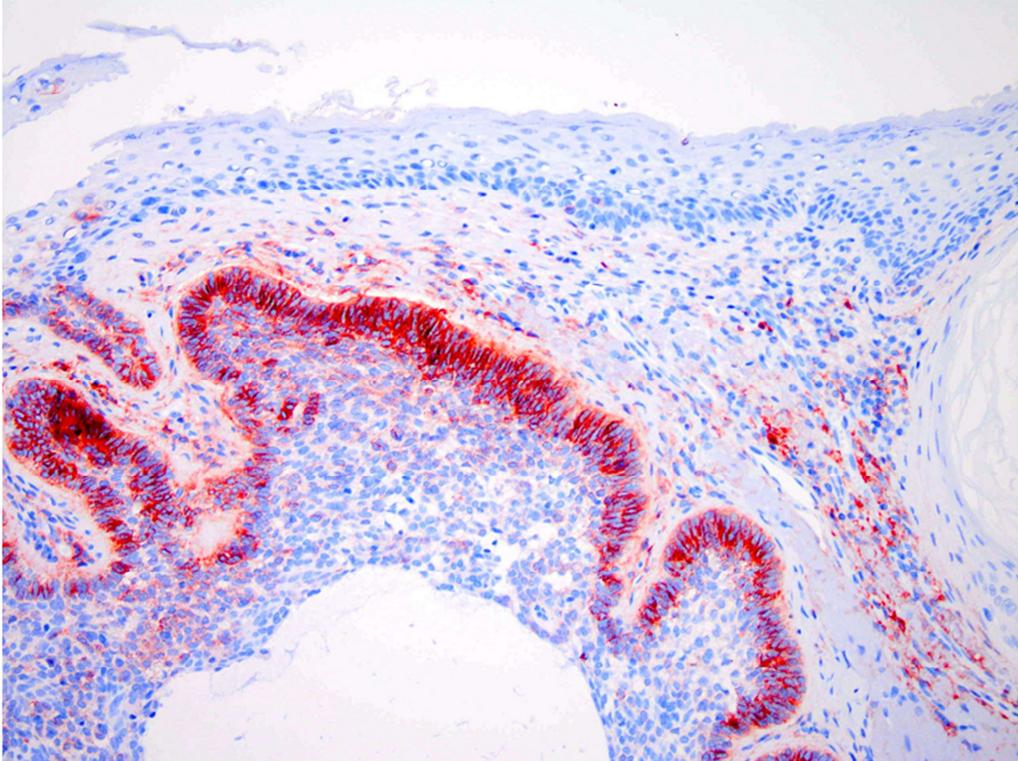
**Abbildung 10.** Darstellung eines soliden Basalzellkarzinoms mit randständiger CD10-Expression bei 40facher Vergrößerung



**Abbildung 11.** Solides Basalzellkarzinom mit zentraler Zyste und randständiger (→) CD10-Expression in 100facher Vergrößerung



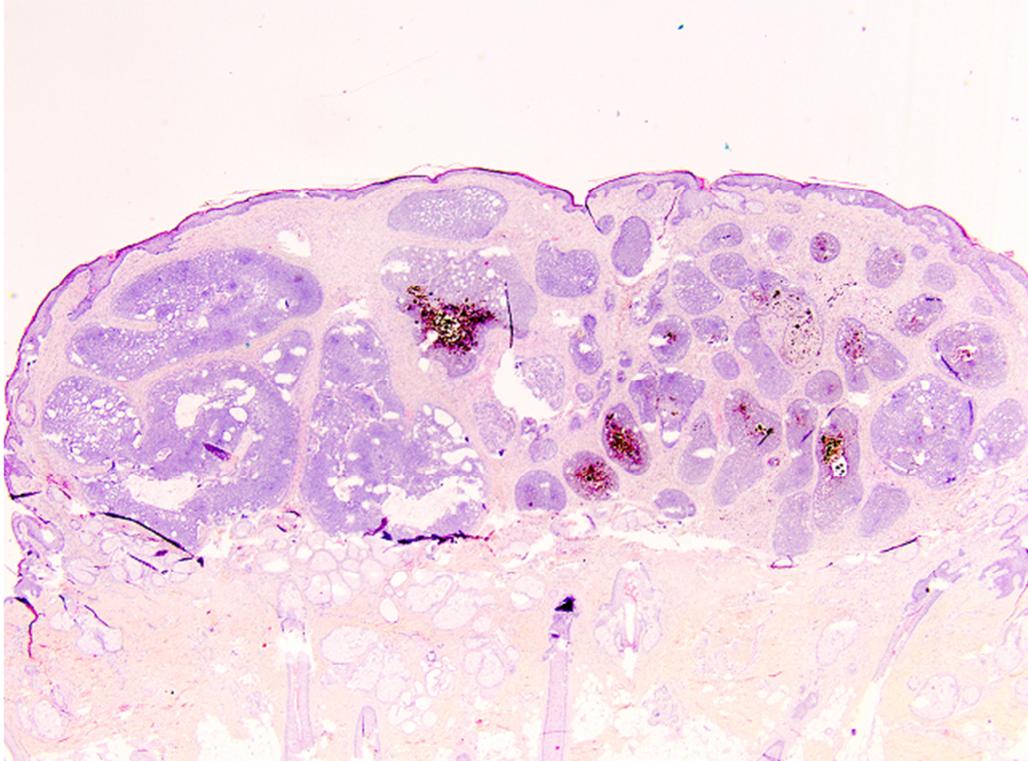
**Abbildung 12.** Solides Basalzellkarzinom mit randständiger CD10-Expression in 200facher Vergrößerung



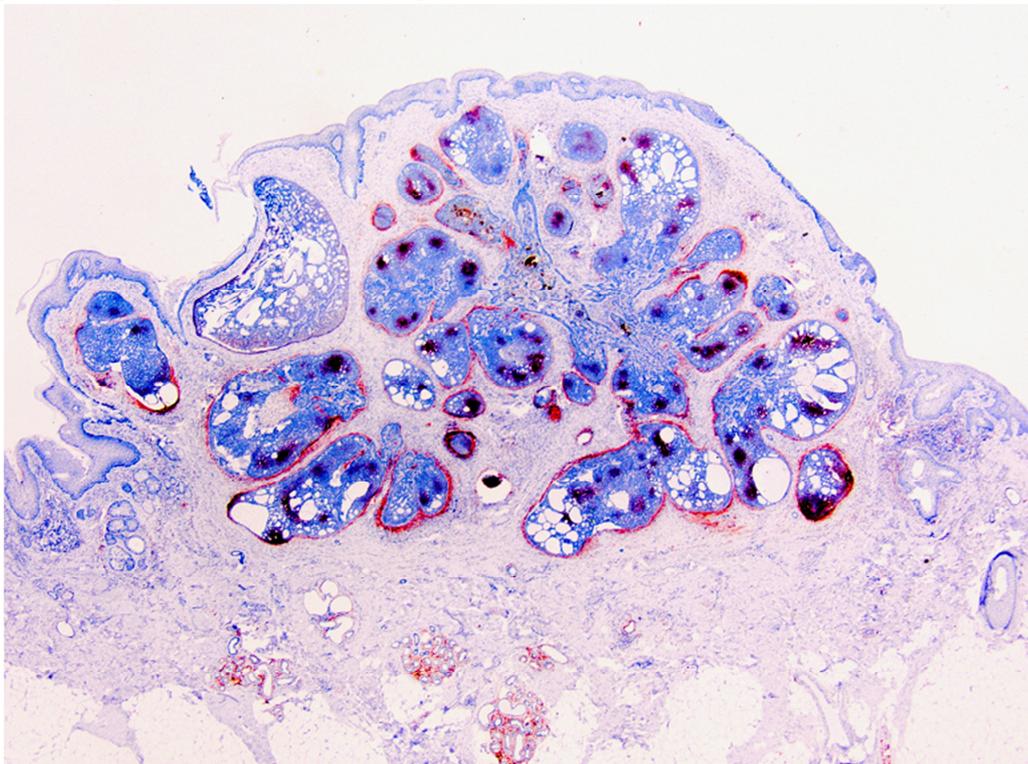
Im Gegensatz zu Basalzellkarzinomen wiesen Trichoblastome den geringsten Anteil (10%) an randständig positiven Präparaten auf. Dazwischen lagen die Pinkus-Tumoren (42,9%) und die Trichoepitheliome (36,4%), bei denen im Falle einer positiven Farbreaktion eine überwiegend randständige Expression zu beobachten war.

Konzentriert man sich auf eine diffuse Expression von CD10 im Tumor kann man sehen, dass dieses Muster vorwiegend in den Trichoblastomen auftrat. Eine Unterscheidung der Trichoblastome bezüglich ihres Ursprungs auf einem Nävus sebaceus ergab, dass alle Trichoblastome, die auf einem Nävus sebaceus entstanden waren (n=10) und CD10 exprimierten, eine diffuse Anfärbung zeigten (siehe Abbildungen 13-15).

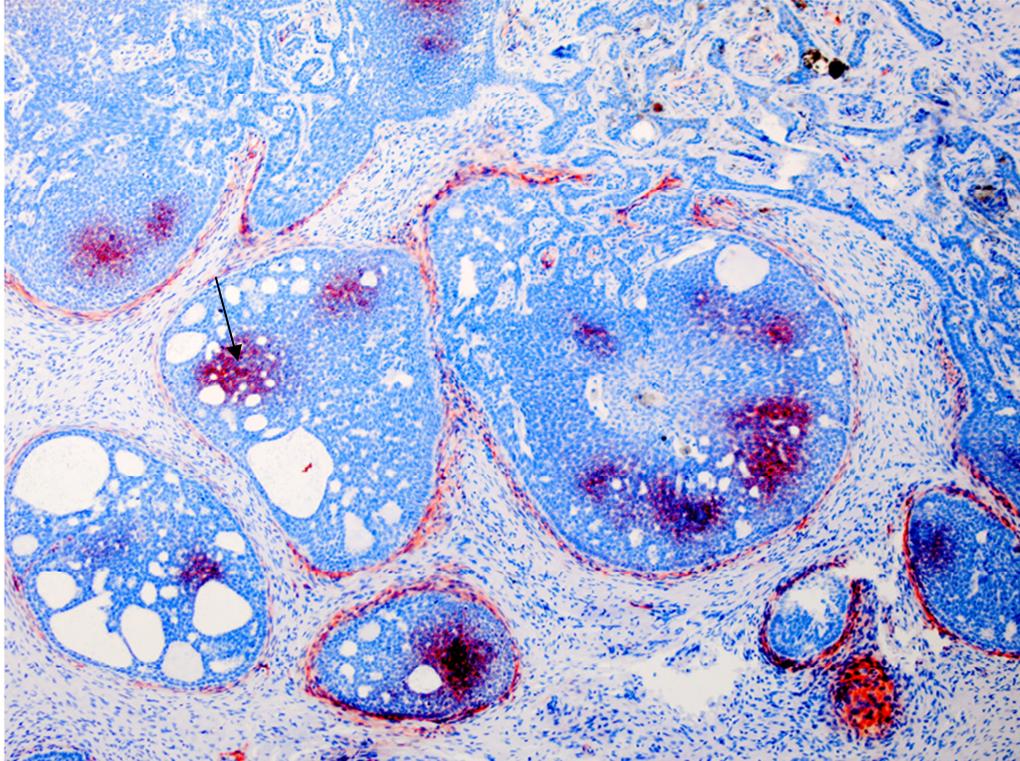
**Abbildung 13.** Darstellung eines Trichoblastoms, entstanden auf einem Nävus sebaceus, in HE-Färbung bei 20facher Vergrößerung



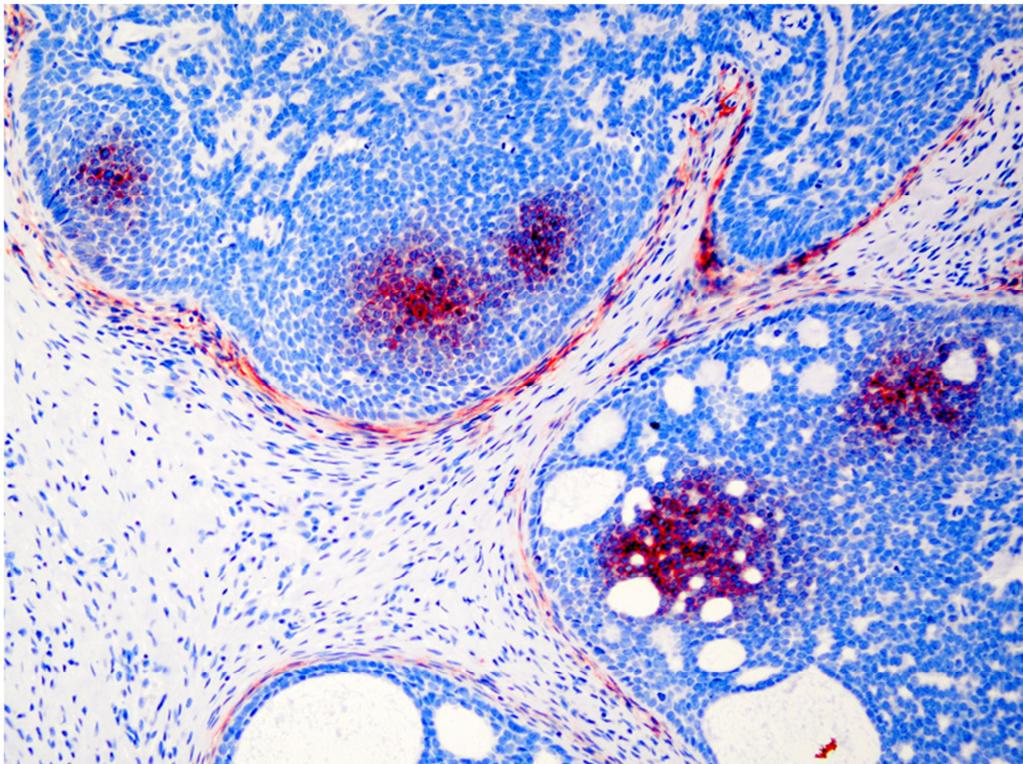
**Abbildung 14.** Trichoblastom, entstanden auf einem Nävus sebaceus, in 20facher Vergrößerung mit diffuser CD10-Expression



**Abbildung 15.** Trichoblastom, entstanden auf einem Nävus sebaceus, in 100facher Vergrößerung mit diffuser (→) CD10-Expression



**Abbildung 16.** Trichoblastom, entstanden auf einem Nävus sebaceus, in 200facher Vergrößerung mit diffuser CD10-Expression



### 3. ERGEBNISSE

Neben den Trichoblastomen zeigte nur eines der 28 untersuchten soliden Basalzellkarzinome (3,6%) ein diffuses Muster.

Die Verteilung der CD10-positiven Zellen in den Tumoren war nicht immer eindeutig randständig oder eindeutig diffus. Einige Präparate wiesen sowohl randständige als auch diffuse Anteile auf, weshalb die drei Kategorien „größtenteils randständig“, „größtenteils diffus“ und „beides“ verwendet wurden. Wurden beide Muster in einem Präparat vereint, waren es insbesondere die soliden Basalzellkarzinome (14,3%), die sich größtenteils randständig anfärbten, gefolgt von den Trichoepitheliomen (9%) und den Trichoblastomen (5%). Eine größtenteils diffuse CD10-Expression war nur in den Trichoblastomen (3 von 20 Präparaten (15%)) zu sehen. Bei den soliden Basalzellkarzinomen, den Trichoblastomen und den Pinkus-Tumoren gab es jeweils einen Tumor, in dem ein randständiges und ein diffuses Muster gleichermaßen auftrat. Ein weiteres Präparat enthielt zwei verschiedene Tumorentitäten, davon ein solides Basalzellkarzinom und ein Trichoblastom. Die oben dargestellten Befunde sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6.** Expressionsmuster von CD10 in den Tumorentitäten der Gruppe 1

| Expressions-<br>muster von<br>CD10 | Solides<br>Basalzellkarzinom<br>(n=28) | Tricho-<br>blastom<br>(n=20) | Pinkus-<br>Tumor<br>(n=21) | Trichoepitheliom<br>(n=11) | Seborrh.<br>Keratose<br>(n=10) |
|------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| <b>Negativ</b>                     | 6 (21,4%)                              | 8 (40%)                      | 11 (52,4%)                 | 6 (54,5%)                  | 10 (100%)                      |
| <b>Randständig</b>                 | 16 (57,1%)                             | 2 (10%)                      | 9 (42,9%)                  | 4 (36,4%)                  | 0 (0%)                         |
| <b>Großteils<br/>randständig</b>   | 4 (14,3%)                              | 1 (5%)                       | 0 (0%)                     | 1 (9%)                     | 0 (0%)                         |
| <b>Diffus</b>                      | 1 (3,6%)                               | 5 (25%)                      | 0 (0%)                     | 0 (0%)                     | 0 (0%)                         |
| <b>Großteils<br/>diffus</b>        | 0 (0%)                                 | 3 (15%)                      | 0 (0%)                     | 0 (0%)                     | 0 (0%)                         |
| <b>Beides</b>                      | 1 (3,6%)                               | 1 (5%)                       | 1 (4,8%)                   | 0 (0%)                     | 0 (0%)                         |

Die Unterschiede in den Verteilungsmustern der soliden Basalzellkarzinome und der Trichoblastome waren in der Subgruppenanalyse (siehe Tabelle 7) mit einem korrigierten  $p \leq 0,03$  signifikant. Ebenso signifikante Ergebnisse lieferte der Vergleich der soliden Basalzellkarzinome mit den seborrhoischen Keratosen ( $p \leq 0,01$ ).

### 3. ERGEBNISSE

**Tabelle 7.** Subgruppenanalyse hinsichtlich des Expressionsmusters sowie der Stärke der randständigen und zentralen CD10-Expression mit korrigierten p-Werten (Bonferroni-Korrektur)

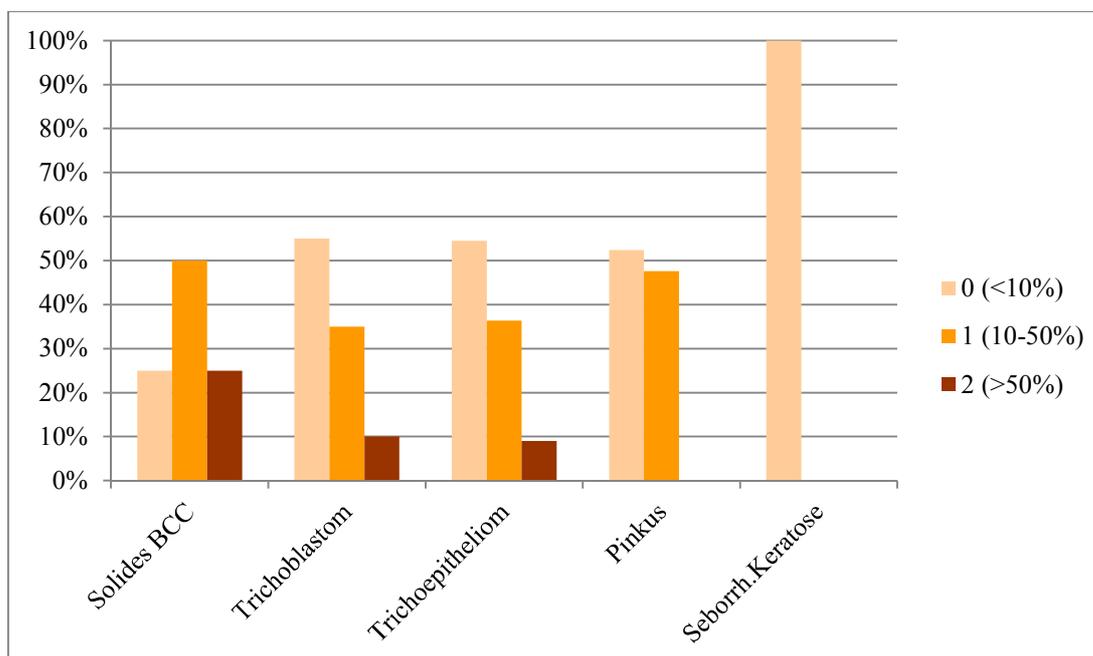
| Tumorarten der Subgruppenanalyse          | Expressionsmuster   | Stärke der randständigen Expression | Stärke der zentralen Expression |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
|                                           | Korrigierter p-Wert | Korrigierter p-Wert                 | Korrigierter p-Wert             |
| Solides BCC & Trichoblastom               | <b>0,030</b>        | 0,910                               | 0,600                           |
| Solides BCC & Trichoepitheliom            | 1                   | 1                                   | 1                               |
| Solides BCC & Pinkus-Tumor                | 1                   | 0,210                               | 1                               |
| Solides BCC & Seborrhoische Keratose      | <b>0,010</b>        | <b>0,001</b>                        | 1                               |
| Trichoblastom & Trichoepitheliom          | 1                   | 1                                   | 0,710                           |
| Trichoblastom & Pinkus-Tumor              | 0,160               | 1                                   | <b>0,050</b>                    |
| Trichoblastom & Seborrhoische Keratose    | 0,750               | 0,400                               | 0,240                           |
| Trichoepitheliom & Pinkus – Tumor         | 1                   | 1                                   | 1                               |
| Trichoepitheliom & Seborrhoische Keratose | 0,510               | 0,510                               | 1                               |
| Pinkus-Tumor & Seborrhoische Keratose     | 0,300               | 0,080                               | 1                               |

### 3.3.4 Vergleich der Stärke der epithelialen CD10-Expression in den Tumoren der Gruppe 1

#### 3.3.4.1 Randständige Expression von CD10

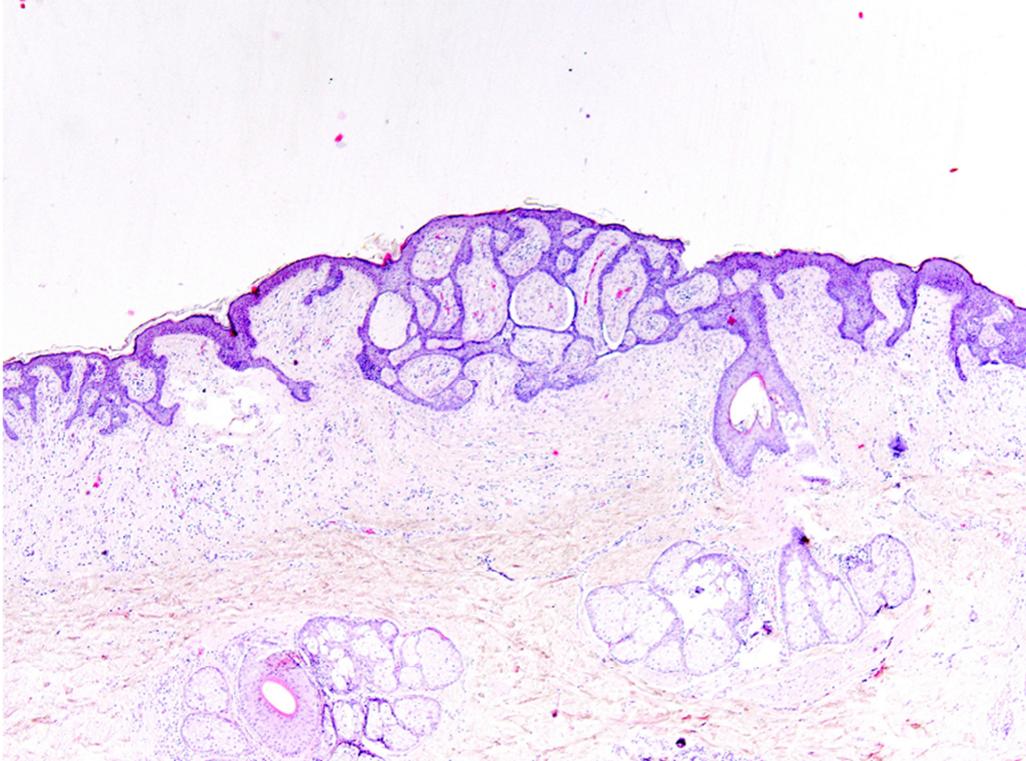
Betrachtet man die Stärke der randständigen Expression, ergab sich die in Diagramm 2 dargestellte Verteilung.

