

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie

Klinik und Therapie des Basalzellkarzinoms im Jahre 2015
an der Stuttgarter Hautklinik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Jonderko, Dennis Marc

2022

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C. Garbe
2. Berichterstatter:	Professor Dr. F. Fend
3. Berichterstatter:	Professor. Dr. Dr. M. Kimmel
Tag der Disputation:	15.02.2022

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	9
1.1 Das Basalzellkarzinom	9
1.2 Abgrenzung zum Plattenepithelkarzinom	9
1.3 Definition	9
1.4 Histogenese	10
1.5 Epidemiologie	10
1.6 Risikofaktoren.....	11
1.7 Klinik und histologische Subtypen	11
1.7.1 Das noduläre BZK.....	12
1.7.2 Superfizielles BZK.....	14
1.7.3 Infiltratives BZK.....	15
1.7.4 BZK mit adnexoider Differenzierung	17
1.7.5 Basosquamöses Karzinom	17
1.8 Therapie des BZK.....	17
1.8.1 Chirurgische Therapie.....	18
1.8.2 Shaveexzision	18
1.8.3 Kryotherapie	19
1.8.4 Kürettage und Elektrokaustik	19
1.8.5 Imiquimod 5% Therapie	19
1.8.6 5% Fluorouracil Creme	20
1.8.7 Photodynamische Therapie des BZK's.....	20
1.8.8 Systemische Therapie des BZK's.....	21
1.8.9 Chemotherapie.....	22
1.8.10 Strahlentherapie des BZK's	22
1.9 Fragestellung.....	23
2 Material und Methodik.....	24
2.1 Patientenkollektiv	24
2.2 Einteilung.....	24
2.3 Datenerhebung und Dokumentation	25
2.4 Statistik.....	26
2.5 Primäre Ziele.....	26
2.6 Ethik.....	27
3 Ergebnisse	28
3.1 Verteilung von Geschlecht und Alter:	28

3.2	Verteilung nach Tumordicke, Ulzeration und histologischem Subtyp.....	31
3.3	Verteilung nach Körperlokalisierung	34
3.4	Verteilung nach Körperlokalisierung und Geschlecht	37
3.5	Gorlin Goltz Syndrom Patienten	38
3.6	Chirurgische Exzision und Defektdeckung.....	39
3.7	Präexistente, simultane und subsequente BZK's.....	43
3.8	Rezidive	46
3.8.1	Geschlecht	46
3.8.2	Alter	46
3.8.3	Lokalisation.....	47
3.8.4	Tumordicke und Ulzeration	48
3.8.5	Operationsmethoden	49
3.8.6	Zeit bis zum Rezidiv	50
4	Diskussion.....	52
4.1	Alters und Geschlechtsverteilung	52
4.2	Tumordicke	53
4.3	Histologische Subtypen	53
4.4	Verteilung der Lokalisationen.....	54
4.5	Chirurgie	55
4.6	Präexistente, simultane und subsequente BZK's.....	55
4.7	Rezidivtumoren.....	56
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	61
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	67
8	Danksagung	68
9	Anhang	69