**Diagramm 2.** Darstellung der Stärke der randständigen CD10-Expression

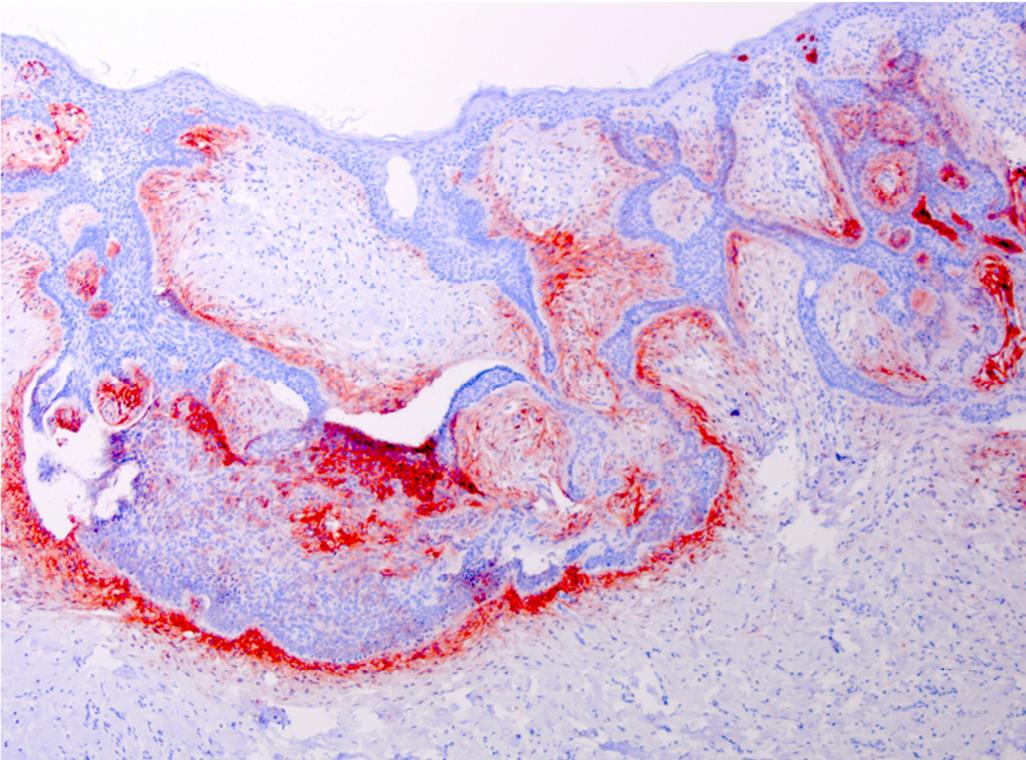


Wie bereits beschrieben, zeigten seborrhoische Keratosen keine CD10 Immunreaktivität. Die soliden Basalzellkarzinome waren hingegen in nur 25% CD10-negativ. Dieser Unterschied war in der Subgruppenanalyse (siehe Tabelle 7) mit einem  $p \leq 0,001$  signifikant. Eine mittelstarke CD10-Expression war überwiegend in den soliden Basalzellkarzinomen (50%), gefolgt von den Pinkus-Tumoren (47,6%) (siehe Abbildungen 17-18) zu beobachten. Die Trichoepitheliome (36,4%) und die Trichoblastome (35%) wiesen in einem Drittel der Fälle eine mittelstarke randständige CD10-Expression auf.

**Abbildung 17.** Darstellung eines Pinkus-Tumors in HE-Färbung bei 20facher Vergrößerung



**Abbildung 18.** Darstellung der CD10-Expression eines Pinkus-Tumors bei 100facher Vergrößerung



Konzentriert man sich nun auf Kategorie 2, in der über 50% der Zellen randständig positiv waren, erkennt man, dass sich wiederum überwiegend die Basalzellkarzinome (25%) stark randständig anfärbten. Die Trichoblastome und die Trichoepitheliome zeigten mit 10% und 9% der Tumoren ähnliche Werte bezüglich einer starken CD10-Expression.

Vergleicht man die einzelnen Tumoren innerhalb der drei Kategorien 0 – 2 unterschieden sie sich in der Kategorie 0 (< 10% der randständigen Zellen CD10-positiv) mit einer Signifikanz von  $\leq 0,002$  wie in Tabelle 8 dargestellt ist. Hinsichtlich der mittelstarken randständigen CD10-Expression sah man zwar Unterschiede, diese waren jedoch nicht signifikant ( $p \leq 0,071$ ). Eine Gegenüberstellung der Tumorarten bezüglich einer starken randständigen CD10-Expression ergab einen Signifikanzwert von  $p \leq 0,052$ .

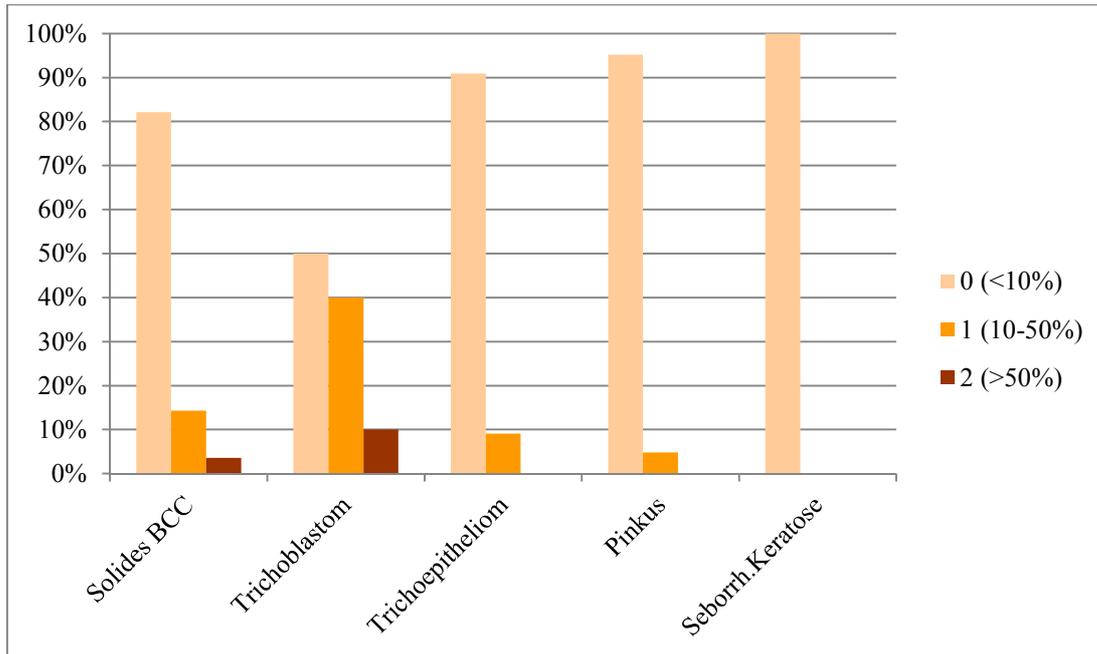
**Tabelle 8.** Darstellung der randständigen CD10-Expression

| Randständige CD10- Expression | Solides BCC (n=28) | TB (n=20) | TE (n=11) | Pinkus (n=21) | SK (n=10) | p     |
|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|---------------|-----------|-------|
| 0                             | 7 (25%)            | 11(55%)   | 6 (54,5%) | 11 (52,4%)    | 10 (100%) | 0.002 |
| 1                             | 14 (50%)           | 7 (35%)   | 4 (36,4%) | 10 (47,6%)    | 0 (0%)    | 0.071 |
| 2                             | 7 (25%)            | 2 (10%)   | 1 (9%)    | 0 (0%)        | 0 (0%)    | 0.052 |

### 3.3.4.2 Zentrale Expression von CD10

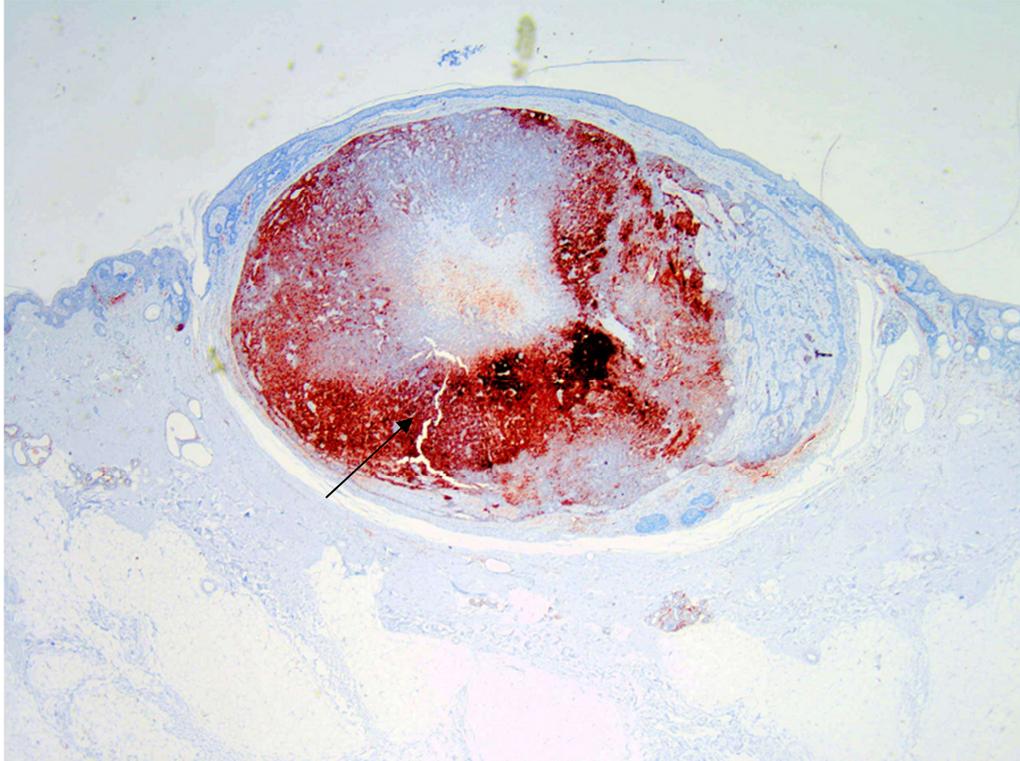
Eine Veranschaulichung der Auswertungsergebnisse der zentralen CD10-Expression bietet Diagramm 3.

**Diagramm 3.** Darstellung der Stärke der zentralen CD10-Expression

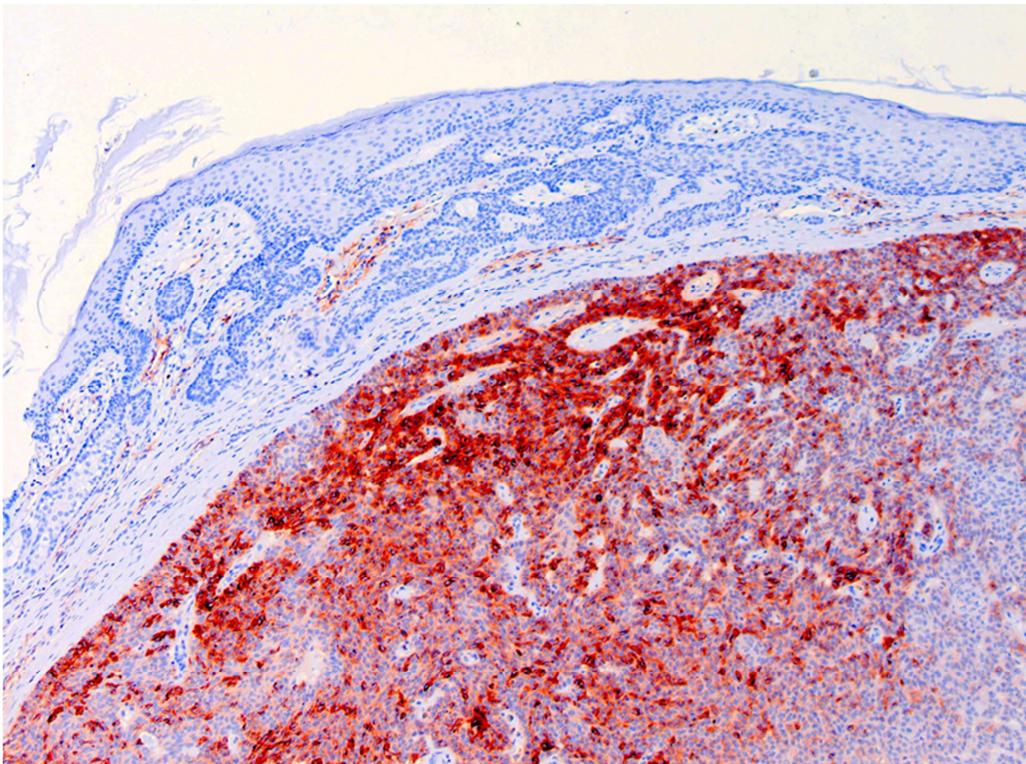


Deutlich auffallend waren die vielen Präparate, die CD10 im Tumorzentrum nicht exprimierten. Mit Ausnahme des Trichoblastoms (50%) zeigten alle anderen Präparate vorwiegend keine CD10-Expression im Tumorzentrum (seborrhoische Keratosen (100%), Pinkus-Tumore (95,2%), Trichoepitheliome (90,9%) und solide Basalzellkarzinome (82,1%)). Vergleicht man die Tumoren hinsichtlich einer zentral negativen CD10-Expression (Kategorie 0) zeigten sich im Chi-Quadrat-Test Unterschiede mit einem Signifikanzwert von  $p \leq 0,001$ . Die stärkste zentrale CD10-Expression war in den Trichoblastomen zu beobachten. Dabei waren 10 von 20 Tumoren (50%) CD10-positiv, wobei 8 (40%) eine mittelstarke und 2 (10%) eine starke zentrale CD10-Expression (siehe Abbildung 19 – 21) aufwiesen.

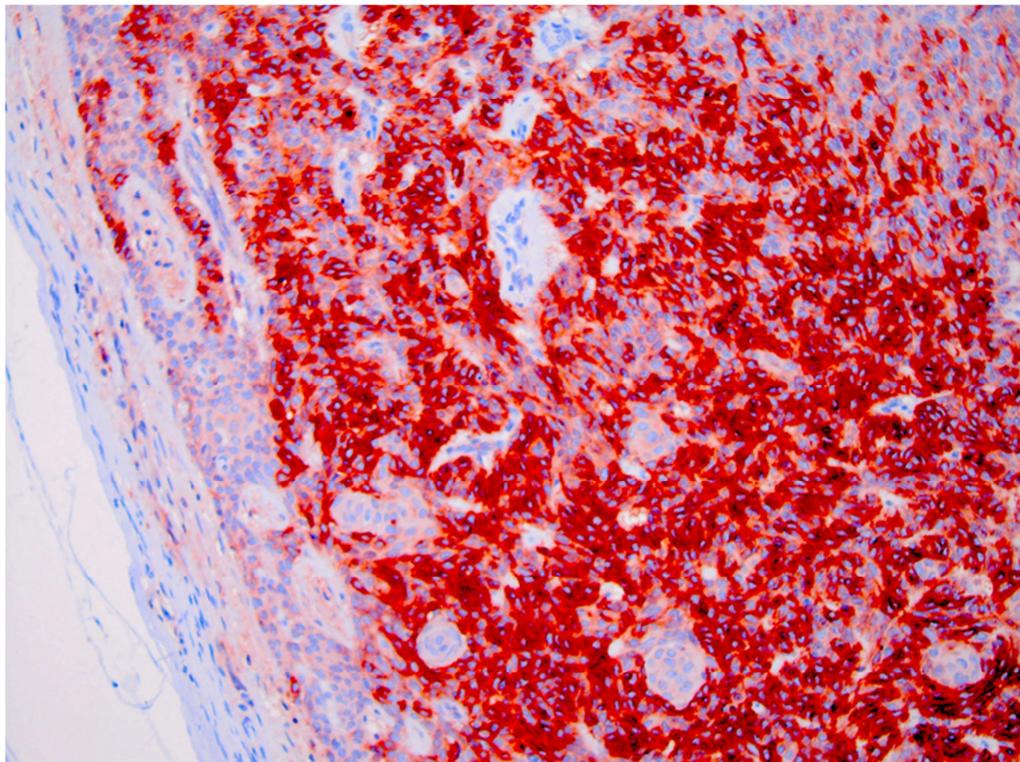
**Abbildung 19.** Darstellung eines Trichoblastoms in 20facher Vergrößerung mit zentraler (→) CD10-Expression



**Abbildung 20.** Darstellung eines Trichoblastoms in 100facher Vergrößerung mit zentraler CD10-Expression



**Abbildung 21.** Darstellung eines Trichoblastoms in 200facher Vergrößerung mit zentraler CD10-Expression



Eine Gegenüberstellung der Tumoren hinsichtlich einer mittelstarken zentralen CD10-Expression erbrachte einen signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,010$ ). Die Unterschiede in der Kategorie „starke zentrale Expression“ waren nicht signifikant ( $p \leq 0,378$ ). In der Subgruppenanalyse (siehe Tabelle 7) der zentralen CD10-Expression zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Trichoblastomen und den Pinkus-Tumoren mit einem Signifikanzwert von  $p \leq 0,050$ . Eine Übersicht über die oben genannten Werte liefert Tabelle 9.

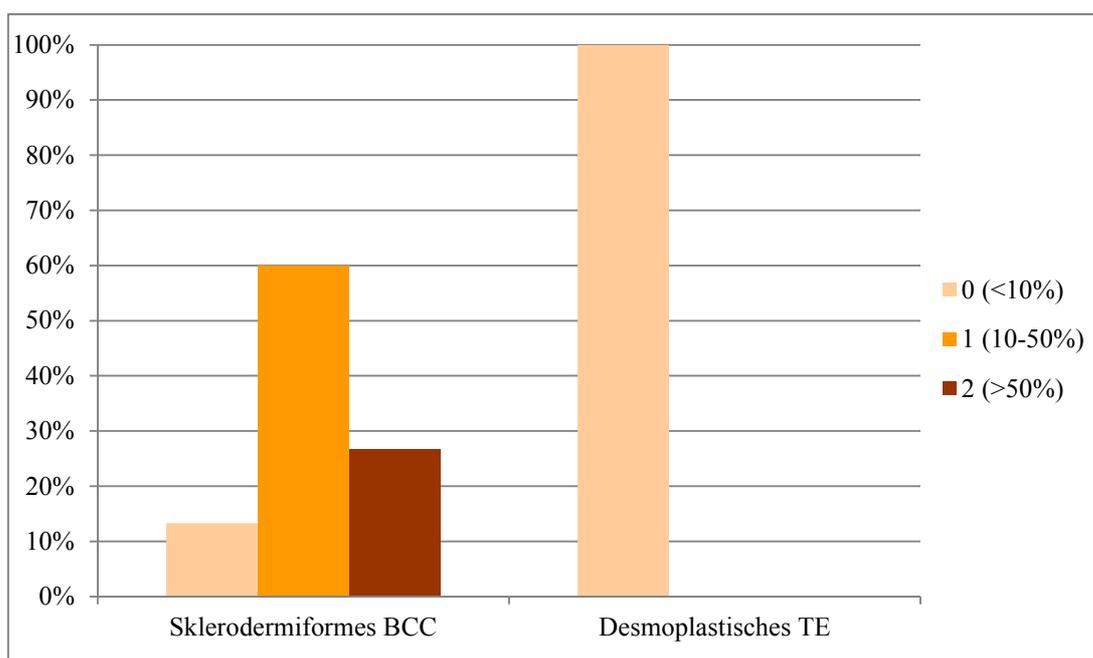
**Tabelle 9.** Darstellung der zentralen CD10-Expression

| Zentrale CD10-Expression | Solides BCC (n=28) | TB (n=20) | TE (n=11)  | Pinkus (n=21) | S.Keratose (n=10) | p     |
|--------------------------|--------------------|-----------|------------|---------------|-------------------|-------|
| 0                        | 23 (82,1%)         | 10 (50%)  | 10 (90,9%) | 20 (95,2%)    | 10 (100%)         | 0,001 |
| 1                        | 4 (14,3%)          | 8 (40%)   | 1 (9,1%)   | 1 (4,8%)      | 0 (0%)            | 0,010 |
| 2                        | 1 (3,6%)           | 2 (10%)   | 0 (0%)     | 0 (0%)        | 0 (0%)            | 0,378 |

### 3.3.5 Vergleich der Stärke der epithelialen CD10-Expression in den Tumoren der Gruppe 2

In Diagramm 4 ist die Expression von CD10 in den sklerodermiformen Basalzellkarzinomen und den desmoplastischen Trichoepitheliomen graphisch dargestellt und in Tabelle 10 sind die einzelnen Werte aufgelistet.

**Diagramm 4.** Darstellung der Expression von CD10 in den Tumoren der Gruppe 2.

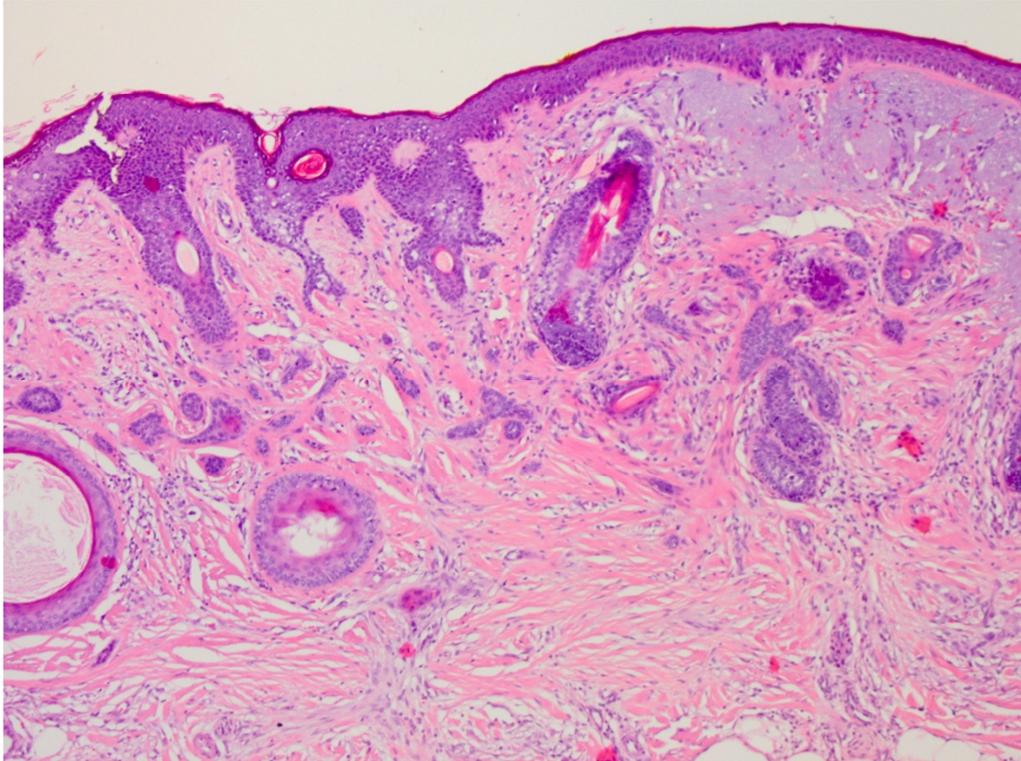


**Tabelle 10.** Darstellung der CD10-Expression in sklerodermiformen Basalzellkarzinomen und desmoplastischen Trichoepitheliomen

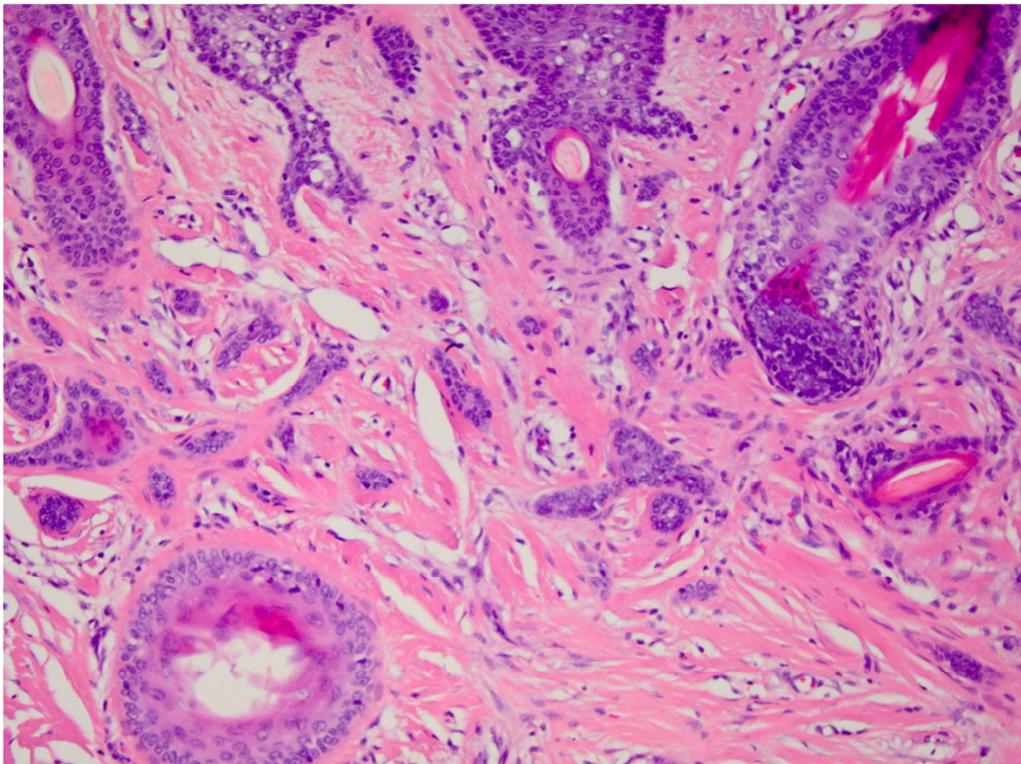
| CD10-Reaktivität im Tumor | Sklerodermiformes Basalzellkarzinom (n=15) | Desmoplastisches Trichoepitheliom (n=5) | p       |
|---------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|
| 0                         | 2 (13,3%)                                  | 5 (100%)                                | ≤ 0,001 |
| 1                         | 9 (60%)                                    | 0 (0%)                                  | 0,020   |
| 2                         | 4 (26,7%)                                  | 0 (0%)                                  | 0,197   |

Alle fünf untersuchten desmoplastischen Trichoepitheliome zeigten keine Anfärbung mit CD10 im Tumorgewebe, wie in den Abbildungen 22-25 dargestellt ist.

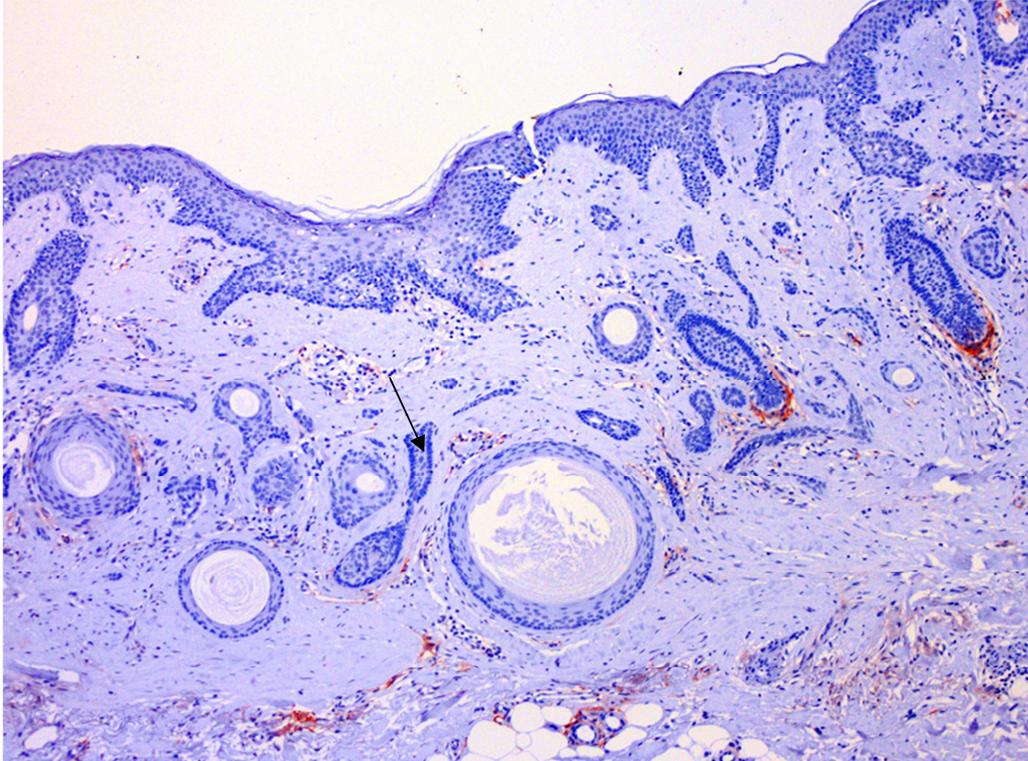
**Abbildung 22.** Darstellung eines desmoplastischen Trichoepithelioms in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung



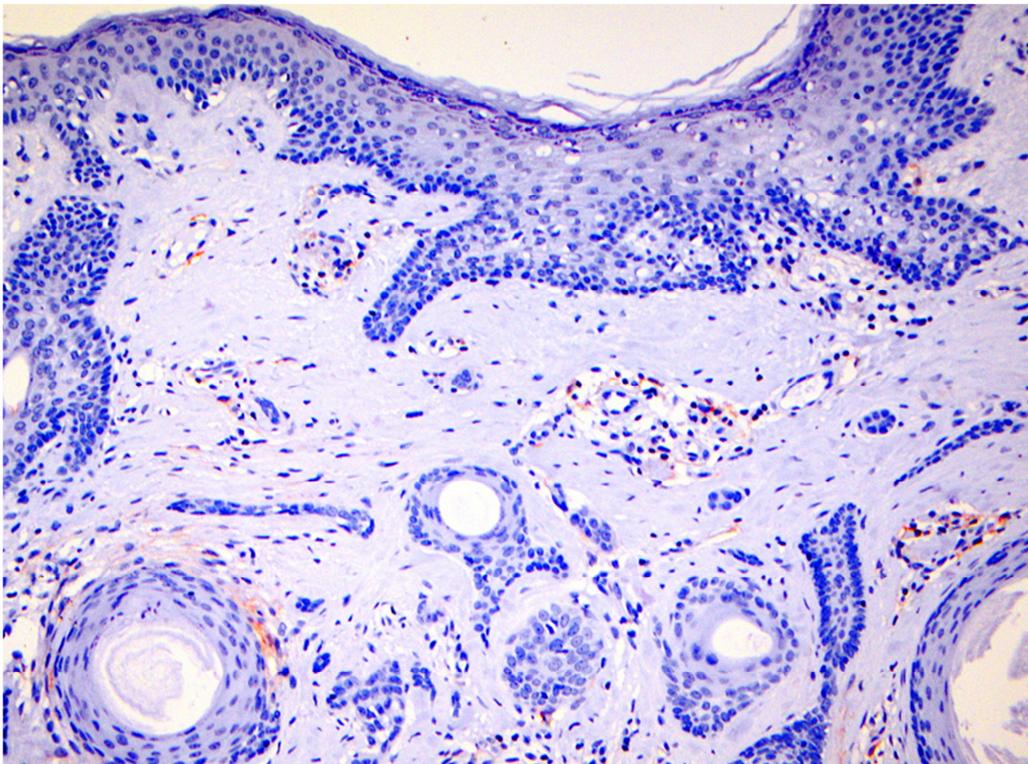
**Abbildung 23.** Darstellung eines desmoplastischen Trichoepithelioms in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung



**Abbildung 24.** CD10-Negativität in einem desmoplastischen Trichoepitheliom (→) bei 100facher Vergrößerung



**Abbildung 25.** CD10-Negativität in einem desmoplastischen Trichoepitheliom bei 200facher Vergrößerung

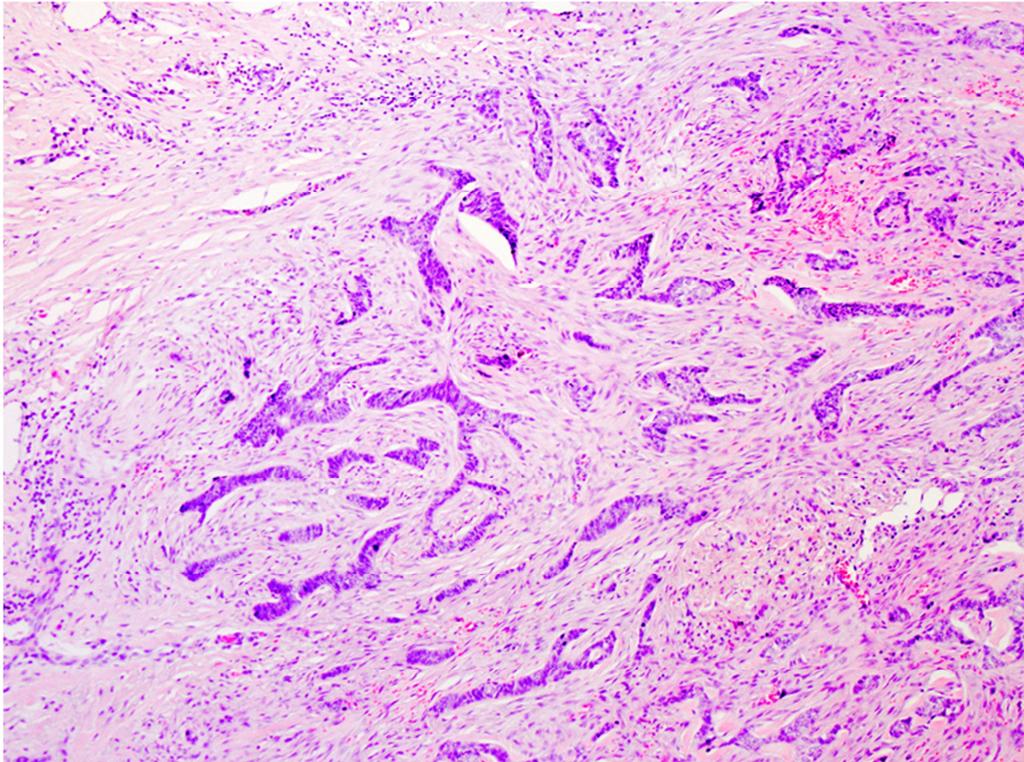


### 3. ERGEBNISSE

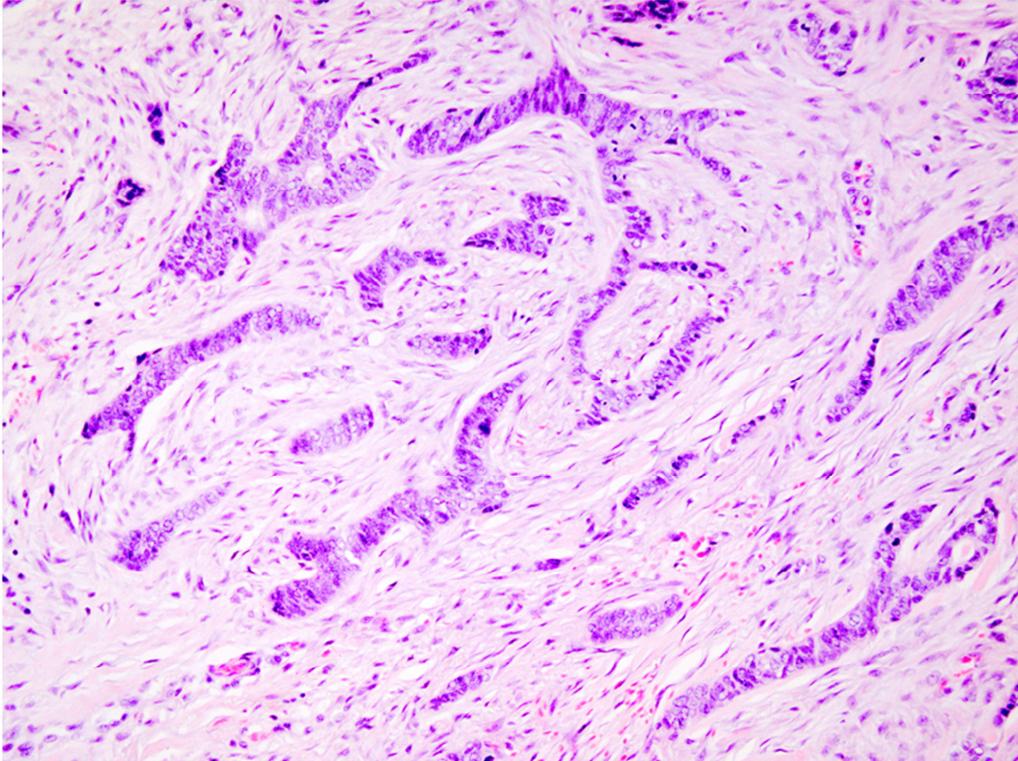
---

Bei der Auswertung der sklerodermiformen Basalzellkarzinome war in 13 von 15 untersuchten Tumoren (86,7%) eine Expression von CD10 im Tumorgewebe zu erkennen. Dabei zeigten neun von 15 Tumoren (60%) eine mittelstarke und 4 von 15 Tumoren (26,7%) eine starke CD10-Expression (Abbildungen 26-29).

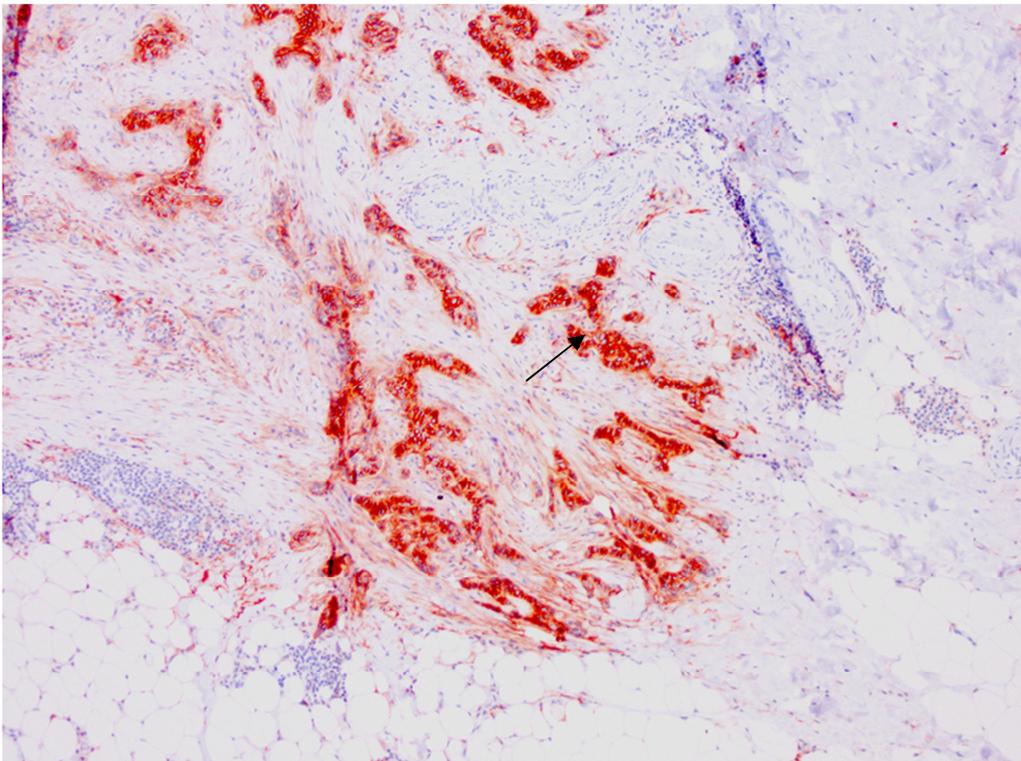
**Abbildung 26.** Darstellung eines sklerodermiformen Basalzellkarzinoms in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung



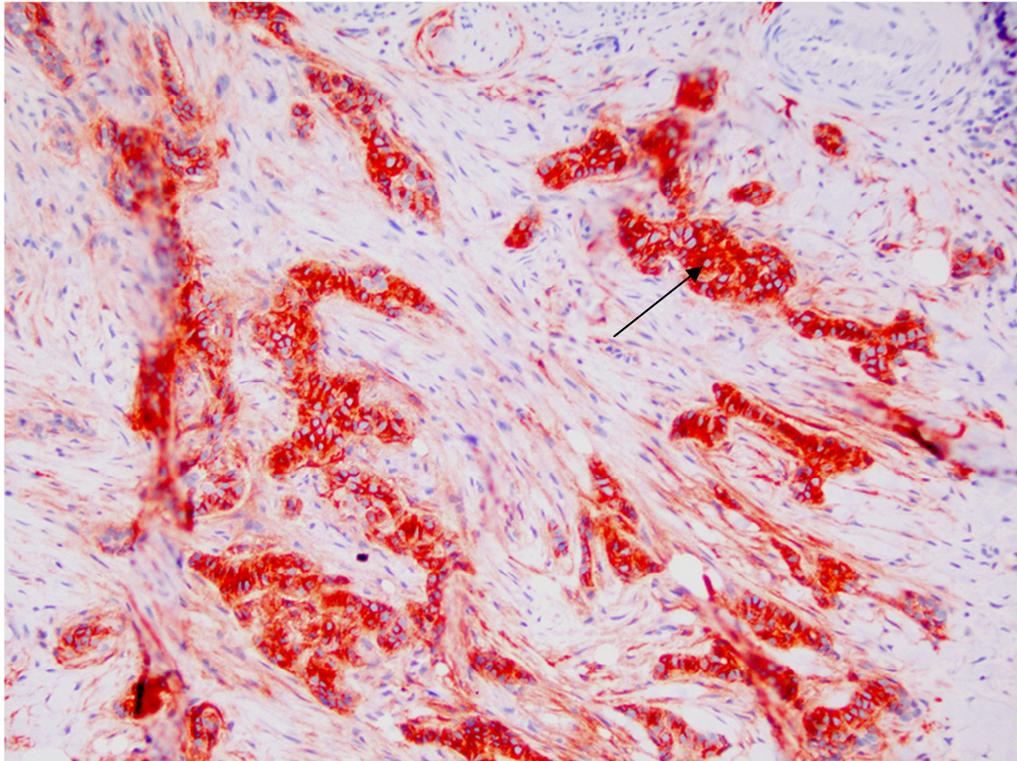
**Abbildung 27.** Darstellung eines sklerodermiformen Basalzellkarzinoms in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung



**Abbildung 28.** Darstellung der CD10-Expression in einem sklerodermiformen Basalzellkarzinom (→) bei 100facher Vergrößerung



**Abbildung 29.** CD10-Expression in einem sklerodermiformen Basalzellkarzinom ( → ) bei 200facher Vergrößerung



Zwei von 15 Tumoren waren negativ für CD10. Vergleicht man die beiden Tumorarten miteinander, ergaben sich signifikante Unterschiede. Die desmoplastischen Trichoepitheliome waren signifikant häufiger negativ für CD10 als die sklerodermiformen Basalzellkarzinome mit einem Signifikanzwert von  $p \leq 0,001$ . Eine mittelstarke Expression von CD10 wurde in den sklerodermiformen Basalzellkarzinomen deutlich öfter beobachtet als in desmoplastischen Trichoepitheliomen. Die Signifikanz lag hier bei  $p \leq 0,020$ . In der Kategorie „starke Expression von CD10“ waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Die oben genannten Werte sind in Tabelle 10 auf S. 43 dargestellt.

#### **3.3.6 Epitheliale Expression von CD10 in Trichofollikulomen (Gruppe 3)**

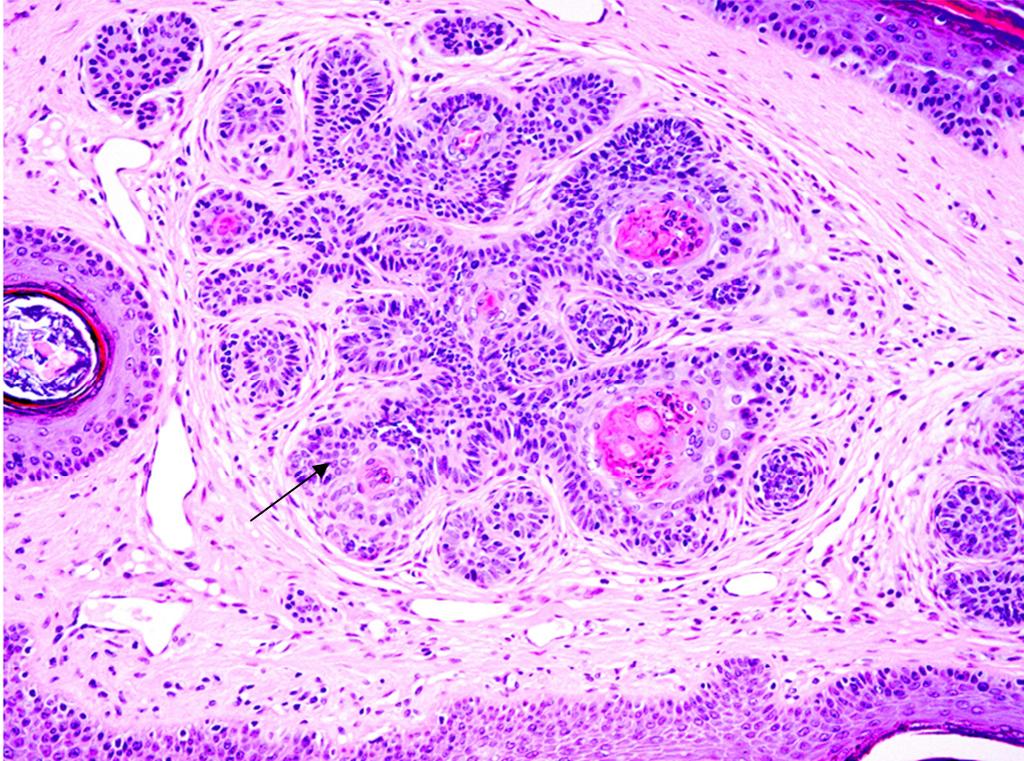
Trichofollikulome gehen von einem dilatierten Haarfollikel aus und weisen mehrere Sekundär- und Tertiärfollikel auf, die sternförmig aus dem Ursprungsfollikel entspringen. Der Antikörper CD10 färbte in gesundem Gewebe unter anderem die Haarmatrix an. Im Trichofollikulom exprimierten diesen die der Haarmatrix

entsprechenden Zellen, welche das Trichofollikulom unter Ausbildung der Sekundär- und Tertiärfollikel imitierte. Das Muster der CD10-Expression in Trichofollikulomen ist in Abbildungen 30-33 dargestellt.