Abkürzungsverzeichnis

BZK: Basalzellkarzinom

WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

PTCH1: Patched 1

SMO: Smoothened

SUFU: Suppressor of fused homolog

PDT: Photodynamische Therapie

5FU: 5% Fluorouracil

5ALA: 5Aminolävulinsäure

MOAP: Methyl-5-amino-4-oxopentanoat

Gy: Gray

ICD: International Classification of Disease

CCT: Craniale Computertomographie

OP: Operation

PE: Probeexzision

UV-Strahlung: Ultraviolettstrahlung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Subtypen.....	12
Tabelle 2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs.....	29
Tabelle 3: Ulzeration des Tumors	31
Tabelle 4: Histologische Subtypen.....	33
Tabelle 5: Allgemeine Lokalisationsverteilung.....	34
Tabelle 6: Lokalisationsverteilung im Gesicht.....	35
Tabelle 7: Lokalisationsverteilung der BZK's	37
Tabelle 8: Art der Exzision vs. Histologische Beurteilung	40
Tabelle 9: Histologische Beurteilung nach der OP aller Lokalisationen.....	42
Tabelle 10: Histologische Beurteilung der vorbehandelten BZK's nach der OP	43
Tabelle 11: Anzahl der präexistenten BZK's	44
Tabelle 12: Weitere BZK's bei Aufnahme.....	44
Tabelle 13: Anzahl der BZK's im Follow-up.....	45
Tabelle 14: Wiedervorstellung in der Klinik.....	46
Tabelle 15: Geschlecht vs. Verlaufsbeurteilung.....	46
Tabelle 16: Verteilung der Rezidive nach Altersgruppen	47
Tabelle 17: Lokalisationsverteilung der Rezidive	47
Tabelle 18: Tumordicke der Rezidive	48
Tabelle 19: Ulzeration der Rezidive.....	49
Tabelle 20: Art der Exzision	49
Tabelle 21: OP Technik vs. Rezidiv.....	50
Tabelle 23: Histologische Subtypen der Rezidive.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Noduläres BZK	13
Abbildung 2 Histologisches Bild eines nodulären BZK	13
Abbildung 3 Superfiziellles BZK.....	14
Abbildung 4 Histologisches Bild eines RumpfhautBZKs.....	15
Abbildung 5 Infiltratives BZK	16
Abbildung 6 Histologisches Bild eines Sklerodermiformen BZK	16
Abbildung 7 Boxplot: Verteilung von Geschlecht und Alter	28
Abbildung 8 Altersverteilung des Gesamtkollektivs.....	30
Abbildung 9 Altersverteilung nach Geschlecht.....	31
Abbildung 10 Tumordicke	32
Abbildung 11 Verteilung der histologischen Subtypen.....	33
Abbildung 12 Lokalisationsverteilung	34
Abbildung 13 Head-Template.....	36
Abbildung 14 Bodytemplate: Frontal und dorsal	36
Abbildung 15 Verteilung nach Körperlokalisierung und Geschlecht.....	37
Abbildung 16 Art der Operation	40
Abbildung 17 Histologische Beurteilung nach OP.....	41
Abbildung 18 Zeit bis zum Rezidiv (Kaplan Meier Überleben)	50

1 Einleitung

1.1 Das Basalzellkarzinom

Die häufigste Neoplasie des Menschen stellt in der Medizin der Hautkrebs dar. Davon sind weniger als 20% melanozytäre Hauttumoren. (Stern, 2010)

Das BZK, auch Basaliom genannt, ist der häufigste maligne Hauttumor der weißen Bevölkerung mit ca 80% Anteil der nichtmelanozytären Hauttumoren. (Rubin et al., 2005)

In der Vergangenheit galt das Verhältnis der epithelialen Hauttumoren zwischen BZK und spinözellulärem Karzinom bei 4:1. Neueste epidemiologische Studien zeigen allerdings eine Verteilung um den Faktor 2,5:1. (Cameron et al., 2019a)

1.2 Abgrenzung zum Plattenepithelkarzinom

Im Vergleich zum BZK entwickelt sich das Plattenepithelkarzinom aus maligner Proliferation von epidermalen Keratinozyten. Der wesentliche Unterschied ist die höhere Metastasierungsrate. Es bestehen verschiedene nichtinvasive Vorstufen eines Plattenepithelkarzinoms. Die häufigste ist die aktinische Keratose. Von dieser entwickeln sich nur wenige in ein Plattenepithelkarzinom. (Feller et al., 2016, Losquadro, 2017)

Wie auch beim BZK ist die UV-Exposition ein wichtiger Faktor im Zusammenhang mit dem Plattenepithelkarzinom. In der Literatur wird allerdings beschrieben, dass das intermittierende, seltene und intensive Sonnenbaden mit dem BZK zusammenhängt und das kontinuierliche, häufige, moderate Sonnenbaden mit dem Plattenepithelkarzinom. Nichtsdestotrotz kommt es auch an nichtlichtexponierten Arealen nach z.B. chronischen Wunden und Entzündungen zu Plattenepithelkarzinomen, was beim BZK eher nicht beobachtet wurde. (Feller et al., 2016)

1.3 Definition

1827 wurde das BZK erstmals durch Artur Jakob, einem irischen Ophthalmologen beschrieben und von Ludwig Nékám, einem ungarischen Dermatologen, 1901 als „Basaliom“ definiert. Die Nomenklatur ist nicht eindeutig. In Deutschland wird hauptsächlich der Begriff „Basalzellkarzinom“ verwendet.