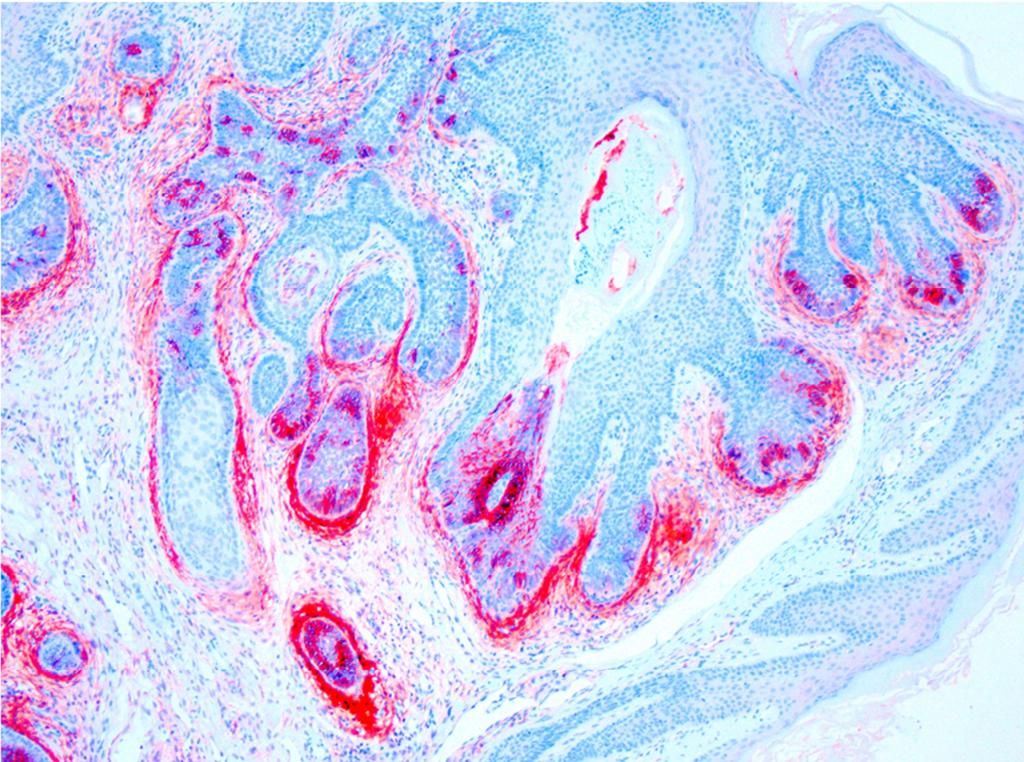
**Abbildung 30.** Darstellung eines Trichofollikuloms in HE-Färbung bei 40facher Vergrößerung



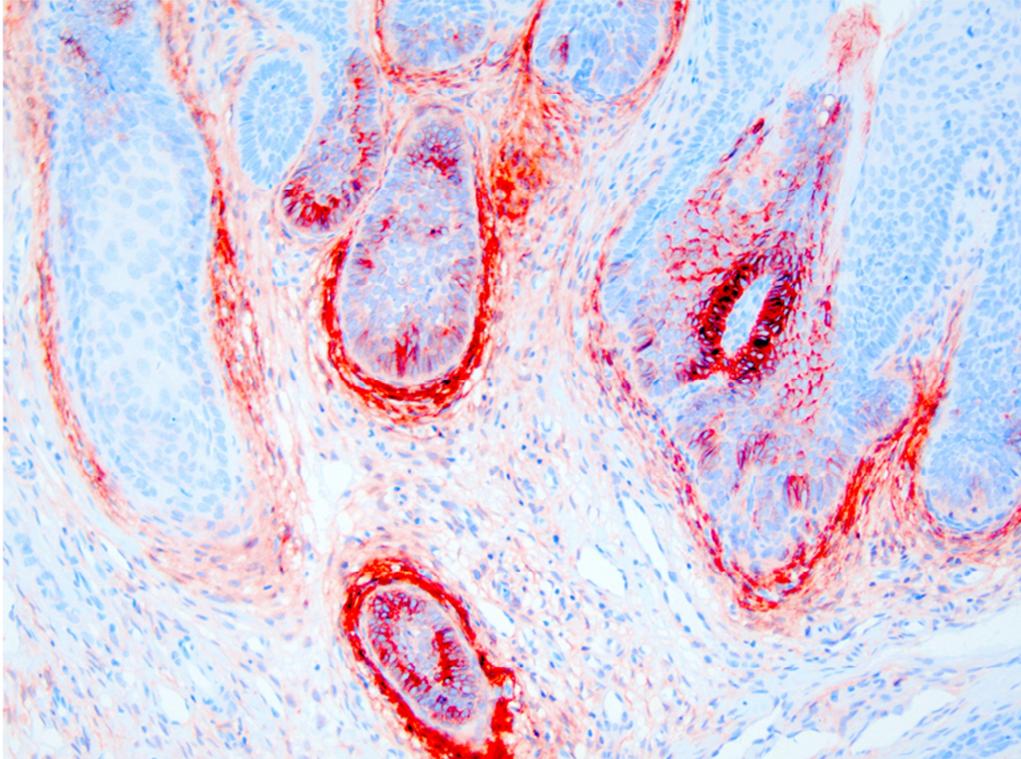
**Abbildung 31.** Darstellung eines Trichofollikuloms (→) in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung



**Abbildung 32.** Darstellung der CD10-Expression in einem Trichofollikulom bei 100facher Vergrößerung



**Abbildung 33.** Darstellung der CD10-Expression in einem Trichofollikulom bei 200facher Vergrößerung



Von den neun untersuchten Trichofollikulomen zeigten vier (44,4%) keine CD10-Expression. Bei vier weiteren (44,4%) war eine mittelstarke Anfärbung und bei einem Trichofollikulom (11,1%) eine starke CD10-Expression zu erkennen. Die oben genannten Werte sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

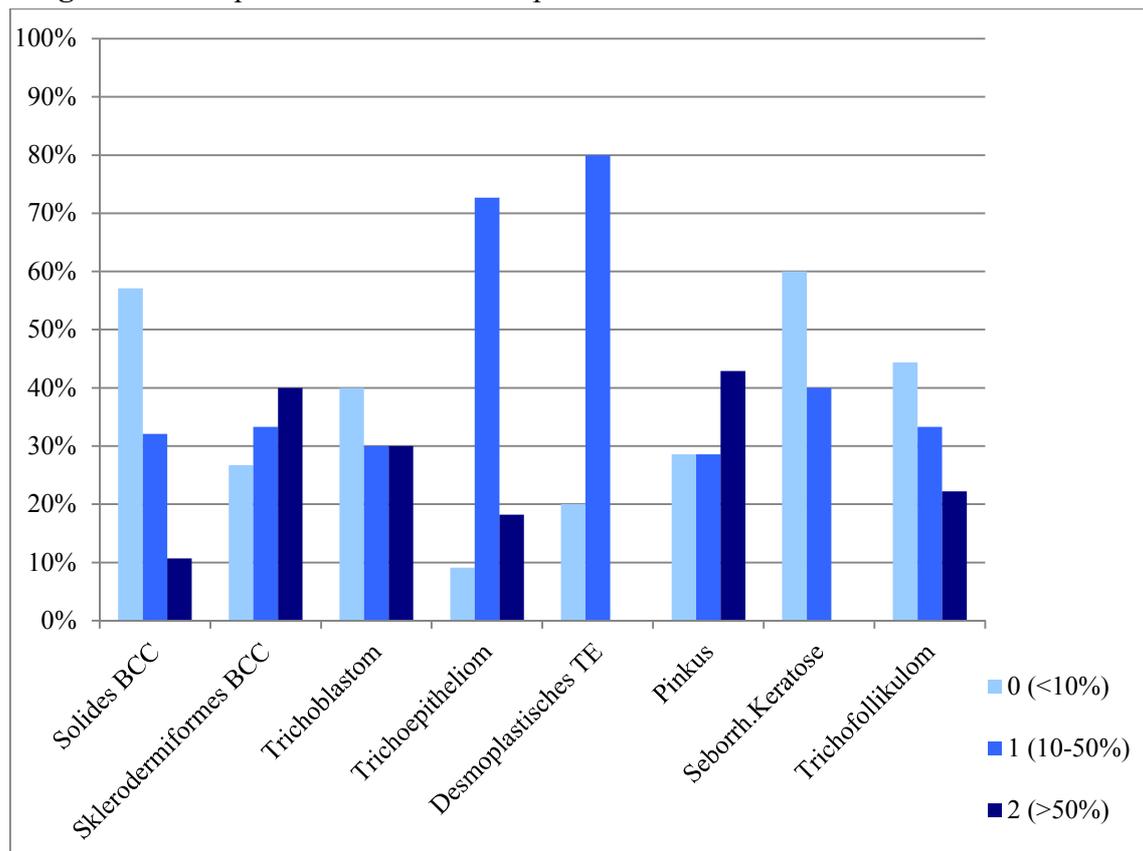
**Tabelle 11.** Expression von CD10 in Trichofollikulomen

| Trichofollikulom<br>(n=9) | Stärke der CD10-Expression im<br>Tumor |
|---------------------------|----------------------------------------|
| 0                         | 4 (44,4%)                              |
| 1                         | 4 (44,4%)                              |
| 2                         | 1 (11,1%)                              |

### 3.3.7 Vergleich der Expression von CD10 auf Fibroblasten und Fasern im peritumoralen Gewebe

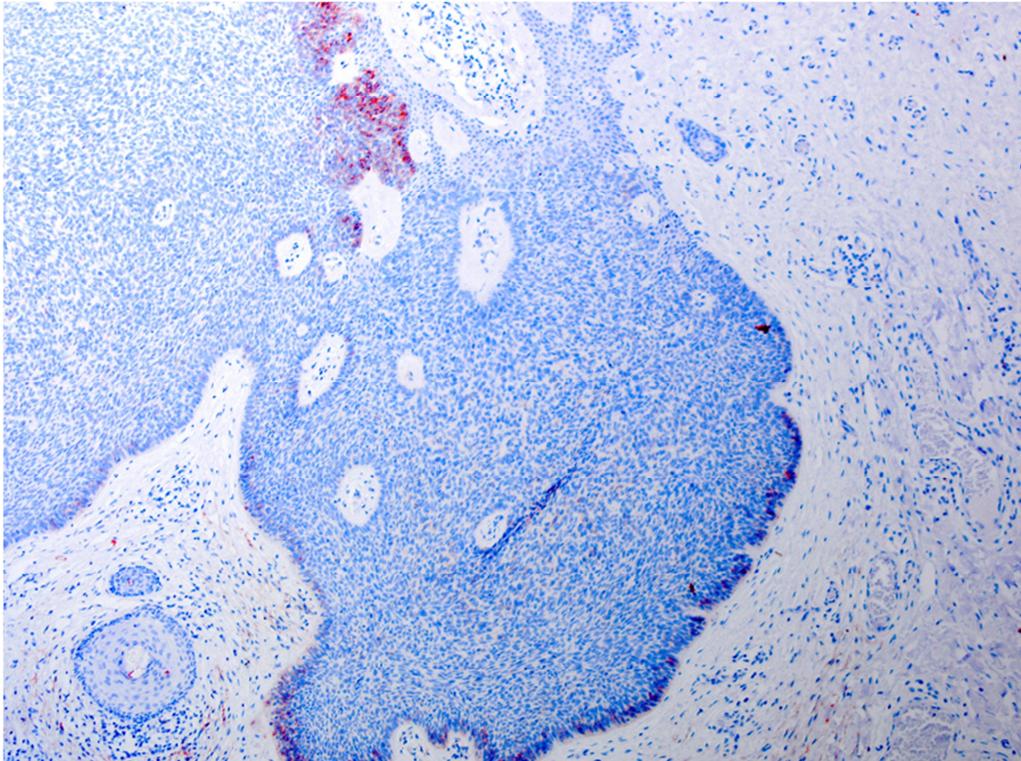
Diagramm 5 veranschaulicht die Expression von CD10 im peritumoralen Gewebe der untersuchten Tumorentitäten.

**Diagramm 5.** Expression von CD10 im peritumoralen Gewebe



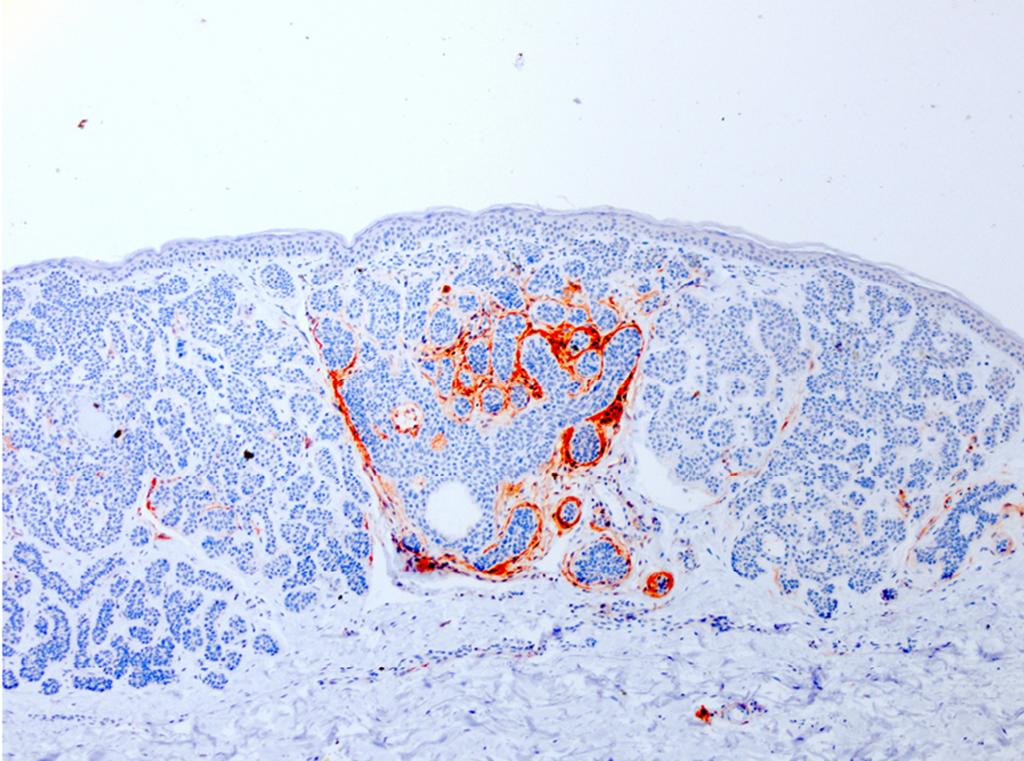
Bei Begutachtung der Graphik sieht man zunächst eine homogene Verteilung der einzelnen Kategorien bei der Mehrzahl der Tumoren. Konzentriert man sich auf die Präparate, welche keine peritumorale CD10-Expression zeigten, fielen insbesondere die seborrhoischen Keratosen (60%) als auch die soliden Basalzellkarzinome (57,1%) (siehe Abbildung 34) mit den höchsten Werten in dieser Kategorie auf. Die Trichoepitheliome hingegen waren nur in 9,1% der Fälle CD10-negativ im peritumoralen Gewebe. Diese Unterschiede waren nicht signifikant ( $p \leq 0,080$ ).

**Abbildung 34.** Negative CD10-Expression im peritumoralen Gewebe eines soliden Basalzellkarzinoms bei 100facher Vergrößerung



Desweiteren tritt bei Betrachtung der Abbildung 35 die mittelstarke peritumorale Reaktion der Trichoepitheliome (8 von 11 (72,7%)) und der desmoplastischen Trichoepitheliome (4 von 5 (80%)) in den Vordergrund. Die anderen Tumorentitäten zeigten bezüglich der Kategorie 1 deutlich niedrigere Werte, wie in Tabelle 12 dargestellt ist. Auch hierbei gab es keine Signifikanz ( $p \leq 0,123$ ).

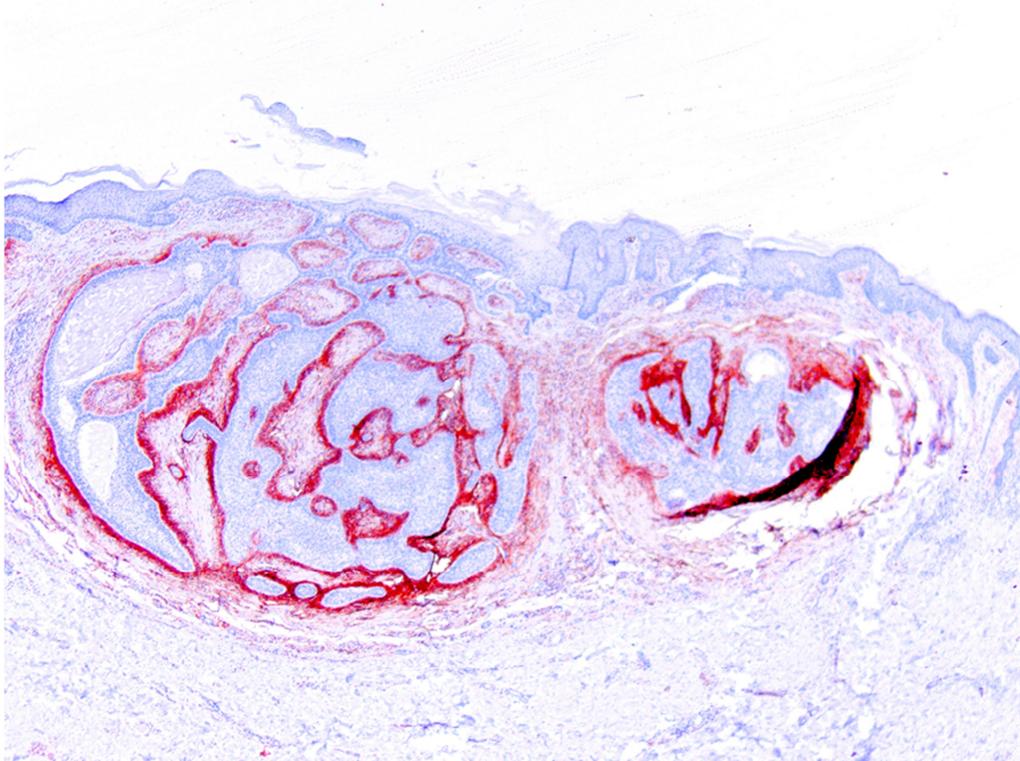
**Abbildung 35.** Mittelstarke peritumorale CD10-Expression in einem Trichoepitheliom bei 40facher Vergrößerung



Darüber hinaus war zu erkennen, dass insbesondere die Pinkus-Tumoren (42,9%) (siehe Abbildung 36) und die sklerodermiformen Basalzellkarzinome (40%) eine starke Expression von CD10 im peritumoralen Gewebe zeigten. Im Vergleich mit den anderen Tumorentitäten ergab sich hierfür ein signifikanter Unterschied mit  $p \leq 0,044$ .

### 3. ERGEBNISSE

**Abbildung 36.** Starke peritumorale CD10-Expression in einem Pinkus-Tumor bei 40facher Vergrößerung



**Tabelle 12.** Expression von CD10 im peritumoralen Gewebe

| CD10 im Stroma | Solides BCC (n=28) | Sklerod. BCC (n=15) | TB (n=20)  | TE (n=11)    | D. TE (n=5) | Pinkus (n=21) | TF (n=9)     | SK (n=10)  | p     |
|----------------|--------------------|---------------------|------------|--------------|-------------|---------------|--------------|------------|-------|
| 0              | 16<br>(57,1%)      | 4<br>(26,7%)        | 8<br>(40%) | 1<br>(9,1%)  | 1<br>(20%)  | 6<br>(28,6%)  | 4<br>(44,4%) | 6<br>(60%) | 0,080 |
| 1              | 9<br>(32,1%)       | 5<br>(33,3%)        | 6<br>(30%) | 8<br>(72,7%) | 4<br>(80%)  | 6<br>(28,6%)  | 3<br>(33,3%) | 4<br>(40%) | 0,123 |
| 2              | 3<br>(10,7%)       | 6<br>(40%)          | 6<br>(30%) | 2<br>(18,2%) | 0<br>(0%)   | 9<br>(42,9%)  | 2<br>(22,2%) | 0<br>(0%)  | 0,044 |

### DISKUSSION

#### 4.1 Analyse der klinischen Daten

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen und histologischen Merkmale von 119 Hauttumoren untersucht, die in der Hautklinik des Universitätsklinikums Würzburg in den Jahren 2000 bis 2009 entfernt wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse mit der Literatur verglichen und diskutiert.

Das solide **Basalzellkarzinom** trat in einem mittleren Alter von 74,4 Jahren auf, wohingegen der Altersdurchschnitt des sklerodermiformen Basalzellkarzinoms mit 76,1 Jahren etwas höher lag. Die Altersspanne reichte bei beiden Tumoren vom mittleren bis ins höhere Lebensalter. Eine im Jahre 2011 veröffentlichte Studie an 545 Basalzellkarzinompatienten berichtet von einem mittleren Alter von 65 Jahren mit einer Altersspanne von 27 bis 95 Jahren.<sup>89</sup> Cigna et al. beschreiben in ihrer Studie mit 1123 Patienten einen Altersdurchschnitt von 64,5 Jahren.<sup>90</sup> In einem ähnlichen Bereich liegen die Ergebnisse einer über 10 000 Patienten betragenden Analyse von Scrivener et al. mit einem Mittelwert von 66,3 Jahren für das solide Basalzellkarzinom und 65,8 Jahren für das sklerodermiforme Basalzellkarzinom sowie die Daten von Bastiaens et al., die beim soliden Basalzellkarzinom einen Altersmittelwert von 65,5 Jahren und beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom von 66,8 Jahren anführen.<sup>91-92</sup> Vergleichbare Werte ergeben Untersuchungen von McCormack et al.<sup>93</sup> Niedrigere Altersmittelwerte (57,5 Jahre) führen Salasche et al. beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom an, wohingegen in einer Publikation von Betti et al. die meisten Patienten mit sklerodermiformem Basalzellkarzinom in der achten und mit nodulärem Basalzellkarzinom in der siebten Lebensdekade liegen.<sup>94-95</sup> Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Alter der Patienten in der vorliegenden Studie etwas höher als die in der Literatur geschilderten Werte liegt. Dennoch ist deutlich zu erkennen, dass Basalzellkarzinome vorwiegend im höheren Lebensalter auftreten.

Die Geschlechterverteilung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten ergibt sowohl für das solide Basalzellkarzinom mit 60,7% als auch für das sklerodermiforme Basalzellkarzinom mit 73,3% eine Präferenz des männlichen Geschlechts. In der

Literatur findet man in einer Studie von Cigna et al. unter Einbeziehung aller Basalzellkarzinome Werte von 68% Betroffener männlichen Geschlechts.<sup>90</sup> Andere Autoren bestätigen einen überwiegenden Anteil an männlichen Patienten beim soliden Basalzellkarzinom, wohingegen beim sklerodermiformen Typ der Frauenanteil als höher angegeben wird.<sup>91-92</sup> Salasche et al. kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom über die Hälfte der Betroffenen männlich sind.<sup>94</sup> Raasch et al. beschreiben ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,8:1 für beide histologische Subtypen.<sup>96</sup> Meine Daten bestätigen, dass Männer häufiger als Frauen am Basalzellkarzinom erkranken.

Die Basalzellkarzinome der vorliegenden Studie waren am häufigsten an den Wangen, dicht gefolgt von der Nasenregion lokalisiert. Das solide Basalzellkarzinom trat an den Wangen zu 21,4% auf, das sklerodermiforme Basalzellkarzinom zu 40%. Die Nase war in 17,3% vom soliden und in 26% vom sklerodermiformen Basalzellkarzinom betroffen. Insgesamt traten sowohl die soliden (78,6%) als auch die sklerodermiformen Basalzellkarzinome (86,7%) am häufigsten im Gesichtsbereich auf. Die Daten der Literatur stimmen mit diesen Ergebnissen dahingehend überein, dass der Gesichtsbereich die häufigste Lokalisation ist, wobei eine präzisere Aufschlüsselung des Gesichtsbereiches die Nase als Hauptlokalisierung zeigt. Sehen Scrivener et al. mit 25,5% beziehungsweise 30,6% die soliden bzw. sklerodermiformen Basalzellkarzinome am häufigsten an der Nase auftreten, waren die Wangen zu 14 % betroffen. Der gesamte Kopfbereich wird mit Werten von 89,6% respektive 94,8% angegeben.<sup>92</sup> Die Nase sowie der ganze Kopf werden auch von anderen Autoren als Hauptlokalisierung der soliden und sklerodermiformen Basalzellkarzinome beschrieben.<sup>90, 93-95</sup> Souza et al. schildern die Wangen mit 14,2% als zweithäufigste Lokalisation nach der Nase. In der Zusammenschau kommt man zu dem Ergebnis, dass bei beiden Tumoren eine deutliche Präferenz des Gesichtes, insbesondere der Nase und der Wangen vorliegt, welche beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom noch stärker ausgeprägt ist.

Die Patienten, denen ein **Pinkus-Tumor** entfernt wurde, waren im Durchschnitt 58,9 Jahre alt. Der jüngste Patient war 30 Jahre, der älteste 80 Jahre alt. Hermann Pinkus beschreibt im Jahre 1953 die ersten Tumoren dieser Art in vier Fällen, wovon bei drei Patienten das Alter bekannt war: 51, 55 und 67 Jahre.<sup>79</sup> Bowen und LeBoit untersuchen

in der bisher größten Studie über den Pinkus-Tumor 114 Patientendaten.<sup>82</sup> Die Altersverteilung gestaltet sich zwischen der vierten und siebten Lebensdekade homogen, wobei der Gipfel (24%) zwischen 51 und 60 Jahren liegt. Zalaudek et al. schildern Alterswerte zwischen 32 und 74 Jahren.<sup>97</sup> In diesem Bereich sind auch einzelne Fallstudien, die über Patienten im Alter von 38, 75 und 88 Jahren berichten, anzusiedeln.<sup>98-100</sup> Somit kann man sagen, dass die Pinkus-Tumore vor allem im mittleren bis höheren Erwachsenenalter auftreten.

Mit zwei Dritteln weiblicher Patienten zeigten die Pinkus-Tumoren in unserem Kollektiv eine deutliche Bevorzugung der Frauen. Vergleichbare Ergebnisse liefert die Studie von Zalaudek et al., deren Patienten zu 60% weiblichen Geschlechts waren.<sup>97</sup> Unter den drei erwähnten Fallstudien befinden sich zwei Frauen.<sup>98-100</sup> Das große Kollektiv von Bowen und LeBoit zeigte einen Frauenanteil von 54% und stützte damit Pinkus, der ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis beschreibt.<sup>79, 82</sup> Man kann also in der Zusammenschau zwar vermuten, dass der Pinkus-Tumor das weibliche Geschlecht häufiger betrifft, jedoch ist in Frage zu stellen, dass die Präferenz so deutlich ist wie unsere Fallserie suggeriert.

Die Pinkus-Tumoren traten zu 76,2% am Rumpf und zu 19% an den Extremitäten auf. Kein Pinkus-Tumor war am Kopf zu finden. Dies entspricht der Literatur. Die von Pinkus geschilderten Fälle waren am Rumpf, am Rücken und in der Leiste lokalisiert.<sup>79</sup> Auch die drei geschilderten Einzelfälle traten am Rumpf auf.<sup>98-100</sup> Bowen und LeBoit konstatieren den Rumpf (71%) und die Extremitäten (18%) als favorisierte Lokalisationen, wobei 10% der Pinkus-Tumoren im Kopf-Hals-Bereich auftreten.<sup>82</sup> Somit dürfte die Mehrheit der Pinkus-Tumoren am Rumpf und den Extremitäten lokalisiert und der Kopf nur selten betroffen sein.

Die Diagnose eines **Trichoblastoms** wurde bei dem vorliegenden Patientenkollektiv in einem mittleren Alter von 57 Jahren gestellt, wobei der Altersunterschied zwischen dem jüngsten und dem ältesten Patienten mit 70 Jahren sehr groß ist. Die drei Patienten, die Headington im Jahre 1970 beschrieb, sind 25, 31 und 51 Jahre alt gewesen.<sup>43</sup> Schirren et al. geben eine Altersspanne von 28 bis 81 Jahren an, wobei der Großteil der Tumoren in der vierten bis sechsten Lebensdekade diagnostiziert wurde.<sup>101</sup> Publierte Fälle der vergangenen Jahre liefern mit Altersangaben zwischen 31 und 67 Jahren vergleichbare

Ergebnisse.<sup>102-106</sup> Die bisher jüngsten berichteten Patienten mit primärem Trichoblastom sind 11 und 19 Jahre alt.<sup>107-108</sup> Somit kann man dem Trichoblastom kein bevorzugtes Alter zuordnen. Es kann offenbar in jedem Alter auftreten.

Die Mehrzahl der Betroffenen (75%) in unserer Serie war männlichen Geschlechts. Fasst man die Fälle der oben genannten Studien zusammen, ergibt sich ein leichtes Überwiegen der Männer.<sup>43, 101-108</sup>

Zwei Drittel der Trichoblastome traten am Kopf auf, ein Drittel am Rumpf und an den Extremitäten. Diese Angaben zeigen eine hohe Konkordanz im Vergleich mit der Literatur. Viele Autoren beschreiben Tumoren, die auf der Kopfhaut und im Gesicht lokalisiert sind.<sup>102-105, 108</sup> Darüber hinaus wird von Einzelfällen berichtet, die ein Trichoblastom am Gesäß, in der Leiste und an der unteren Extremität entwickelten.<sup>43, 101</sup> Daraus lässt sich folgern, dass Trichoblastome zwar am gesamten Integument in Erscheinung treten können, jedoch am häufigsten am Kopf lokalisiert sind.

Ein **desmoplastisches Trichoepitheliom** wurde den Patienten der vorliegenden Arbeit in einem mittleren Alter von 52 Jahren und einer Altersspanne von 37 bis 64 Jahren entfernt. Vergleichbare Ergebnisse liefern Mamelak et al. mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 49 Jahren.<sup>109</sup> Niedrigere Altersmittelwerte schildern Brownstein et al. (46 Jahre) anhand einer Studie mit 49 Patienten sowie Sellheyer et al. mit 47,6 Jahren.<sup>110-111</sup> Die Ergebnisse weiterer Publikationen liegen in ihren Altersdurchschnittswerten mit 42,8 und 44 Jahren weiter darunter.<sup>112-113</sup> Daraus kann man ableiten, dass das desmoplastische Trichoepitheliom bevorzugt bei Patienten im jüngeren Erwachsenenalter auftritt.

80% der Patienten mit desmoplastischem Trichoepitheliom waren Frauen. Diese deutliche Präferenz des weiblichen Geschlechts spiegelt sich auch in der Literatur wider. Die Ergebnisse einiger publizierter Studien liegen bei 71,4%, 75%, 82,4% und 85%.<sup>109-113</sup>

Die Tumoren waren in der vorliegenden Arbeit bevorzugt am Kopf (80%) und dabei vor allem an der Wange lokalisiert. Die in der Literatur beschriebenen Fälle sind ebenfalls nahezu ausschließlich am Kopf zu finden, wobei die Wange, gefolgt von Stirn und Kinn, als favorisierte Lokalisation beschrieben wird.<sup>109-113</sup> Obwohl die Anzahl der Patienten mit desmoplastischem Trichoepitheliom in der vorliegenden Arbeit gering ist,

stimmen die Ergebnisse mit den Literaturangaben überein und repräsentieren somit das typische Auftreten dieses Tumors.

Die Patienten mit **Trichoepitheliom** waren im Durchschnitt 46,8 Jahre alt. Sie traten in 72,7% beim weiblichen Geschlecht auf und waren mit 91% am Kopf, insbesondere an der Nase lokalisiert. Die Tumoren der vorliegenden Arbeit wurden nicht nach solitärem und multiplem Auftreten unterschieden, weshalb die erhobenen Daten nur bedingt mit der Literatur vergleichbar sind. Multipel auftretende Trichoepitheliome werden autosomal-dominant vererbt und können daher bereits in der Kindheit in Erscheinung treten. Sie sind deutlich häufiger bei Frauen und treten bevorzugt an der Nase auf.<sup>114-118</sup> Die Patienten mit solitären Trichoepitheliomen, die von einigen Autoren in Fallstudien beschrieben werden, waren 38, 52 und 56 Jahre alt.<sup>119-121</sup> Long et al. schildern aus sechs Fällen einen Altersmittelwert von 44 Jahren.<sup>122</sup> Im Gegensatz zu multiplen Trichoepitheliomen, die bevorzugt bei Frauen auftreten, zeigte sich bei solitären Tumoren keine Geschlechtspräferenz.<sup>119-123</sup> Wie bei multipel auftretenden Trichoepitheliomen befinden sich die solitären zwar meist im Gesicht,<sup>120-121</sup> es wurden jedoch auch ungewöhnliche Lokalisationen wie die Kopfhaut, Vulva und Extremitäten beschrieben.<sup>119, 122-123</sup>

Der Altersdurchschnitt der Patienten, denen ein **Trichofollikulom** entfernt wurde, lag bei 53,3 Jahren mit einer Altersspanne von 23 bis 86 Jahren. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Studie von Misago et al., die anhand von 14 Patienten ein mittleres Alter von 53,9 Jahren beschreiben.<sup>124</sup> Zudem gibt es mehrere Fallstudien, die folgende Angaben zum Alter machen: 47, 52, 57 und 62 Jahre.<sup>125-128</sup> Hartschuh et al. schildern einen Altersdurchschnitt von 44 Jahren.<sup>129</sup> Gray et al. beschreiben Alterswerte zwischen 18 und 49 Jahren, die allerdings alle aus dem Pathologischen Institut des US-amerikanischen Militärs in Washington, DC stammen, wodurch das niedrige Alter erklärt sein könnte.<sup>130</sup> Desweiteren existieren mehrere Fallberichte, die von jüngeren Patienten stammen.<sup>131-133</sup> Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Trichofollikulom beim Erwachsenen in jedem Alter auftreten kann.

Frauen waren im vorliegenden Patientenkollektiv mit 88,9% deutlich häufiger von einem Trichofollikulom betroffen. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von

Gray et al., die einen Frauenanteil von 16% schildern.<sup>130</sup> Dies mag wiederum durch den hohen Männeranteil beim Militär erklärt sein. Weitere Studien sowie die oben aufgeführten Fallstudien ergeben ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis.<sup>124-129, 132-134</sup>

Es ist somit davon auszugehen, dass das Trichofollikulom bei Männern und Frauen gleich häufig auftritt, sodass die hohe Rate an Frauen in unserem Kollektiv als Zufall gewertet wird.

Alle neun Tumoren waren am Kopf lokalisiert, davon 33% am behaarten Kopf und 33% an der Wange. Dieses Ergebnis findet eine breite Bestätigung in der Literatur. Die Trichofollikulome, die Gray et al. beschreiben, sind zu 81% im Gesicht.<sup>130</sup> Misago et al. finden alle Tumoren am Hals und im Gesicht, wobei die Nase am häufigsten betroffen ist.<sup>124</sup> Weitere Fälle werden an Wange, Augenlid, Nase, Augenbraue und Oberlippe beschrieben.<sup>125-126, 128, 132-133</sup> Allerdings werden auch drei Fälle an der Vulva geschildert.<sup>134</sup> Alles in allem kann man folgern, dass Trichofollikulome bevorzugt am Kopf und Hals auftreten.

Die **seborrhische Keratose** trat im Durchschnitt mit 66,7 Jahren und einer Altersspanne von 44 bis 87 Jahren auf. Vergleichbare Daten findet man in der Literatur. Rajesh et al. beschreiben in einer Studie mit 250 Patienten, dass 50,2% im Alter von 41 bis 60 Jahren sind.<sup>135</sup> Kennedy et al. schildern eine stetige Zunahme der seborrhischen Keratose mit steigendem Alter.<sup>136</sup> Auch Kwon et al. berichten von einer Altersspanne zwischen 40 – 70 Jahren mit einer Zunahme der Prävalenz von 78,9% im Alter von 40 Jahren bis 98,7% im Alter von über 60 Jahren.<sup>137</sup>

Neun von zehn Patienten waren in der vorliegenden Arbeit männlichen Geschlechts. In der Literatur wird jedoch meist ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis angegeben.<sup>138-139</sup>

Der Großteil der Tumoren war am Rumpf (50%) lokalisiert, gefolgt von Extremitäten (30%) und Kopf (20%). Zhang et al. beobachten ebenso die meisten Tumoren am Rumpf.<sup>139</sup> Dies steht im Widerspruch zu den Untersuchungen von Kwon et al., die den Großteil der seborrhischen Keratosen im Gesicht und an den Dorsalseiten der Hände sehen.<sup>137</sup> Es wird jedoch auch von ungewöhnlichen Lokalisationen wie dem äußeren Gehörgang, dem Bauchnabel oder der Bindehaut berichtet.<sup>140-142</sup>

Zusammenfassend kann man sagen, dass seborrhoische Keratosen mit steigendem Alter zunehmend auftreten und dabei die Körperregionen Kopf, Rumpf und Extremitäten gleichermaßen betreffen. Das Geschlechterverhältnis scheint ausgeglichen zu sein. Der hohe Männeranteil der vorliegenden Arbeit wird als zufällig gewertet.

### 4.2 Immunhistologische Aspekte zur Unterscheidung folliculärer Adnextumoren

Die Schwierigkeit der Differenzierung trichogener Hauttumoren liegt nicht zuletzt in ihrer klinischen und histologischen Ähnlichkeit begründet. Aus diesem Grund wird nach immunhistochemischen Markern gesucht, um insbesondere bei kleinen Biopsien die Differenzialdiagnose zu ermöglichen. Dazu wurden mehrere Studien mit verschiedenen Antikörpern durchgeführt, wovon einige im Folgenden vorgestellt und auf ihre differenzialdiagnostische Bedeutung hin geprüft werden sollen.

**Bcl-2** ist ein Protoonkogen, das als Apoptose-Inhibitor in der Pathogenese verschiedener Tumoren eine Rolle spielt. In gesunder Haut wird es in den Basalzellen der Epidermis, den Keratinozyten der äußeren Haarwurzelscheide und in den mesenchymalen Zellen der Haarpapille exprimiert, ferner in Zellen der Schweißdrüsen, Lymphozyten, Melanozyten, Plasmazellen und Endothelzellen.<sup>143-145</sup> Smoller et al. und Poniecka et al. beobachten in ihren Studien unterschiedliche Expressionsmuster in Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen. Während sich die Basalzellkarzinome diffus anfärben, finden sie bei den Trichoepitheliomen nur eine Expression in der Peripherie.<sup>146 147</sup> Die diffuse Expression des Proteins in Basalzellkarzinomen wird in mehreren Publikationen bestätigt.<sup>148-149</sup>

Im Gegensatz dazu beobachten Swanson et al. in einer Studie mit 45 Basalzellkarzinomen und 36 Trichoepitheliomen zwar tendenziell ein ähnliches Anfärbeverhalten mit peripherer Expression in Trichoepitheliomen, jedoch gibt es auch einige Fälle, die sich davon abweichend verhalten, weswegen den Autoren keine eindeutige Unterscheidung mithilfe der bcl-2 Expression möglich ist. Basarab et al. beobachten ebenso die oben genannten Muster, jedoch sind sie beiden Tumoren gleichermaßen zuzuordnen.<sup>143</sup> Abdelsayed et al. schildern eine Untersuchung von jeweils 20 Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen, worin sie ein ähnliches

Expressionsmuster von bcl-2 in den beiden Entitäten beschreiben.<sup>150</sup> Costache et al. kommen zum Schluss, dass bcl-2 für die Unterscheidung von desmoplastischen Trichoepitheliomen und sklerodermiformen Basalzellkarzinomen nicht geeignet ist, da die Stärke der Expression in beiden Entitäten ähnlich und ein Expressionsmuster aufgrund der Morphologie der beiden Tumoren nicht zu erkennen ist.<sup>40</sup> Córdoba et al. zeigen eine sehr geringe Expression des Proteins bcl-2 in Trichoblastomen, welche in den vorherigen Publikationen nicht untersucht wurden und bestätigen die diffuse Expression in Basalzellkarzinomen.<sup>39</sup> In einer Studie von Naeyaert et al. werden zwei Basalzellkarzinome, ein Pinkus-Tumor und ein Trichoepitheliom untersucht. Während sich das Trichoepitheliom nur in den Basalzellen anfärbt, zeigen der Pinkus-Tumor und die Basalzellkarzinome mit einer diffusen Anfärbung das gleiche Expressionsmuster, was für eine Einteilung des Pinkus-Tumors als Variante des Basalzellkarzinoms sprechen könnte.

In Zusammenschau der Literatur kann man sagen, dass das Anfärbeverhalten von Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen uneinheitlich ist und die Unterscheidung nur in manchen Fällen gelingt. Die anderen trichogenen Hauttumoren sind bisher kaum untersucht worden. Letztendlich herrscht jedoch eine Uneinigkeit in den Aussagen, sodass der diagnostische Nutzen von bcl-2 als alleiniger Marker eingeschränkt ist.

Das Glykoprotein **CD34** ist ein Oberflächenprotein auf hämatopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark.<sup>151</sup> In gesunder Haut kommt es auf spindelförmigen, perifollikulären Zellen im mittleren Bereich des Haarbalges, der epitheliale Stammzellen enthält, sowie auf Endothelzellen, interstitiellen dendritischen Zellen und Schweißdrüsenzellen vor.<sup>152</sup> Kirchmann et al. beschreiben anhand einer Studie mit 16 Trichoepitheliomen und 19 Basalzellkarzinomen Unterschiede in der Expression des Proteins im peritumoralen Stroma. Ihre Ergebnisse sind eindeutig: in den Trichoepitheliomen waren die den Tumor umgebenden spindelförmigen Zellen fokal stark positiv, wohingegen das peritumorale Gewebe der Basalzellkarzinome in allen Fällen CD34-negativ war. Auf diese Weise vergleichen dieselben Autoren auch zehn sklerodermiforme Basalzellkarzinome, die in 30% positive Reaktionen zeigen mit zehn desmoplastischen Trichoepitheliomen, die in 80% CD34 exprimieren.<sup>153</sup> Swanson et al. scheitern beim Versuch der Reproduktion dieser Ergebnisse: in 18 von 21 untersuchten

Trichoepitheliomen und nur zwei von acht desmoplastischen Trichoepitheliomen konnte eine peritumorale CD34-Expression detektiert werden.<sup>154</sup> Die Ergebnisse von Poniecka et al. zeigen in nur vier von zehn Trichoepitheliomen und in zwei von 20 Basalzellkarzinomen CD34-positive peritumorale Zellen und folgern daraus, dass dieser Marker in seinem differenzialdiagnostischen Nutzen überschätzt wurde.<sup>147</sup> Diese These kann von Basarab et al. gestützt werden.<sup>143</sup> Naeyaert et al. befassen sich mit der Expression von CD34 in Trichoepitheliomen, Basalzellkarzinomen und Pinkus-Tumoren. Das Trichoepitheliom zeigt eine positive Stromareaktion, wohingegen ein Pinkus-Tumor und zwei Basalzellkarzinome negativ sind.<sup>155</sup> McNiff et al. sehen in ihrer Untersuchung von Trichoblastomen, bei denen sich in 30% eine positive peritumorale Reaktion nachweisen lässt, im Vergleich mit Basalzellkarzinomen, die sich in 40% anfärben, keinen Unterschied.<sup>156</sup> Allen Studien gemeinsam sind die Beobachtungen, dass das umgebende Gewebe von Trichoepitheliomen eher CD34 exprimiert, das von Basalzellkarzinomen eher nicht.

Die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens **p53** infolge einer Missense-Mutation ist die am häufigsten beobachtete Genveränderung in Tumoren des menschlichen Körpers.<sup>157-159</sup> Die Wildtypvariante von p53 steuert die Zellantwort bei DNA-Schäden, indem sie den Zellzyklus in der G1-Phase arretiert und der Zelle somit die Reparatur oder den programmierten Zelltod ermöglicht.<sup>160</sup> Es wird daher auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet.<sup>161</sup> Das Protein ist, abgesehen von Geweben mit hohen Proliferationsraten, nicht im normalen Gewebe nachzuweisen, da es zu schnell abgebaut wird.<sup>160, 162-163</sup> Bei Mutation des p53-Gens entsteht allerdings ein stabileres Genprodukt, das in Folge im Gewebe nachgewiesen werden kann. Auslöser von p53-Mutationen sind zum Beispiel UV-B-Strahlung.<sup>164</sup> Lacour et al. beschreiben solche Mutationen in 56% aller Basalzellkarzinome, wovon 65% durch UV-Strahlung ausgelöst sind.<sup>82, 165</sup> Mateo et al. folgern aus ihren Beobachtungen, dass eine Überexpression von p53 mit aggressiveren Basalzellkarzinomvarianten einhergeht.<sup>161</sup> Frey et al. vergleichen die p53-Expression in pigmentierten und nichtpigmentierten Basalzellkarzinomen und sehen keine Korrelation zwischen einer p53-Überexpression und dem Vorhandensein von Melanozyten.<sup>166</sup> Bowen und LeBoit untersuchen Pinkus-Tumoren und vergleichen deren p53-Expression mit der in Basalzellkarzinomen. Die Pinkus-Tumoren zeigen eine

signifikant niedrigere p53-Expression als die Basalzellkarzinome, welche p53 überexprimieren. Die Autoren leiten daraus ab, dass die Pinkus-Tumoren den Trichoblastomen zuzuordnen sind.<sup>82</sup> Abdelsayed et al. sehen in ihrer Studie mit 20 Trichoepitheliomen und 20 Basalzellkarzinomen keinen signifikanten Unterschied in der Expression von p53.<sup>150</sup> Lum et al. bestätigen diese Ergebnisse.<sup>167</sup>

In der Zusammenschau kann man sagen, dass p53 zur Differenzierung von Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen nicht geeignet ist.

Der **Androgenrezeptor** gehört zur Familie der Kernrezeptoren und bindet androgene Steroidhormone.<sup>168</sup> Er wirkt als Hormon-Rezeptor-Komplex und interagiert als Transkriptionsfaktor direkt mit der DNA. Androgenrezeptoren werden in normaler Haut in der dermalen Haarpapille, im Follikelkanal und der interfollikulären Epidermis exprimiert. Außerdem kommen sie in Talgdrüsen sowie in apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen und deren Ausführungsgängen vor.<sup>169</sup> In einer Studie von Shikata et al. zeigen die Autoren, dass sowohl in gesunden Haarfollikeln als auch in Haarfollikeltumoren, darunter zwei Trichoepitheliome und ein Trichofollikulom, kein Androgenrezeptor exprimiert wird.<sup>170</sup> Bayer-Garner et al. untersuchen die Expression von Androgenrezeptoren in Talgdrüsentumoren, Spindel- und Basalzellkarzinomen. Dabei zeigen 60% der 35 untersuchten Basalzellkarzinome eine fokale Expression von Androgenrezeptoren. Die Studie zeigt allerdings, dass die Androgenrezeptorexpression vielmehr ein Marker für die Talgdrüsendifferenzierung ist.<sup>171</sup> Izikon et al. begutachten 32 Basalzellkarzinome, sechs Trichoepitheliome und erstmalig vier Trichoblastome auf Androgenrezeptorexpression. Ihre Ergebnisse zeigen mit 78% eine noch deutlichere Positivität auf Seiten der Basalzellkarzinome, wohingegen alle anderen Tumoren negativ waren. Sie betonen jedoch, dass nur eine positive Reaktion die Diagnose eines Basalzellkarzinoms sehr wahrscheinlich macht, während ein negatives Ergebnis dieses nicht ausschließt.<sup>172</sup> Katona et al. bestätigen anhand von 11 Basalzellkarzinomen (73% positiv), 12 Trichoepitheliomen (17% positiv) und 3 Trichoblastomen (0%) die Aussagen von Izikon et al. und liefern darüber hinaus mit ihrer Untersuchung von 13 Pinkus-Tumoren, welche eine zu den Basalzellkarzinomen vergleichbare Reaktion zeigen, einen interessanten Hinweis bezüglich der Verwandtschaft der beiden Tumoren.<sup>173</sup> In einer weiteren Studie derselben Autoren werden 15 desmoplastische

Trichoepitheliome, welche in nur 13% eine Androgenrezeptorexpression zeigen, mit 31 sklerodermiformen Basalzellkarzinomen, welche in 65% positiv sind, verglichen. Costache et al. unterstreichen diese Angaben, indem sie darlegen, dass keines der desmoplastischen Trichoepitheliome eine positive Reaktion zeigt, während diese bei allen Basalzellkarzinomen zu beobachten ist. Asadi-Amoli et al. erkennen in ihrer Studie allerdings nur in 33% der Basalzellkarzinome eine positive Androgenrezeptorexpression. Sie machen für dieses Ergebnis die Fallauswahl, unterschiedliche Auswertungsmethoden und fixationsbedingte Probleme verantwortlich.<sup>174</sup> Arits et al. hingegen festigen in ihren Untersuchungen die bisherigen Vermutungen: die Basalzellkarzinome sind überwiegend positiv und die Trichoepitheliome negativ.<sup>175</sup> Betrachtet man die Gesamtheit der Studien kann man erkennen, dass der Großteil der Basalzellkarzinome den Androgenrezeptor exprimieren, wohingegen die Trichoepitheliome in den meisten Fällen negativ sind. Der Pinkus-Tumor verhält sich ähnlich dem Basalzellkarzinom, was für dessen Zugehörigkeit zu dieser Tumorentität sprechen könnte.