Das BZK gilt als semimaligne, da der Tumor eine proliferative und lokal destruierend wachsende Eigenschaft besitzt und eine Metastasierung nur sehr selten auftritt. (Dissemond and Grabbe, 2004) Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen zu Leber, Lunge und Knochen wurden allerdings schon beobachtet. (Tang et al., 2017)

1.4 Histogenese

Das BZK entwickelt sich aus Zellen der Basalzellschicht der Epidermis. Die neoplastischen Zellen sehen histologisch ähnlich zu jenen Basalzellen aus der interfollikulären Epidermis, der Haarfollikeln und Talgdrüsen aus. Die genaue Histogenese ist bisher noch ungeklärt. Theorien besagen, dass die BZK's aus den Stammzellen der Haarfollikel entstehen, andere wiederum berichten, die Stammzellen sitzen in der interfollikulären Epidermis. (Wang et al., 2011) Die genetische Entstehung des BZK's ließ sich durch das Gorlin Goltz Syndrom nachvollziehen. Der Hedgehog-Signaltransduktionsweg reguliert das Zellwachstum in der Embryonalentwicklung. Wenn dieser dauerhaft aktiviert ist kommt es zur Entwicklung eines BZK's. Dies kann zu sporadischen BZK's oder im Rahmen des Gorlin Goltz Syndroms auftreten. Die häufigste Mutation ist die PTCH1 Mutation oder die SMO Mutation, welche eine ungewöhnliche Aktivität des Hedgehog-Transduktionsweg auslöst und es so zur Proliferation der Basalzellen bzw. zur Tumorbildung kommt. Als andere Ursachen wurde eine SUFU Mutation oder auch ein p53 Tumor Suppressor Gen Defekt in einigen BZK's beobachtet. (Gutzmer and Solomon, 2019, Kim et al., 2019, Lear et al., 2007, Pellegrini et al., 2017)

1.5 Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einer deutlichen Zunahme der weltweiten Inzidenz und soll bis mindestens 2040, aufgrund der zunehmenden Sonnenlichtexposition der Bevölkerung, weiter ansteigen. Vor allem in den USA, Europa, Kanada, Australien und Asien ist der Zuwachs bei ca. 4-8% pro Jahr. Die Wahrscheinlichkeit eines Menschen mit hellem Hauttyp im Laufe des Lebens ein BZK zu entwickeln liegt bei ca. 30%. (Cameron et al., 2019a, Leiter et al., 2020) Die höchste festgehaltene Inzidenzrate wurde in Australien gemessen, bei der 1-2 Personen pro 100 Einwohner erkrankten. Allerdings ist hier auch zu beachten, dass aufgrund der semimaligen Eigenschaft sowie dem Auftreten

mehrerer simultaner Tumoren bei derselben Person, viele BZK's nicht in der Datenbank erfasst werden (Richmond-Sinclair et al., 2009). Die Inzidenzrate in Europa beträgt ca. 76,21/100.00 Einwohner pro Jahr. (Lomas et al., 2012)

1.6 Riskofaktoren

BZK's werden am häufigsten bei älteren Patienten gesehen, allerdings werden auch immer häufiger jüngere Patienten mit malignen Hauttumoren beobachtet. BZK's können sich im Zusammenhang mit Genodermatosen schon in jungen Jahren entwickeln. Zwischen der 4-7. Lebensdekade verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit ein BZK zu entwickeln und macht das Alter zu einem der wichtigsten Faktoren. Männer erkranken im Gegensatz zu Frauen fast doppelt so oft an einem BZK. (Cameron et al., 2019a) Vor dem 40. Lebensjahr sind die Frauen häufiger betroffen. (Christenson et al., 2005) Dies mag mit dem Kleidungsstil oder einem exzessiveren Sonnenbaden zusammenhängen.

Weitere Hauptkriterien sind UV-Strahlung, hellere Hauttypen und eine familiäre Prädisposition. Mit großer Vorsicht sind die organtransplantierten Patienten zu beachten, die aufgrund ihrer Immunsuppression verstärkt epitheliale Neoplasien entwickeln. (Krynitz et al., 2016, Moloney et al., 2006)

1.7 Klinik und histologische Subtypen

BZK's erscheinen meistens als flache Papel mit einer gelb-roten Farbe, welche einen perlschnurartigen Randcharakter aufweist. Weitere Varianten zeigen sich als erythematöse Makulae wie z.B. die superfiziellen BZK's oder auch RumpfhautBZK's genannt. Andere Formen erinnern an vernarbende Strukturen, wie z.B. beim sklerodermiformen BZK. Mit zunehmender Dedifferenzierung kann ein BZK eine Erosion bilden, welche bis in ein Ulkus übergehen kann. Darunterliegende knöcherne und knorpelige Strukturen können zerstört werden. (Breuninger et al., 2006)