Die **Zytokeratinfilamente** gehören zu den Intermediärfilamenten, die sich in allen kernhaltigen Zellen befinden und als Bestandteil des Zytoskeletts eine Art Stützgerüst der Zelle darstellen.<sup>101</sup> Die Zellen, die den Haarfollikel bilden, exprimieren neben den „weichen“ Zytokeratinen auch „harte“ Zytokeratine. Je nach Zelltyp findet man unterschiedliche Kombinationen von Intermediärfilamenten. CK1 und CK10 wird in den suprabasalen Zellschichten, CK13 in nicht verhornenden mehrschichtigen Plattenepithelien, CK5 und CK14 in der Basalzellschicht der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide des Haares, CK17 in der äußeren Wurzelscheide und in Talgdrüsen, CK15 in Stammzellen des Haarfollikelwulstes, CK6hf und CK19 in der äußeren Haarwurzelscheide, CK8 und CK18 in den Basalzellen von mehrschichtigen Plattenepithelien exprimiert.<sup>176</sup> Schirren et al. schließen aus ihrem Vergleich von 30 Trichoblastomen und 17 soliden Basalzellkarzinomen, in dem die beiden Entitäten mit einer vorwiegenden Expression von CK5/6, CK14, CK17 und CK19 das gleiche Zytokeratinmuster zeigen, auf einen gemeinsamen follikulären Differenzierungsweg.<sup>101</sup> Onishi et al. untersuchen Trichoepitheliom, desmoplastisches Trichoepitheliom und Trichoblastom und kommen zum Schluss, dass alle Tumoren eine der äußeren

Haarwurzelscheide ähnliche Differenzierung aufweisen und stützen somit Ackermans These, alle trichogenen Tumoren als eine Entität einzuteilen.<sup>177</sup> Kurzen et al. untermauern diese These durch ihre Studie an Basalzellkarzinomen und Trichoblastomen, die aufzeigt, dass sowohl Trichoblastome als auch Basalzellkarzinome vorwiegend CK14, CK17 und CK6hf exprimieren und damit der äußeren Haarwurzelscheide sehr ähnlich sind.<sup>176</sup> Yamamoto et al. beschreiben für Basalzellkarzinome dieselben Expressionsmuster wie die äußere Haarwurzelscheide, wohingegen die Trichoepitheliome die gleiche Zytokeratinkombination wie die Zellen am Übergang der äußeren Haarwurzelscheide zum Infundibulum zeigen. Sie schildern einen Unterschied bezüglich der Expression von CK7: während die Basalzellkarzinome CK7 in einigen Fällen enthalten, sind alle Trichoepitheliome negativ.<sup>178</sup> Poniecka et al. hingegen sehen eine Expression von CK7 in manchen Basalzellkarzinomen und allen Trichoepitheliomen und äußern die Vermutung, dass die Negativität von CK7 als Diagnosekriterium für das Basalzellkarzinom hilfreich sein könnte.<sup>147</sup> Choi et al. legen in ihrer Studie dar, dass Unterschiede im Expressionsmuster von CK15 als Differenzierungsmerkmal von Trichoepitheliomen (peripher positiv) und Basalzellkarzinomen (zentral positiv) in Betracht zu ziehen seien.<sup>179</sup> Alessi et al. analysieren Basalzellkarzinome, darunter auch fünf Pinkus-Tumoren, und schließen daraus, dass sie sich wie die Zellen der Talg- und apokrinen Schweißdrüsen und die der äußeren Haarwurzelscheide differenzieren.<sup>180</sup> Die Zytokeratinexpression deutet auf den gemeinsamen Differenzierungsweg der trichogenen Hauttumoren hin und eignet sich kaum als differenzialdiagnostischer Marker.

Das **Zytokeratin 20** ist ein spezifischer Marker für Merkelzellen in der Haut. Diese neuroendokrinen Zellen befinden sich in der Epidermis und in der äußeren Haarwurzelscheide.<sup>181</sup> Hartschuh und Schulz zeigen in einer Analyse von 15 desmoplastischen Trichoepitheliomen und 30 sklerodermiformen Basalzellkarzinomen, dass alle der erstgenannten Tumoren Merkelzellen enthalten, während sie in keinem der Basalzellkarzinome nachzuweisen sind.<sup>182</sup> Diese Ergebnisse werden durch Studien von Katona et al. und Costache et al. untermauert.<sup>40, 183</sup> Eine weitere Untersuchung von Schulz und Hartschuh an 205 Basalzellkarzinomen und 36 Trichoblastomen, worunter sich 14 Trichoepitheliome finden, zeigt in 8% der Basalzellkarzinome eine positive

Reaktion, während diese in 42% der Trichoblastome vorhanden ist.<sup>184</sup> In einer Studie von McNiff et al. besitzen sieben von zehn Trichoblastomen Merkelzellen und keines der zehn Basalzellkarzinome. Collina et al. bestätigen die Negativität der Basalzellkarzinome und sehen in 2-20% der Trichoblastome eine positive CK20 Reaktion.<sup>185</sup> Hartschuh und Schulz beobachten in einer weiteren Untersuchung von 19 Pinkus-Tumoren eine deutliche Expression von Merkelzellen und äußern die Vermutung, dass der Pinkus-Tumor eher dem Trichoblastom als dem Basalzellkarzinom zuzuordnen sei.<sup>186</sup> Bowen und LeBoit bestätigen die Anwesenheit von Merkelzellen in Pinkus-Tumoren und deren Abwesenheit in Basalzellkarzinomen und ziehen dieselben Schlüsse.<sup>82</sup> Ebenso Katona et al. beobachten eine Ähnlichkeit in der Merkelzellexpression zwischen Pinkus-Tumoren und Trichoblastomen. Erstgenannte sind in 85% und letztere in 73% positiv für CK20. Nur 27% der Basalzellkarzinome enthalten Merkelzellen. Diese Ergebnisse sprechen für eine Zuordnung des Pinkus-Tumors zu den benignen Tumoren.<sup>173</sup> Alles in allem wird deutlich, dass das Vorhandensein von Merkelzellen ein Merkmal für benigne Tumoren ist, wohingegen das Basalzellkarzinom nur selten Merkelzellen enthält.

Ein weiteres Kriterium zur Differenzierung trichogener Hauttumoren ist die Angiogenese der Tumoren, die mithilfe der **Gefäßdichte** erfasst werden kann. Der Antikörper CD31 gilt als sensibler und sensitiver Endothelmarker.<sup>48</sup> Darüber hinaus kann mithilfe des Antikörpers CD34 sowie VEGF und Faktor VIII related antigen die Gefäßversorgung eines Tumors veranschaulicht werden. Chin et al. beobachten in ihrem Vergleich zwischen Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen keine Unterschiede in der Gefäßdichte im Tumor, zählen aber im peritumoralen Stroma beider Entitäten eine größere Menge als in gesunder Haut.<sup>187</sup> Stabiano et al. sehen in aggressiver wachsenden Basalzellkarzinomen eine höhere Gefäßdichte als in langsam und lokal verdrängend wachsenden Tumoren dieser Art. Dieses Ergebnis spricht für eine prognostische Bedeutung der Gefäßdichte.<sup>188</sup> In einer Studie von Winter et al. werden Basalzellkarzinome und benigne trichogene Hauttumoren untersucht. Sie zeigen, dass die Gefäßdichte im peritumoralen Gewebe signifikant höher ist als im Tumor selbst und in normaler Haut. Im umliegenden Gewebe der Basalzellkarzinome zählen sie mehr Gefäße als im peritumoralen Stroma der benignen Tumoren. Die Pinkus-Tumoren

befinden sich zwischen diesen beiden Gruppen. Sie folgern daraus, dass die Bestimmung der Gefäßdichte für die Differenzialdiagnose hilfreich sein könnte.<sup>87</sup>

**PHLDA1** (pleckstrin homology-like domain, family A, member 1) ist ein sensibler Haarfollikelstammzellmarker, über dessen genaue Funktion noch spekuliert wird. Er scheint jedoch in der Regulation des Zellzyklus eine Rolle zu spielen.<sup>189</sup> In der normalen Haut wird er vorwiegend im Haarwulst exprimiert.<sup>190</sup> Sellheyer et al. analysieren 16 desmoplastische Trichoepitheliome und 14 sklerodermiforme Basalzellkarzinome, wobei 94% der erstgenannten eine Expression zeigen, wohingegen alle Basalzellkarzinome, ausgenommen ulzerierte, negativ sind.<sup>111</sup> Dieselben Autoren vergleichen in einer weiteren Studie den differenzialdiagnostischen Wert von PHLDA1 im Vergleich zu CK20. Sie untersuchen hierzu 19 Trichoepitheliome und elf Basalzellkarzinome, wovon alle Trichoepitheliome PHLDA1 exprimieren, jedoch keines der Basalzellkarzinome. Die Autoren vermuten, dass PHLDA1 in der Differenzialdiagnose noch hilfreicher sein könnte als CK20.<sup>191</sup> In der neuesten Untersuchung wollen die oben genannten Autoren die PHLDA1-Expression in Pinkus-Tumoren im Vergleich mit Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen studieren, um einmal mehr der Beantwortung der Frage nach der Zuordnung der Pinkus-Tumoren näherzukommen. Als Ergebnis zeigen sich die schmalen Zellstränge der Pinkus-Tumoren, die in Verbindung mit der Epidermis stehen und diesem Tumor sein typisches fenestriertes Muster verleihen, positiv für PHLDA1, wohingegen die basaloiden Aggregationen, die aus den dünnen Strängen hervorragen, negativ sind. Diese fehlende Expression ist identisch zu den 14 untersuchten Basalzellkarzinomen, während alle 16 Trichoepitheliome durchgehend diffus PHLDA1 exprimieren. Sie beobachten eine positive PHLDA1-Expression und Hyperplasie der Epidermis in der Nähe der Pinkus-Tumoren, während beide Merkmale in weiter vom Tumor entfernten Epidermisabschnitten nicht zu sehen sind. Darüber hinaus beschreiben sie in embryonaler Haut eine positive Reaktion in der Basalzellschicht der interfollikulären Epidermis. Die Autoren leiten aus ihren Ergebnissen ab, dass es sich bei dem PHLDA1-positiven Netzwerk um eine tumorspezifische Epidermishyperplasie handelt, die das Expressionsmuster der embryonalen Epidermis zeigt und ihrerseits nicht maligne ist. Die maligne, zum Basalzellkarzinom gehörige Komponente, sehen sie in den basaloiden

Aggregationen, die aus den dünnen Strängen hervorragen. Damit erklären sie auch die Anwesenheit von Merkel-Zellen in Pinkus-Tumoren, die vorwiegend in der PHLDA1-positiven Region vorhanden sind, als eine Komponente der tumorspezifischen hyperplastischen Epidermis. Somit kommen sie zum Schluss, dass die Pinkus-Tumoren den Basalzellkarzinomen zuzuordnen sind.<sup>190</sup> Zusammenfassend scheint PHLDA1 ein sehr potenter Marker zur Differenzierung trichogener Hauttumoren zu sein. Alle bisherigen Studien stammen allerdings von demselben Autor. Daher sind weitere Studien wünschenswert, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Insgesamt haben von den oben beschriebenen Markern der Androgenrezeptor, die Merkelzellen, PHLDA1 und die Gefäßdichte das größte differenzialdiagnostische Potenzial. Das Basalzellkarzinom charakterisieren die Abwesenheit von Merkelzellen und PHLDA1 sowie die Positivität von Androgenrezeptoren. Die umgekehrten Verhältnisse sprechen für benigne trichogene Hauttumoren. Die kürzlich publizierte Studie von Winter et al. – weitgehend an denselben Tumoren durchgeführt wie die vorliegende Studie – zeigte differenzialdiagnostisch relevante Unterschiede der Gefäßdichte im Tumorstroma.<sup>87</sup> Die Frage nach der Dignität und damit der Zuordnung der Pinkus-Tumoren ist nicht eindeutig zu klären. Die Expression von Merkelzellen, welche typischerweise die benignen trichogenen Tumoren kennzeichnen, deuten auf die Zugehörigkeit zu den benignen Tumoren, während die Expression von Androgenrezeptoren und die Negativität von PHLDA1 für das Basalzellkarzinom sprechen. Die Anwesenheit von Merkelzellen könnte darauf hindeuten, dass sich der Pinkustumor aus einer epidermalen Hyperplasie mit sich daraus entwickelnden basalzellkarzinomartigen Aggregaten zusammensetzt. Somit wäre dies kein Argument mehr, das gegen die Zuordnung zum Basalzellkarzinom spricht. Die ähnlichen immunhistochemischen Eigenschaften der benignen trichogenen Tumoren rechtfertigen die Zusammenfassung zu einer Gruppe, die dem malignen Basalzellkarzinom gegenüber steht.

### 4.3 CD10 als differenzialdiagnostischer Marker

Nach ausführlicher Schilderung der klinischen Merkmale und möglicher Unterscheidungskriterien sollen im Folgenden die eigenen immunhistologischen Studien zur Analyse der CD10-Expression in benignen und malignen Hauttumoren diskutiert werden.

Wie im Kapitel „Ergebnisse“ beschrieben, umfasste die Expression von **CD10 in gesunder Haut** den Haarfollikel, dabei insbesondere die Haarmatrix, Haarpapille, innere Haarwurzelscheide sowie die perifollikuläre Bindegewebshülle, darüber hinaus Talgdrüsen und perivaskuläre Fibroblasten. Dies stimmt mit der Literatur überein. Kanitakis et al. beschreiben die Expression von CD10 in periadnexalen Mesenchymzellen.<sup>37</sup> Bahrami et al. beobachten darüber hinaus eine Expression der Myoepithelzellen von ekkrinen und apokrinen Drüsen.<sup>28</sup> Yada et al. bestätigen die bevorzugte Expression in und um Haarfollikelstrukturen und sehen in CD10 einen Marker für follikuläre Differenzierung.<sup>35</sup>

Hinsichtlich der **CD10-Expression in den Tumor- und Stromazellen** der untersuchten Hauttumoren zeigten sich in der vorliegenden Arbeit sowohl Unterschiede in der Stärke als auch im Muster der Anfärbung. Das solide Basalzellkarzinom exprimierte in über 85% der Präparate CD10 im Tumor und dabei signifikant häufiger in den randständigen epithelialen Zellen. Die Trichoblastome hingegen zeigten bei 60% CD10-positiven Präparaten ein sehr variables Muster, wenn sie primär entstanden waren. Bei allen sekundär aus einem Nävus sebaceus hervorgegangenen CD10-positiven Tumoren beobachtete man eine diffuse Anfärbung. Yada et al. beschreiben in ihrer Studie an 51 Basalzellkarzinomen in 90% aller soliden Basalzellkarzinome eine positive CD10-Expression in den Tumorzellen und bestätigen die stärkere Anfärbung der peripher stehenden Zellen, wobei sie dieses Muster auch in den fünf untersuchten Trichoblastomen, wovon 80% positiv sind, erkennen.<sup>35</sup> Möglicherweise handelt es sich in der Studie um primäre Trichoblastome, die auch in dieser Arbeit kein eindeutiges Expressionsmuster zeigen. Córdoba et al. interpretieren alle Tumoren, die sich nur im Stroma und nicht in den Tumorzellen anfärben als Trichoblastome. Desweiteren

klassifizieren sie die CD10-positiven Tumoren als Basalzellkarzinome und jene, die sowohl eine stromale als auch eine epitheliale Expression zeigen als Basalzellkarzinome mit follikulärer Differenzierung. Sie folgern daraus, dass CD10 ein wertvoller Marker für die Detektion von basaloiden Proliferationen mit follikulärer Differenzierung ist, welche fälschlicherweise als Trichoblastom interpretiert werden könnten.<sup>39</sup> Diese Vermutung kann durch die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit nicht gestützt werden, da zwei Drittel der Trichoblastome eine Expression von CD10 in den Tumorzellen zeigen. Auch Sengul et al. beschreiben eine epitheliale Färbung von CD10 in nahezu der Hälfte und eine stromale Expression in 60% der untersuchten Trichoblastome.<sup>42</sup> Fasst man die Aussagen zusammen kommt man zu dem Ergebnis, dass eine Unterscheidung von Basalzellkarzinomen und Trichoblastomen anhand der Stärke der CD10-Expression im Tumor und im Stroma nur begrenzt möglich ist. Das Expressionsmuster von CD10 könnte allerdings, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, entscheidende Hinweise zur Differenzialdiagnose liefern, insbesondere dann, wenn es sich um sekundär auf einem Nävus sebaceus entstandene Trichoblastome handelt.

In einer Analyse von 23 Basalzellkarzinomen und 13 Trichoepitheliomen beschreiben Pham et al. in 87% der erstgenannten eine vor allem randständige Reaktion der Tumorzellen, wohingegen in 85% der Trichoepitheliome keine CD10-Expression im Tumor vorliegt. Das peritumorale Stroma verhält sich entgegengesetzt: 92% positive Trichoepitheliome stehen den 13% positiven Basalzellkarzinomen gegenüber.<sup>38</sup> Ähnlich eindeutig sind die Ergebnisse von Heidarpour et al., deren Basalzellkarzinome in 83,2% positiv und die Trichoepitheliome in 84% im Tumor negativ sind. Die Stromareaktion verhält sich wie bei Pham et al. beschrieben umgekehrt.<sup>41</sup> Zusammenfassend vertreten die Autoren die Ansicht, dass CD10 ein potenter Marker für die Differenzierung von Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen ist.<sup>38, 41</sup> Sengul et al. sehen in ihrer Analyse die unterschiedlichen Expressionsmuster und beurteilen daher die Stärke der tumoralen CD10-Expression in den Kategorien „randständig“ und „zentral“. Sie beobachten bei mittelstarker Reaktion eine überwiegend periphere Anfärbung in den Basalzellkarzinomen, während bei starker Reaktion die benignen trichogenen Tumoren eine größere Anzahl an peripher positiven Präparaten aufweisen. Die zentrale

Auszählung ergibt keine signifikanten Unterschiede. Sie leiten aus den gleichen Expressionsmustern, wenn auch unterschiedlich ausgeprägt, einen gemeinsamen follikulären Differenzierungsweg der beiden Gruppen ab. Eine starke Expression von CD10 in den epithelialen Zellen des Basalzellkarzinoms beschreiben auch Wagoner et al. in einem Vergleich von 16 Basalzellkarzinomen mit 13 Spindelzellkarzinomen. Zudem beobachten sie, dass mit zunehmender Invasivität des Tumors die CD10-Expression nachlässt.<sup>192</sup> Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse.<sup>35, 193</sup> Trennt man die benignen Tumoren in die einzelnen Entitäten auf, zeigen sich 57,1% der Trichoepitheliome peripher und 81% zentral negativ, wohingegen die soliden Basalzellkarzinome ebenfalls in 44,4% respektive 72,2% negativ sind. Das umliegende Gewebe ist in den nodulären Basalzellkarzinomen in 77,8% negativ, während es in 71,4% der Trichoepitheliome eine positive CD10-Reaktion zeigt.<sup>42</sup> Diese differenziertere Auswertung der Expressionsstärke wurde auch in der vorliegenden Arbeit angewendet. Die Basalzellkarzinome zeigen hier sowohl bei mittelstarker als auch bei starker Reaktion die meisten peripher gefärbten Präparate auf und sind selten randständig negativ. Obwohl die benignen trichogenen Tumoren CD10 ebenfalls randständig exprimieren, sind sie signifikant häufiger peripher negativ als die Basalzellkarzinome. Nichtsdestotrotz weisen die Trichoepitheliome der vorliegenden Arbeit in beinahe der Hälfte der Fälle eine positive Tumoranfärbung auf, was zu den Erkenntnissen von Pham et al. und Heidarpour et al. im Widerspruch steht und sich mit denen von Sengul et al. deckt.<sup>38, 41-42</sup> Bezüglich der Stromareaktion sind 90,9% der Trichoepitheliome positiv, während die Basalzellkarzinome mit 57,1% zwar mehrheitlich negativ sind, jedoch nicht in dem Ausmaß wie in der Literatur beschrieben.<sup>38, 41</sup> Vergleichbare Ergebnisse liefern Yada et al. mit einer Stromaexpression in 65% der nodulären Basalzellkarzinome sowie Aida et al., die sogar in 95,2% eine positive peritumorale Reaktion beobachten. Alles in allem kann man sagen, dass die peritumorale Reaktion kein verlässlicher Marker für die Differenzierung zwischen Basalzellkarzinomen und Trichoepitheliomen sowie Spindelzellkarzinomen darstellt. Die tumorale CD10-Expression hingegen kann vor allem zur Differenzialdiagnose zwischen Basalzellkarzinomen und Spindelzellkarzinomen, welche kein CD10 exprimieren, herangezogen werden. Zur Unterscheidung von

Basalzellkarzinom und Trichoepitheliom scheint CD10 aufgrund der verschiedenen Aussagen der Literatur und der vorliegenden Arbeit nicht geeignet zu sein.

Die **Trichofollikulome** der vorliegenden Arbeit exprimierten in über 50% der Fälle CD10 in einem dem gesunden Haarfollikel ähnlichen Muster. Über die Expression von CD10 in Trichofollikulomen ist bisher nur wenig bekannt. Yada et al. beschreiben in ihrer Studie eine Expression der intratumoral gelegenen inneren Haarwurzelscheide sowie Haarmatrix, jedoch keine Expression in den Tumorzellen selbst.<sup>35</sup> Dabei lässt sich streiten, inwiefern die intratumoralen Haarfollikelstrukturen zum Tumor selbst gezählt werden, da es charakteristisch für das Wachstum des Trichofollikuloms ist, den Haarfollikel zu imitieren. Sengul et al. sehen keine Expression von CD10 in Trichofollikulomen.<sup>42</sup> Die Fallzahl der Studien beschränkt sich auf jeweils zwei Trichofollikulome, sodass die Aussagekraft eingeschränkt sein könnte. Die vorliegende Arbeit zeigt anhand von neun Trichofollikulomen, dass Trichofollikulome CD10 exprimieren.

Keine der untersuchten **seborrhoiden Keratosen** zeigte eine Expression von CD10 in den Tumorzellen. In der Literatur gibt es nach aktuellem Wissensstand keine Untersuchung zur CD10-Expression in seborrhoiden Keratosen. Einzig Takahara et al. analysieren eine negative CD10-Reaktion, allerdings im Tumorstroma der seborrhoiden Keratosen. Zu den Tumorzellen selbst liefern sie keine Ergebnisse.<sup>194</sup> Das peritumorale Gewebe ist auch in der vorliegenden Arbeit in der Mehrzahl der Fälle negativ. Die fehlende CD10-Expression könnte auf den benignen Charakter der seborrhoiden Keratose hindeuten.

Wie schon im Kapitel „Einleitung“ erwähnt, ist die histologische Differenzialdiagnose zwischen desmoplastischen Trichoepitheliomen und sklerodermiformen Basalzellkarzinomen sehr schwierig. In der vorliegenden Studie konnte in sklerodermiformen Basalzellkarzinomen in 86,7% eine positive CD10-Expression in Tumorzellen beobachtet werden, wohingegen alle desmoplastischen Trichoepitheliome negativ waren. Hinsichtlich der peritumoralen Reaktion lagen mit 73,3% der sklerodermiformen Basalzellkarzinome und 80% der desmoplastischen Trichoepitheliome ähnliche Werte vor, sodass die Expression im Stroma keine

weiterführenden Erkenntnisse lieferte. Dies beschreiben auch Costache et al., die in keinem der zwölf untersuchten desmoplastischen Trichoepitheliomen eine positive tumorale Reaktion verzeichnen, dafür aber in 39% der sklerodermiformen Basalzellkarzinome. Die Stromareaktion verhält sich in beiden Tumorentitäten ähnlich, aufgrund dessen laut der Autoren keine Differenzierung bezüglich des Stromas möglich ist. Sie schließen daraus, dass CD10 nur dann eine Aussagekraft hat, wenn die Tumorzellen positiv sind. In dieser Konstellation kann die Diagnose eines sklerodermiformen Basalzellkarzinoms gestellt werden.<sup>40</sup> Yada et al. untersuchen zehn sklerodermiforme Basalzellkarzinome, von denen 70% eine positive Tumorreaktion und 90% eine positive Stromareaktion zeigen und damit im Vergleich mit den anderen untersuchten Subtypen eine geringere Tumor- und stärkere Stromaexpression zeigen, was die Autoren mit der erhöhten Aggressivität des Tumors erklären.<sup>35</sup> Die beiden sklerodermiformen Basalzellkarzinome der Studie von Wagoner et al. zeigen keine Expression in den Tumorzellen und darüber hinaus auch im Stroma nicht. Die Aussagekraft diesbezüglich ist jedoch eingeschränkt, da es sich um ein sehr geringes Kontingent an Präparaten handelt.<sup>192</sup> In der Zusammenschau kann man folgern, wie auch die Autoren Costache et al. bereits darlegten, dass eine Diagnosefindung im Hinblick auf ein sklerodermiformes Basalzellkarzinom nur bei positiven Tumorzellen möglich ist.

Die **Pinkus-Tumoren** wiesen in 52,4% aller Präparate eine negative CD10-Expression im Tumor auf und in 47,6% eine randständige Expression. Das peritumorale Gewebe wurde in 71,5% angefärbt, wobei hier insbesondere die starke Stromareaktion [+2] auffällt. Die vorliegende Arbeit ist, nach aktuellem Wissen, die erste Studie, die anhand einer größeren Anzahl an Pinkus-Tumoren diese Entität auf CD10-Expression untersucht. Einzig Sanders et al. stellen einen Pinkus-Tumor vor, der ein dem Trichoepitheliom ähnliches Muster aufweisen soll, das bedeutet eine starke peritumorale Reaktion bei weitgehend negativen Tumorzellen.<sup>195</sup> Die Pinkus-Tumoren der vorliegenden Arbeit zeigen in den typischen schmalen Zellsträngen, die ihnen ihr fenestriertes Aussehen verleihen, keine positive CD10-Expression. Allerdings exprimieren die basaloiden Proliferationen CD10. Die Tatsache, dass die Epidermis sowie die schmalen Zellstränge der Pinkus-Tumoren kein CD10 exprimieren, stützt die

These von Sellheyer et al., dass es sich dabei um eine tumorspezifische epidermale Hyperplasie handelt.<sup>190</sup> Man könnte aufgrund der vielen CD10-negativen Befunde dazu tendieren, die Pinkus-Tumoren den benignen trichogenen Tumoren zuzuordnen. Die mehrheitlich randständige Anfärbung hingegen und die Tatsache, dass sich die Ergebnisse mit denen von Sellheyer et al. decken, würden vielmehr der Einteilung als Variante des Basalzellkarzinoms gerecht werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen einmal mehr die Zwischenstellung der Pinkus-Tumoren, weisen jedoch tendenziell in die Richtung, die Pinkus-Tumoren als Variante des Basalzellkarzinoms einzuordnen.

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 beschrieben, wurden die CD10-Präparate mehrfach gesichtet und ausgewertet, bis eine geeignete Methode gefunden wurde, um das Beobachtete in Zahlen auszudrücken. Zunächst wurde versucht, die angefärbten Zellen im Tumor und im peritumoralen Gewebe zu zählen, wie es beispielsweise bei der Färbung von Langerhans-Zellen mit CD1a möglich ist, um genaue Zahlenwerte für die statistische Auswertung zu erhalten. Dies scheiterte an der fehlenden Differenzierbarkeit der einzelnen Zellen im Tumorzentrum sowie im peritumoralen Gewebe. In einem zweiten Versuch, Zahlenwerte zu erhalten, um die statistische Auswertung objektiver zu halten, wurde der Anteil der CD10-positiven Zellen in Prozent am gesamten Tumor bzw. peritumoralen Gewebe bestimmt. Dabei wurden die Stärke und die Intensität sowie das Expressionsmuster berücksichtigt. In der statischen Auswertung ergab sich jedoch eine Diskrepanz zwischen einer diffusen Anfärbung, die gemessen am Gesamttumor eine kleine Menge an CD10-positiven Zellen suggerierte und einer randständigen Färbung, die im Vergleich eine höhere Prozentzahl der Tumorzellen betraf. Mit dieser Methode konnte das Färbungsmuster dementsprechend nicht zufriedenstellend statistisch wiedergegeben werden.

Auf Grund dieser Erfahrungen wurde, wie in der Literatur von Yada et al. beschrieben, eine Einteilung in drei Kategorien (negativ, schwache und starke Expression) vorgenommen. Die Stärke der CD10-Expression in den randständigen epithelialen Zellen und im Tumorzentrum wurde bei jenen Tumoren, die eine solche Gliederung aufgrund ihrer Morphologie und ihres CD10-Expressionsmusters zuließen, getrennt voneinander beurteilt.<sup>35</sup> Diese Vorgehensweise schildern auch Sengul et al. Jedoch

wurde in der vorliegenden Arbeit eine Einteilung der untersuchten Tumoren entsprechend ihrer Morphologie in drei Gruppen vorgenommen (siehe Kapitel 3.3.1), während Sengul et al. alle Tumorentitäten nach demselben Muster auswerteten.<sup>42</sup> Der Vorteil bei Sengul et al. ist, dass sie alle Tumorentitäten miteinander vergleichen können, wohingegen in der vorliegenden Arbeit nur innerhalb der Gruppen Vergleiche gezogen werden können. Andererseits ist eine Auswertung des meist aus schmalen Zellsträngen bestehenden sklerodermiformen Basalzellkarzinoms nach peripherer und zentraler Anfärbung nur schwer möglich, weswegen in dieser Arbeit die Einteilung in Gruppen erfolgte.

Gegenüber den zunächst angewendeten Auswertungsverfahren ist diese Methode mit einer höheren Untersucherabhängigkeit behaftet. Zudem erfolgte die Auswertung lediglich durch einen Untersucher, was die Subjektivität der Ergebnisse erhöht.

Alles in allem wurde dennoch die als am praktikabelsten und repräsentativsten erscheinende Methode ausgewählt.

CD10 hat sich als nützlicher Marker für die Differenzialdiagnose von Leukämien und Lymphomen etabliert und wurde in vergangener Zeit sowohl in mesenchymalen als auch in epithelialen Tumoren beschrieben. Es wurde die Vermutung geäußert, dass CD10 aufgrund der strukturellen Zugehörigkeit zur Familie der Matrixmetalloproteinasen die Fähigkeit besitzt, eine für Tumorinvasion und –metastasierung günstige Umgebung schaffen zu können.<sup>193</sup> Eine positive Korrelation zwischen stromaler CD10 Expression, Tumorausbreitung und Metastasierung wurde in verschiedenen Tumoren nachgewiesen. So beschreiben Iwaya et al. bei positiver CD10-Expression im Stroma von invasiv wachsenden duktalem Mammakarzinomen ein schlechteres Outcome hinsichtlich des Wiederauftretens des Tumors sowie des Gesamtüberlebens und empfehlen CD10 als prognostischen Marker.<sup>33</sup> Makretsov et al. stützen diese These mit der Erkenntnis, dass eine stromale CD10-Expression in duktalem Mamma-Karzinomen mit einer schlechten Prognose, höhergradigen Tumoren und Estrogenrezeptornegativität einhergeht.<sup>32</sup> Eine Untersuchung der stromalen Expression von CD10 an Patienten mit duktalem Carcinoma in situ der Brust ergibt, dass bei Überexpression die Rate an wiederaufgetreten Tumoren zunimmt.<sup>31</sup> Ogawa et al. schildern in ihrer Analyse an kolorektalen Tumoren, dass eine CD10-Stromareaktion

mit der Tumorgröße und Expression von p53 korrelieren.<sup>30</sup> Darüber hinaus gibt es Studienergebnisse, die zeigen, dass CD10 im Stroma eine Rolle in der Karzinogenese von Magenkarzinomen spielt und dabei vor allem mit invasivem Wachstum und Metastasierung in Verbindung gebracht wird.<sup>34</sup> Kanitakis et al. folgern aus ihrer Studie an malignen Melanomen, dass CD10 im Rahmen des Metastasierungsprozesses überexprimiert wird und Bilalovic et al. beobachten einen Zusammenhang zwischen der CD10-Expression und dem Wachstumspotenzial dieser Tumoren.<sup>196</sup> Bahram et al. sehen in CD10 einen Marker zur Differenzierung von kutanen Metastasen des Nierenzellkarzinoms.<sup>28</sup> Zusammenfassend kann man das Fazit ziehen, dass eine Expression von CD10 in den Zellen des peritumoralen Gewebes mit einer erhöhten Aggressivität des Tumors verbunden ist.

In diese Zusammenhänge lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur bedingt einordnen. Starke Stromareaktionen zeigen zum einen sklerodermiforme Basalzellkarzinome und würde somit als aggressivere Variante des Basalzellkarzinoms zu den oben genannten Studienergebnissen passen. Jedoch sind auch benigne trichogene Tumoren vorwiegend im Stroma stark positiv, was gegen diese Vermutungen spricht. Die Expression von CD10 in den Tumorzellen könnte wiederum auf Malignität hindeuten, wenn man beachtet, dass sich die Basalzellkarzinome sehr häufig, die benignen trichogenen Tumoren selten und die gutartigen seborrhoischen Keratosen gar nicht mit CD10 im Tumor anfärben lassen. Die ähnliche Expression in den gutartigen trichogenen Tumoren spricht für die Klassifikation von Ackerman, der die gutartigen Tumoren als Trichoblastom zusammenfasst und dem Basalzellkarzinom als bösartige Variante gegenüberstellt.

Die differenzialdiagnostische Unterscheidung der trichogenen Hauttumoren ist insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Operationsstrategien bedeutsam. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, können benigne trichogene Adnextumoren mit einem schmalen Rand gesunden Gewebes entfernt werden, wohingegen das maligne Basalzellkarzinom aufgrund des destruktiven Wachstums und der Möglichkeit der Metastasierung einer radikalen operativen Entfernung mit einem Sicherheitsabstand von 3-4 mm bedarf. Somit ist die Unterscheidung nicht nur aus medizinischen, sondern auch

aus kosmetischen und psychosozialen Gründen für den einzelnen Patienten von größter Bedeutung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Expressionsmuster von CD10 in den Tumorzellen zur Differenzierung von Trichoblastomen mit diffuser Expression und soliden Basalzellkarzinomen mit randständiger Expression geeignet sein könnte. Desweiteren ist es bei einer positiven Tumorreaktion ein wertvoller Marker für die Unterscheidung zwischen sklerodermiformen Basalzellkarzinomen und den CD10-negativen desmoplastischen Trichoepitheliomen. Die CD10-Expression im peritumoralen Gewebe stellt hingegen kein verlässliches Differenzierungskriterium dar.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die histologische Differenzialdiagnose zwischen den benignen trichogenen Hauttumoren und dem malignen Basalzellkarzinom stellt aufgrund ihrer Ähnlichkeit eine große Herausforderung dar. Das Ziel der Arbeit war, diese Tumoren auf ihre Expression von CD10, ein Zelloberflächenprotein mit neutraler Endopeptidaseaktivität, zu untersuchen. Anhand dessen sollte der Stellenwert des Antikörpers im Vergleich mit anderen untersucht werden. Auch klinische Daten sollten in Zusammenschau mit der Literatur betrachtet werden.

Aus dem Archiv der Universitäts-Hautklinik wurden 119 Präparate sowie die zugehörigen Patientendaten aus dem Zeitraum 2000 bis 2009 entnommen. Darunter befanden sich 28 solide und 15 sklerodermiforme Basalzellkarzinome, 21 Pinkus-Tumoren, 20 Trichoblastome, neun Trichofollikulome, elf Trichoepitheliome, fünf desmoplastische Trichoepitheliome und zehn seborrhoische Keratosen. Es erfolgte eine immunhistochemische Färbung mit dem Antikörper CD10 mit anschließender Begutachtung der Tumor- und peritumoralen Reaktion sowie eine Auswertung der klinischen Daten.

Alters- und Geschlechterverteilung sowie die Tumorlokalisierung unserer Fallserie entsprach weitestgehend Literaturdaten.

Die immunhistochemische Färbung mit CD10 ergab in der gesunden Haut eine Expression in den Strukturen des Haarfollikels sowie in Sebozyten und perivaskulären Fibroblasten. Seborrhoische Keratosen zeigten keine tumorale CD10-Expression. Das solide Basalzellkarzinom war in den randständigen Zellen CD10-positiv, während die Trichoblastome CD10 diffus exprimierten. Eine randständige Expression war darüber hinaus in Pinkus-Tumoren und Trichoepitheliomen zu beobachten. Im desmoplastischen Trichoepitheliom war keine CD10-Expression in den Tumorzellen zu erkennen, während die meisten sklerodermiformen Basalzellkarzinome CD10-positiv waren. Die Trichofollikulome exprimierten CD10 in der Hälfte der Fälle im Tumor. Eine starke

peritumorale Reaktion war vor allem in Pinkus-Tumoren und sklerodermiformen Basalzellkarzinomen zu beobachten.

Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde wurden mit in der Literatur beschriebenen differenzialdiagnostischen Markern verglichen (Androgenrezeptoren, Merkelzellen, PHLDA1 und die Gefäßdichte) und zeigen, dass im Vergleich zu anderen Markern CD10 allenfalls was das epitheliale Expressionsmuster betrifft, differenzialdiagnostische Bedeutung hat, nicht aber, wie in der Literatur postuliert, bezüglich stromaler Reaktivität.

## LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Mbeunkui F, Johann DJ, Jr. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:571-82.
2. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6:392-401.
3. Bissell MJ, Radisky D. PUTTING TUMOURS IN CONTEXT. *Nat Rev Cancer* 2001;1:46-54.
4. Lüllmann-Rauch R. Histologie: Verstehen - Lernen - Nachschlagen. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
5. Nakajima M, Welch DR, Belloni PN, Nicolson GL. Degradation of basement membrane type IV collagen and lung subendothelial matrix by rat mammary adenocarcinoma cell clones of differing metastatic potentials. *Cancer Res* 1987;47:4869-76.
6. Fulcher IS, Kenny AJ. Proteins of the kidney microvillar membrane. The amphipathic forms of endopeptidase purified from pig kidneys. *Biochem J* 1983;211:743-53.
7. Shipp MA, Vijayaraghavan J, Schmidt EV, et al. Common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA) is active neutral endopeptidase 24.11 ("enkephalinase"): direct evidence by cDNA transfection analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:297-301.
8. Patey G, De La Baume S, Schwartz JC, et al. Selective protection of methionine enkephalin released from brain slices by enkephalinase inhibition. *Science* 1981;212:1153-5.
9. Turner AJ, Isaac RE, Coates D. The neprilysin (NEP) family of zinc metalloendopeptidases: genomics and function. *Bioessays* 2001;23:261-9.
10. Barker PE, Shipp MA, D'Adamio L, Masteller EL, Reinherz EL. The common acute lymphoblastic leukemia antigen gene maps to chromosomal region 3 (q21-q27). *J Immunol* 1989;142:283-7.

11. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993;45:87-146.
12. Mumford RA, Pierzchala PA, Strauss AW, Zimmerman M. Purification of a membrane-bound metalloendopeptidase from porcine kidney that degrades peptide hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:6623-7.
13. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988;24:739-68.
14. Malfroy B, Kuang WJ, Seeburg PH, Mason AJ, Schofield PR. Molecular cloning and amino acid sequence of human enkephalinase (neutral endopeptidase). *FEBS Lett* 1988;229:206-10.
15. Johnson AR, Skidgel RA, Gafford JT, Erdos EG. Enzymes in placental microvilli: angiotensin I converting enzyme, angiotensinase A, carboxypeptidase, and neutral endopeptidase ("enkephalinase"). *Peptides* 1984;5:789-96.
16. Gafford JT, Skidgel RA, Erdos EG, Hersh LB. Human kidney "enkephalinase", a neutral metalloendopeptidase that cleaves active peptides. *Biochemistry* 1983;22:3265-71.
17. Pesando JM, Tomaselli KJ, Lazarus H, Schlossman SF. Distribution and modulation of a human leukemia-associated antigen (CALLA). *J Immunol* 1983;131:2038-45.
18. Erdos EG, Wagner B, Harbury CB, Painter RG, Skidgel RA, Fa XG. Down-regulation and inactivation of neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) in human neutrophils. *J Biol Chem* 1989;264:14519-23.
19. Benayahu D, Fried A, Shamay A, Cunningham N, Blumberg S, Wientroub S. Differential effects of retinoic acid and growth factors on osteoblastic markers and CD10/NEP activity in stromal-derived osteoblasts. *J Cell Biochem* 1994;56:62-73.
20. Shipp MA, Look AT. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane-associated enzymes: cutting is the key! *Blood* 1993;82:1052-70.
21. Borson DB, Gruenert DC. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol* 1991;260:L83-9.
22. Kerr MA, Kenny AJ. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border. *Biochem J* 1974;137:477-88.

23. Letarte M, Vera S, Tran R, et al. Common acute lymphocytic leukemia antigen is identical to neutral endopeptidase. *J Exp Med* 1988;168:1247-53.
24. Veit BC, Melvin SL, Bowman WP. Identification of a leukemia-associated antigen of human acute lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1321-8.
25. Greaves MF, Hariri G, Newman RA, Sutherland DR, Ritter MA, Ritz J. Selective expression of the common acute lymphoblastic leukemia (gp 100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts. *Blood* 1983;61:628-39.
26. LeBien TW, McCormack RT. The common acute lymphoblastic leukemia antigen (CD10)--emancipation from a functional enigma. *Blood* 1989;73:625-35.
27. McIntosh GG, Lodge AJ, Watson P, et al. NCL-CD10-270: a new monoclonal antibody recognizing CD10 in paraffin-embedded tissue. *Am J Pathol* 1999;154:77-82.
28. Bahrami S, Malone JC, Lear S, Martin AW. CD10 expression in cutaneous adnexal neoplasms and a potential role for differentiating cutaneous metastatic renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1315-9.
29. Chu P, Arber DA. Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms. Frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113:374-82.
30. Ogawa H, Iwaya K, Izumi M, et al. Expression of CD10 by stromal cells during colorectal tumor development. *Hum Pathol* 2002;33:806-11.
31. Witkiewicz AK, Freydin B, Chervoneva I, et al. Stromal CD10 and SPARC expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) patients predicts disease recurrence. *Cancer Biol Ther* 2010;10:391-6.
32. Makretsov NA, Hayes M, Carter BA, Dabiri S, Gilks CB, Huntsman DG. Stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity, and high grade. *Mod Pathol* 2007;20:84-9.
33. Iwaya K, Ogawa H, Izumi M, Kuroda M, Mukai K. Stromal expression of CD10 in invasive breast carcinoma: a new predictor of clinical outcome. *Virchows Arch* 2002;440:589-93.
34. Huang WB, Zhou XJ, Chen JY, et al. CD10-positive stromal cells in gastric carcinoma: correlation with invasion and metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:245-50.
35. Yada K, Kashima K, Daa T, Kitano S, Fujiwara S, Yokoyama S. Expression of CD10 in basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2004;26:463-71.

36. Jongeneel CV, Quackenbush EJ, Ronco P, Verroust P, Carrel S, Letarte M. Common acute lymphoblastic leukemia antigen expressed on leukemia and melanoma cell lines has neutral endopeptidase activity. *J Clin Invest* 1989;83:713-7.
37. Kanitakis J, Bouchany D, Claudy A. Expression of the CD10 antigen (neutral endopeptidase) by mesenchymal tumors of the skin. *Anticancer Res* 2000;20:3539-44.
38. 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;33:123-8.
39. Cordoba A, Guerrero D, Larrinaga B, Iglesias ME, Arrechea MA, Yanguas JI. 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;48:713-7.
40. Costache M, Bresch M, Boer A. Desmoplastic trichoepithelioma versus morphoeic basal cell carcinoma: a critical reappraisal of histomorphological and immunohistochemical criteria for differentiation. *Histopathology* 2008;52:865-76.
41. Heidarpour M, Rajabi P, Sajadi F. CD10 expression helps to differentiate basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *J Res Med Sci* 2011;16:938-44.
42. Sengul D, Sengul I, Astarci MH, Ustun H, Mocan G. CD10 for the distinct differential diagnosis of basal cell carcinoma and benign tumours of cutaneous appendages originating from hair follicle. *Pol J Pathol* 2010;61:140-6.
43. Headington JT. Differentiating neoplasms of hair germ. *J Clin Pathol* 1970;23:464-71.
44. Headington JT. Tumors of the hair follicle. A review. *Am J Pathol* 1976;85:479-514.
45. Headington JT, French AJ. Primary neoplasms of the hair follicle. Histogenesis and classification. *Arch Dermatol* 1962;86:430-41.
46. Ackermann A, DeViragh P, Chongchitnant N. Neoplasms with follicular differentiation. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
47. Ackerman A, Reddy V, Soyer H. Neoplasms with follicular differentiation. New York: Ardor Scribendi; 2001.
48. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff H. *Histopathologie der Haut*. Berlin: Springer; 2003.

49. Jacobs A, Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face. *Dublin Hospital Rep* 1824;4:232-9.
50. Krompecher E, *der Basalzellenkrebs*. Jena: Fischer; 1903.
51. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2011;86:292-305.
52. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-9.
53. Miller SJ. Etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol* 1995;13:527-36.
54. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer* 2007;121:2105-8.
55. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:774-8.
56. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2:47-51.
57. de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, Coebergh JW. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol* 2004;123:634-8.
58. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:157-63.
59. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001;137:1162-8.
60. Krickler A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-94.
61. Lear JT, Tan BB, Smith AG, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med* 1997;90:371-4.

62. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:939-44.
63. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:1007-11.
64. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252-8.
65. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146 Suppl 61:1-6.
66. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005;152:43-51.
67. Reifemberger J. [Basal cell carcinoma. Molecular genetics and unusual clinical features]. *Hautarzt* 2007;58:406-11.
68. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010;375:673-85.
69. Kaufmann R, Linhart C, Walter M. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Basalzellkarzinoms: Diagnostik (klinisches Bild, Histologie, Dermatoskopie, Fluoreszenzdiagnostik). In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe K, Kaufmann R, Landtaler M, eds. *Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009:483-5.
70. Pelucchi C, Di Landro A, Naldi L, La Vecchia C. Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2007;127:935-44.
71. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003;327:794-8.
72. Kossard S, Epstein Jr. EH, Cerio R, Yu LL, Weedon D. Basal cell carcinoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organisation Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2006:13-9.