Die histologischen Subtypen wurden von der WHO unterteilt. Dabei wurde zwischen Lower und Higher-Risk Typen unterschieden. Zu den Lower-Risk Subtypen zählen: superfizielle, noduläre, pigmentierte, fibroepitheliale und BZK's mit adnexoider

Differenzierung. Zu den Higher-Risk Karzinomen zählen: basosquamöse, morpheaartige, infiltrierende, mikronoduäre und BZK's mit sarkomatöser Differenzierung. (Peris et al., 2019)

Tabelle 1: Histologische Subtypen

Multifokales superfizielles BZK (Rumpfhauttyp)
Noduläres BZK (Subtypen solid, adenoid, systisch)
Infiltratives BZK (Subtypen; nicht sklerosierend, sklerosierend, desmoplastisch, morpheaartig)
Fibroepitheliales BZK
BZK mit adnexoider Differenzierung (Subtypen: follikulär, ekkrin)
Basosquamöses Karzinom
Keratotisches BZK
Pigmentiertes BZK
BZK beim Basalzellnävussyndrom
Mikronoduläres BZK

(Breuninger et al., 2006)

1.7.1 Das noduläre BZK

Das noduläre BZK ist der häufigste Subtyp und macht ca. 50-80% der BZK's aus. Es tritt vor allem im Kopf-Halsbereich auf. Es erscheint häufig als gut umschriebener kleiner Knoten oder Papel. Man kann an der Oberfläche ein perlmuttartiges Glänzen erkennen. Makroskopisch, aber auch auflichtmikroskopisch, sind Teleangiektasien zu sehen. Im Verlauf nehmen diese Knoten an Größe zu und können typischerweise zentral ulzerieren. Diese Form wird auch Ulcus rodens oder Ulcus terebrans genannt. (Cameron et al., 2019a, Dissemond and Grabbe, 2004)