73. Ionescu DN, Arida M, Jukic DM. Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:45-51.
74. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1118-26.
75. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol* 2000;136:1318-24.
76. Veness M, Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer. *Australas J Dermatol* 2003;44:159-66; quiz 67-8.
77. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004;140:17-23.
78. Hafner C. [Targeted therapy of basal cell carcinoma through inhibition of the hedgehog signaling pathway]. *Hautarzt* 2010;61:356-8.
79. Pinkus H. Premalignant fibroepithelial tumors of skin. *AMA Arch Derm Syphilol* 1953;67:598-615.
80. Ackerman AB, Gottlieb GJ. Fibroepithelial tumor of pinkus is trichoblastic (Basal-cell) carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005;27:155-9.
81. LeBoit PE. Trichoblastoma, basal cell carcinoma, and follicular differentiation: what should we trust? *Am J Dermatopathol* 2003;25:260-3.
82. Bowen AR, LeBoit PE. Fibroepithelioma of pinkus is a fenestrated trichoblastoma. *Am J Dermatopathol* 2005;27:149-54.
83. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff H. *Histopathologie der Haut*. Berlin: Springer; 2003.
84. Moll I, Jung G. *Duale Reihe Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
85. Akasaka T, Kon S. Two cases of basal cell carcinoma arising in seborrheic keratosis. *J Dermatol* 1997;24:322-7.
86. Votruba M, Collins CM, Harrad RA. The management of solitary trichoepithelioma versus basal cell carcinoma. *Eye (Lond)* 1998;12 ( Pt 1):43-6.

87. Winter J, Kneitz H, Brocker EB. Blood vessel density in Basal cell carcinomas and benign trichogenic tumors as a marker for differential diagnosis in dermatopathology. *J Skin Cancer* 2011;2011:241382.
88. ICD-O. Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2003.
89. Souza CF, Thome EP, Menegotto PF, Schmitt JV, Shibue JR, Tarle RG. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. *An Bras Dermatol* 2011;86:272-7.
90. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer* 2011;2011:476362.
91. 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;110:880-4.
92. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;147:41-7.
93. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol* 1997;133:593-6.
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;7:387-94.
95. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 1995;34:174-6.
96. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol* 2006;155:401-7.
97. Zalaudek I, Ferrara G, Broganelli P, et al. Dermoscopy patterns of fibroepithelioma of pinkus. *Arch Dermatol* 2006;142:1318-22.
98. Su MW, Fromer E, Fung MA. Fibroepithelioma of pinkus. *Dermatol Online J* 2006;12:2.

99. Tarallo M, Cigna E, Fino P, Lo Torto F, Corrias F, Scuderi N. Fibroepithelioma of Pinkus: variant of basal cell carcinoma or trichoblastoma? Case report. *G Chir* 2011;32:326-8.
100. Strauss RM, Edwards S, Stables GI. Pigmented fibroepithelioma of Pinkus. *Br J Dermatol* 2004;150:1208-9.
101. Schirren CG, Rutten 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;19:341-50.
102. Dessy LA, Buccheri EM, Soda G, Chiummariello S, Innocenzi D, Scuderi N. Trichoblastoma of the ala nasi: a case report. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:249-51.
103. Misago N, Sada A, Narisawa Y. Trichoblastoma with a dilated pore. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:357-8.
104. Usmani AS, Rofagha R, Hessel AB. Trichoblastic neoplasm with apocrine differentiation. *Am J Dermatopathol* 2002;24:358-60.
105. Wahl RU, Blazek C, Megahed M, Obrigkeit DH. [Trichoblastoma in a nevus sebaceus]. *Hautarzt* 2008;59:463-4.
106. Yu DK, Joo YH, Cho KH. Trichoblastoma with apocrine and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 2005;27:6-8.
107. Gilks CB, Clement PB, Wood WS. Trichoblastic fibroma. A clinicopathologic study of three cases. *Am J Dermatopathol* 1989;11:397-402.
108. Kang TW, Kang H, Kim HO, Song KY, Park YM. Trichoblastoma in a child. *Pediatr Dermatol* 2009;26:476-7.
109. Mamelak AJ, Goldberg LH, Katz TM, Graves JJ, Arnon O, Kimyai-Asadi A. Desmoplastic trichoepithelioma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:102-6.
110. Brownstein MH, Shapiro L. Desmoplastic trichoepithelioma. *Cancer* 1977;40:2979-86.
111. Sellheyer K, Krahl D. PHLDA1 (TDAG51) is a follicular stem cell marker and differentiates between morphoeic basal cell carcinoma and desmoplastic trichoepithelioma. *Br J Dermatol* 2011;164:141-7.

112. Jedrych J, Leffell D, McNiff JM. Desmoplastic trichoepithelioma with perineural involvement: a series of seven cases. *J Cutan Pathol* 2012;39:317-23.
113. Mitcov M, Scrivener Y, Cribier B. [Desmoplastic trichoepithelioma: a clinicopathological study, including a comparison with morpheiform basal cell carcinoma]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:501-7.
114. Johnson H, Robles M, Kamino H, Walters RF, Lee A, Sanchez M. Trichoepithelioma. *Dermatol Online J* 2008;14:5.
115. Kazakov DV, Vanecek T, Zelger B, et al. Multiple (familial) trichoepitheliomas: a clinicopathological and molecular biological study, including CYLD and PTCH gene analysis, of a series of 16 patients. *Am J Dermatopathol* 2011;33:251-65.
116. Salhi A, Bornholdt D, Oeffner F, et al. Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2004;64:5113-7.
117. Sidhu SK, Wakelin SH, Wilkinson JD. Multiple familial trichoepitheliomas. *Cutis* 1999;63:239-40.
118. Zhang XJ, Liang YH, He PP, et al. Identification of the cylindromatosis tumor-suppressor gene responsible for multiple familial trichoepithelioma. *J Invest Dermatol* 2004;122:658-64.
119. Kazakov DV, Michal M. Trichoepithelioma with giant and multinucleated neoplastic epithelial cells. *Am J Dermatopathol* 2006;28:63-4.
120. Patrocínio LG, Damasceno PG, Patrocínio TG, Patrocínio JA. Solitary nasal trichoepithelioma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:637.
121. Wallace ML, Smoller BR. Trichoepithelioma with an adjacent basal cell carcinoma, transformation or collision? *J Am Acad Dermatol* 1997;37:343-5.
122. Long SA, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Immature trichoepithelioma: report of six cases. *J Cutan Pathol* 1988;15:353-8.
123. 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;13:186-7.
124. Misago N, Kimura T, Toda S, Mori T, Narisawa Y. A reevaluation of trichofolliculoma: the histopathological and immunohistochemical features. *Am J Dermatopathol* 2010;32:35-43.

125. Bogle MA, Cohen PR, Tschen JA. Trichofolliculoma with incidental focal acantholytic dyskeratosis. *South Med J* 2004;97:773-5.
126. Boran C, Parlak AH, Erkol H. Collision tumour of trichofolliculoma and basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2007;48:127-9.
127. Kurokawa I, Kusumoto K, Sensaki H, Shikata N, Tsubura A, Nishijima S. Trichofolliculoma: case report with immunohistochemical study of cytokeratins. *Br J Dermatol* 2003;148:597-8.
128. Stern JB, Stout DA. Trichofolliculoma showing perineural invasion. Trichofolliculocarcinoma? *Arch Dermatol* 1979;115:1003-4.
129. Hartschuh W, Schulz T. Immunohistochemical investigation of the different developmental stages of trichofolliculoma with special reference to the Merkel cell. *Am J Dermatopathol* 1999;21:8-15.
130. GRAY HR, HELWIG EB. Trichofolliculoma. *Arch Dermatol* 1962;86:619-25.
131. Alexander MP, Makhija P, Jayaseelan E. Fine needle aspiration cytology of trichofolliculoma: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50:870-2.
132. Carreras B, Jr., Lopez-Marin I, Jr., Mellado VG, Gutierrez MT. Trichofolliculoma of the eyelid. *Br J Ophthalmol* 1981;65:214-5.
133. Mizutani H, Senga K, Ueda M. Trichofolliculoma of the upper lip: report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:135-6.
134. Peterdy 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;21:224-30.
135. Rajesh G, Thappa DM, Jaisankar TJ, Chandrashekar L. Spectrum of seborrheic keratoses in south Indians: a clinical and dermoscopic study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:483-8.
136. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003;120:1087-93.
137. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, et al. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:73-80.

138. Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrhoeic keratoses in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? *Br J Dermatol* 1997;137:411-4.
139. Zhang RZ, Zhu WY. Seborrheic keratoses in five elderly patients: an appearance of raindrops and streams. *Indian J Dermatol* 2011;56:432-4.
140. Choi JH. Seborrheic Keratosis of the External Auditory Canal. *Otol Neurotol* 2011.
141. Sawada Y, Yoshiki R, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y. [Seborrheic keratosis on the umbilicus: case report and review of Japanese literature]. *J UOEH* 2009;31:51-5.
142. Kim JH, Bae HW, Lee KK, Kim TI, Kim EK. Seborrheic keratosis of the conjunctiva: a case report. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:306-8.
143. Basarab T, Orchard G, Russell-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;20:448-52.
144. Rodriguez-Villanueva J, Colome MI, Brisbay S, McDonnell TJ. The expression and localization of bcl-2 protein in normal skin and in non-melanoma skin cancers. *Pathol Res Pract* 1995;191:391-8.
145. Puizina-Ivic N, Sapunar D, Marasovic D, Miric L. An overview of Bcl-2 expression in histopathological variants of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis and seborrheic keratosis. *Coll Antropol* 2008;32 Suppl 2:61-5.
146. Smoller BR, Van de Rijn M, Lebrun D, Warnke RA. bcl-2 expression reliably distinguishes trichoepitheliomas from basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1994;131:28-31.
147. Poniacka AW, Alexis JB. An immunohistochemical study of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* 1999;21:332-6.
148. Cerroni L, Kerl H. Aberrant bcl-2 protein expression provides a possible mechanism of neoplastic cell growth in cutaneous basal-cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1994;21:398-403.
149. Crowson AN, Magro CM, Kadin ME, Stranc M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:355-9.

150. Abdelsayed RA, Guijarro-Rojas M, Ibrahim NA, Sanguenza OP. Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and trichopithelioma using Bcl-2, Ki67, PCNA and P53. *J Cutan Pathol* 2000;27:169-75.
151. Beschorner WE, Civin CI, Strauss LC. Localization of hematopoietic progenitor cells in tissue with the anti-My-10 monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1985;119:1-4.
152. 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;127:523-9.
153. 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;22:422-6.
154. 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;25:153-9.
155. 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;28:538-41.
156. 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;26:119-24.
157. Benard J, Douc-Rasy S, Ahomadegbe JC. TP53 family members and human cancers. *Hum Mutat* 2003;21:182-91.
158. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogenous carcinogens. *Mutat Res* 2000;462:311-22.
159. Kato S, Han SY, Liu W, et al. Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8424-9.
160. Zambetti GP, Bargonetti J, Walker K, Prives C, Levine AJ. Wild-type p53 mediates positive regulation of gene expression through a specific DNA sequence element. *Genes Dev* 1992;6:1143-52.

161. Mateoiu C, Pirici A, Bogdan F. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52:315-9.
162. King RW, Jackson PK, Kirschner MW. Mitosis in transition. *Cell* 1994;79:563-71.
163. Lane DP. The regulation of p53 function: Steiner Award Lecture. *Int J Cancer* 1994;57:623-7.
164. Soehnge H, Ouhtit A, Ananthaswamy ON. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci* 1997;2:d538-51.
165. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002;146 Suppl 61:17-9.
166. Frey LM, Houben R, Brocker EB. Pigmentation, Melanocyte Colonization, and p53 Status in Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer* 2011;2011:349726.
167. Lum CA, Binder SW. Proliferative characterization of basal-cell carcinoma and trichoepithelioma in small biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 2004;31:550-4.
168. Brinkmann AO. Lessons to be learned from the androgen receptor. *Eur J Dermatol* 2001;11:301-3.
169. 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;133:467-75.
170. Shikata N, Kurokawa I, Andachi H, Tsubura A. Expression of androgen receptors in skin appendage tumors: an immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1995;22:149-53.
171. Bayer-Garner IB, Givens V, Smoller B. Immunohistochemical staining for androgen receptors: a sensitive marker of sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 1999;21:426-31.
172. Izikson L, Bhan A, Zembowicz A. Androgen receptor expression helps to differentiate basal cell carcinoma from benign trichoblastic tumors. *Am J Dermatopathol* 2005;27:91-5.

173. 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;29:7-12.
174. Asadi-Amoli F, Khoshnevis F, Haeri H, Jahanzad I, Pazira R, Shahsiah R. Comparative Examination of Androgen Receptor Reactivity for Differential Diagnosis of Sebaceous Carcinoma From Squamous Cell and Basal Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology* 2010;134:22-6.
175. Arits AH, Van Marion AM, Lohman BG, et al. Differentiation between basal cell carcinoma and trichoepithelioma by immunohistochemical staining of the androgen receptor: an overview. *Eur J Dermatol* 2011;21:870-3.
176. 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;23:501-9.
177. Ohnishi T, Watanabe S. Immunohistochemical analysis of cytokeratin expression in various trichogenic tumors. *Am J Dermatopathol* 1999;21:337-43.
178. Yamamoto O, Asahi M. Cytokeratin expression in trichoblastic fibroma (small nodular type trichoblastoma), trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1999;140:8-16.
179. 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;35:499-502.
180. Alessi E, Venegoni L, Fanoni D, Berti E. Cytokeratin profile in basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2008;30:249-55.
181. Mahmoodi M, Asad H, Salim S, Kantor G, Minimo C. Anti-cytokeratin 20 staining of Merkel cells helps differentiate basaloid proliferations overlying dermatofibromas from basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2005;32:491-5.
182. Hartschuh W, Schulz T. Merkel cells are integral constituents of desmoplastic trichoepithelioma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *J Cutan Pathol* 1995;22:413-21.
183. Katona TM, Perkins SM, Billings SD. Does the panel of cytokeratin 20 and androgen receptor antibodies differentiate desmoplastic trichoepithelioma from morpheiform/infiltrative basal cell carcinoma? *J Cutan Pathol* 2008;35:174-9.

184. Schulz T, Hartschuh W. Merkel cells are absent in basal cell carcinomas but frequently found in trichoblastomas. An immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1997;24:14-24.
185. Collina G, Eusebi V, Capella C, Rosai J. Merkel cell differentiation in trichoblastoma. *Virchows Arch* 1998;433:291-6.
186. Hartschuh W, Schulz T. Merkel cell hyperplasia in chronic radiation-damaged skin: its possible relationship to fibroepithelioma of Pinkus. *J Cutan Pathol* 1997;24:477-83.
187. 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;200:308-13.
188. 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;27:695-700.
189. Ohshima M, Terunuma A, Tock CL, et al. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest* 2006;116:249-60.
190. Sellheyer K, Nelson P, Kutzner H. Fibroepithelioma of Pinkus is a true basal cell carcinoma developing in association with a newly identified tumour-specific type of epidermal hyperplasia. *Br J Dermatol* 2012;166:88-97.
191. Sellheyer K, Nelson P. Follicular stem cell marker PHLDA1 (TDAG51) is superior to cytokeratin-20 in differentiating between trichoepithelioma and basal cell carcinoma in small biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 2011;38:542-50.
192. Wagoner J, Keehn C, Morgan MB. CD-10 immunostaining differentiates superficial basal cell carcinoma from cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2007;29:555-8.
193. Aiad HA, Hanout HM. Immunohistochemical Expression of CD10 in Cutaneous Basal and Squamous Cell Carcinomas. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19:195-201.
194. Takahara M, Chen S, Kido M, et al. Stromal CD10 expression, as well as increased dermal macrophages and decreased Langerhans cells, are associated with malignant transformation of keratinocytes. *J Cutan Pathol* 2009;36:668-74.
195. Sanders DSA, Carr RA. The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of common epithelial tumours of the skin. *Current diagnostic pathology* 2007;13:237-51.

196. Bilalovic N, Sandstad B, Golouh R, Nesland JM, Selak I, Torlakovic EE. CD10 protein expression in tumor and stromal cells of malignant melanoma is associated with tumor progression. Mod Pathol 2004;17:1251-8.

### 6.2 Abbildungsverzeichnis

| <b>Tabellen:</b>                                                                                                          | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tab. 1: Klassifikation der Adnextumoren mit Haarfollikeldifferenzierung                                                   | 4            |
| Tab. 2: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme                                                              | 20           |
| Tab. 3: Geschlechterverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv                                                         | 21           |
| Tab. 4: Lokalisation der Tumoren                                                                                          | 23           |
| Tab. 5: Einteilung der untersuchten Tumoren in drei Gruppen                                                               | 24           |
| Tab. 6: Expressionsmuster von CD 10 in den Tumorentitäten der Gruppe 1                                                    | 35           |
| Tab. 7: Subgruppenanalyse                                                                                                 | 36           |
| Tab. 8: Darstellung der randständigen CD10-Expression                                                                     | 39           |
| Tab. 9: Darstellung der zentralen CD10-Expression                                                                         | 42           |
| Tab. 10: Darstellung der CD10-Expression in sklerodermiformen Basalzellkarzinomen und desmoplastischen Trichoepitheliomen | 43           |
| Tab. 11: Expression von CD10 in den Trichofollikulomen                                                                    | 51           |
| Tab. 12: Expression von CD10 im peritumoralen Gewebe                                                                      | 55           |
| <b>Diagramme:</b>                                                                                                         |              |
| Diagramm 1: Expressionsmuster der einzelnen Tumoren im Vergleich                                                          | 27           |
| Diagramm 2: Darstellung der Stärke der randständigen CD10-Expression                                                      | 37           |

|                                                                                 |       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Diagramm 3: Darstellung der Stärke der zentralen CD10-Expression                | 40    |
| Diagramm 4: Darstellung der Expression von CD10 in den Tumoren der Gruppe 2     | 43    |
| Diagramm 5: Expression von CD10 im peritumoralen Gewebe                         | 52    |
| <br><b>Abbildungen:</b>                                                         |       |
| Abb.1: Schematische Darstellung der Verteilung der CD10-positiven Zellen        | 16 f. |
| Abb. 2: Normale Haut in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung                   | 25    |
| Abb. 3: CD10- Expression in normaler Haut bei 100facher Vergrößerung            | 26    |
| Abb.4: CD10-Expression in normaler Haut bei 200facher Vergrößerung              | 26    |
| Abb.5: Seborrhoische Keratose in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung          | 28    |
| Abb.6: CD10-negative seborrhoische Keratose bei 100facher Vergrößerung          | 28    |
| Abb.7: CD10-negative seborrhoische Keratose bei 200facher Vergrößerung          | 29    |
| Abb.8: Solides Basalzellkarzinom in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung       | 30    |
| Abb.9: Solides Basalzellkarzinom in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung       | 30    |
| Abb.10: CD10-Expression im soliden Basalzellkarzinom bei 40facher Vergrößerung  | 31    |
| Abb.11: CD10-Expression im soliden Basalzellkarzinom bei 100facher Vergrößerung | 31    |
| Abb.12: CD10-Expression im soliden Basalzellkarzinom bei 200facher Vergrößerung | 32    |
| Abb.13: Trichoblastom in HE-Färbung bei 20facher Vergrößerung                   | 33    |
| Abb. 14: CD10-Expression im Trichoblastom bei 20facher Vergrößerung             | 33    |
| Abb.15: CD10-Expression im Trichoblastom bei 100facher Vergrößerung             | 34    |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abb.16: CD10-Expression im Trichoblastom bei 200facher Vergrößerung                       | 34 |
| Abb.17: Pinkus-Tumor in HE-Färbung bei 20facher Vergrößerung                              | 38 |
| Abb.18: CD10-Expression im Pinkus-Tumor bei 100facher Vergrößerung                        | 38 |
| Abb.19: CD10-Expression im Trichoblastom bei 20facher Vergrößerung                        | 41 |
| Abb.20: CD10-Expression im Trichoblastom bei 100facher Vergrößerung                       | 41 |
| Abb.21: CD10-Expression im Trichoblastom bei 200facher Vergrößerung                       | 42 |
| Abb.22: Desmoplastisches Trichoepitheliom in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung        | 44 |
| Abb.23: Desmoplastisches Trichoepitheliom in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung        | 44 |
| Abb.24: CD10-Negativität im desmoplastischen Trichoepitheliom bei 100facher Vergrößerung  | 45 |
| Abb.25: CD10-Negativität im desmoplastischen Trichoepitheliom bei 200facher Vergrößerung  | 45 |
| Abb.26: Sklerodermiformes Basalzellkarzinom in HE-Färbung bei 100facher Vergrößerung      | 46 |
| Abb.27: Sklerodermiformes Basalzellkarzinom in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung      | 47 |
| Abb.28: CD10-Expression im sklerodermiformen Basalzellkarzinom bei 100facher Vergrößerung | 47 |
| Abb.29: CD10-Expression im sklerodermiformen Basalzellkarzinom bei 200facher Vergrößerung | 48 |
| Abb.30: Trichofollikulom in HE-Färbung bei 40facher Vergrößerung                          | 49 |
| Abb.31: Trichofollikulom in HE-Färbung bei 200facher Vergrößerung                         | 50 |
| Abb.32: CD10-Expression im Trichofollikulom bei 100facher                                 |    |

## 6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Vergrößerung                                                                                                     | 50 |
| Abb.33: CD10-Expression im Trichofollikulom bei 200facher Vergrößerung                                           | 51 |
| Abb.34: Negative CD10-Expression im peritumoralen Gewebe im soliden Basalzellkarzinom bei 100facher Vergrößerung | 53 |
| Abb.35: Mittelstarke peritumorale CD10-Expression im Trichoepitheliom bei 40facher Vergrößerung                  | 54 |
| Abb.36: Starke peritumorale CD10-Expression im Pinkus-Tumor bei 40facher Vergrößerung                            | 55 |

## **Danksagung**

Mein ausdrücklicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Professor Dr. Eva-Bettina Bröcker für die freundliche Überlassung des Themas, das stetige Interesse am Fortgang der Arbeit, das sofortige Korrekturlesen sowie für die konstruktive Kritik. Darüber hinaus danke ich ihr für das große persönliche Engagement verbunden mit wertvollen Hilfestellungen bezüglich meines beruflichen Werdegangs.

Für die Übernahme des Korreferats danke ich sehr herzlich Frau Prof. Dr. Geißinger.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Kneitz für seine vielfältige Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit, für wertvolle Literaturhinweise und für Hilfe bei der fotografischen Dokumentation.

Dem gesamten Team des Autoimmun- und Histologielabors der Universitätsklinik für Dermatologie in Würzburg mit Petra Kosmol, Heike Krenig, Ulrike Kuhn, Maria Stephan, Christina Urlaub, Christa Knaus, Silvana Noll, Birgit Kerfeld sowie Andrea Achsnich möchte ich für die hervorragende Einarbeitung in die Immunhistologie danken.

Herrn Johannes Hain danke ich sehr für die Einweisung in die statistischen Methoden.

Mein herzlichster Dank für den großen Rückhalt und die liebevolle Unterstützung gilt meiner Familie und meinem Freund.

# Lebenslauf

## ■ Persönliche Daten

Name: Stefanie Karolina Fetzer  
Geburtsdatum: 12. 12. 1985  
Geburtsort: Ravensburg  
Familienstand: ledig  
Wohnhaft in: Mainaustr.41, 78464 Konstanz

## ■ Schulbildung

1992 – 1996 Grundschole St. Konrad in Ravensburg  
1996 – 2005 Gymnasium St. Konrad in Ravensburg

## ■ Hochschulausbildung

2005 - 2011 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
August 2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
November 2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin

## ■ Famulaturen

Februar – März 2008 Innere Medizin, Klinikum Offenburg  
August – September 2008 Gynäkologie, Oshakati State Hospital in Oshakati, Namibia  
August 2009 Praxis für Plastische Chirurgie, Ravensburg  
September 2009 Pädiatrie, Universitätsklinik Würzburg  
Februar 2010 Praxis für Neurologie und Psychiatrie, Ravensburg

## ■ Praktisches Jahr

August – Dezember 2010 Pädiatrie, Universitätsspital Bern, Schweiz  
Dezember 2010 – März 2011 Innere Medizin, Kantonsspital Chur, Schweiz  
März – Juni 2011 Chirurgie, Universitätsklinikum Würzburg

## ■ Assistenzzeit

Seit Oktober 2012 Pädiatrie, Klinikum Konstanz

Würzburg, den 06.03.2013