Abbildung 1 Noduläres BZK

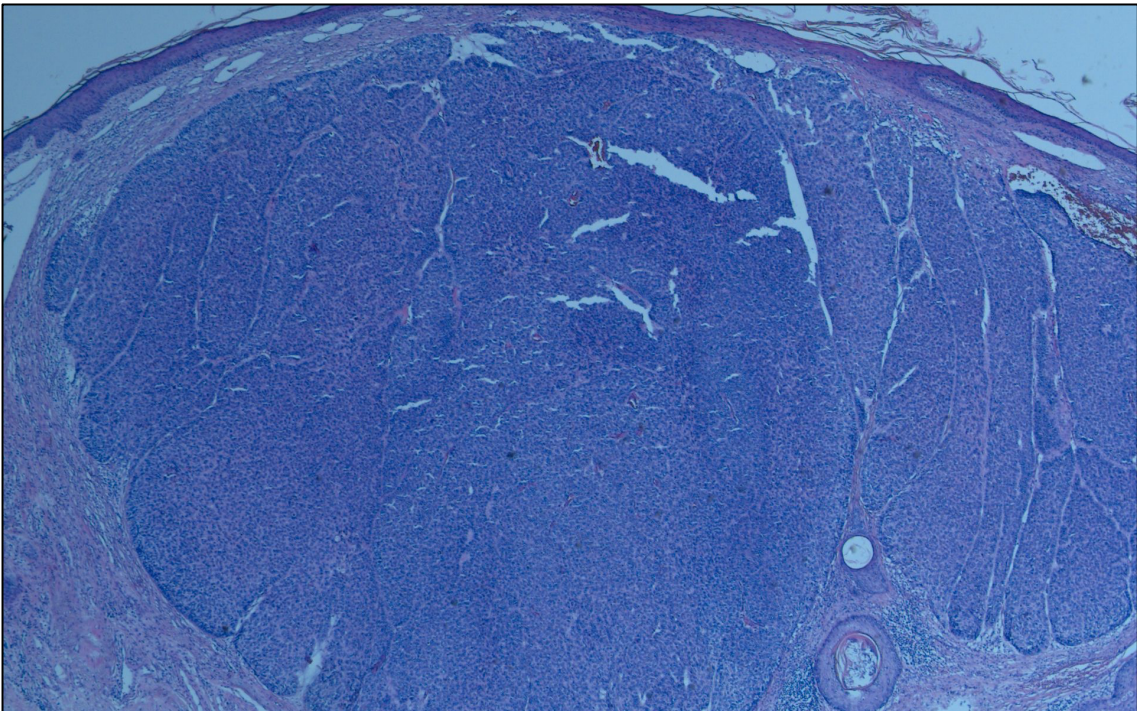


Abbildung 2 Histologisches Bild eines nodulären BZK

1.7.2 Superfizielles BZK

Der zweithäufigste Subtyp ist das superfizielle BZK mit etwa 10- 30%. Es zeigte sich in einigen Studien, dass dieser Subtyp ein jüngeres Durchschnittsalter als die anderen Subtypen aufweist. Zudem zeigten sich deutlich mehr Frauen betroffen. Das RumpfhautBZK präsentiert sich meistens als scharf umrandete erythematöse dünne Plaque mit Schuppung und einem perlschnurartigen Randcharakter. Diese Läsionen können auch mit aktinischen Keratosen verwechselt werden. Die häufigste Lokalisation ist der Rumpf und die Beine, weniger im Gesicht und Hals. Das noduläre und auch das superfizielle BZK können manchmal Melanin enthalten, sodass sie dann als pigmentierte BZK's beschrieben werden. (Cameron et al., 2019a)



Abbildung 3 Superfizielles BZK

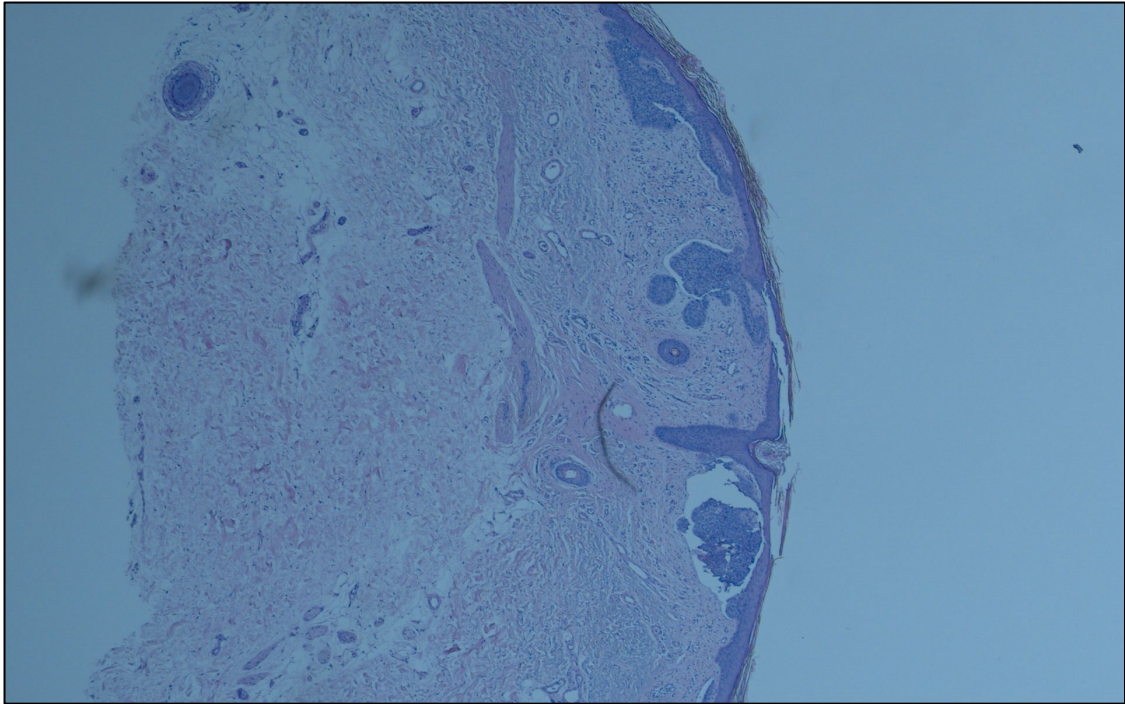


Abbildung 4 Histologisches Bild eines RumpfhautBZKs

1.7.3 Infiltratives BZK

Das infiltrative BZK gehört zu den aggressiveren Formen, macht weniger als 10% der BZK's aus und wird meistens im Gesichts-Halsbereich gefunden. Das aggressivere biologische Verhalten führt zu einer lokalen Zerstörung des Gewebes, welche klinisch nur sehr schwer einzuschätzen ist. Deswegen kommt es hier meist zu einer höheren Rezidivrate. Klinisch zeigt sich eine unscharf begrenzte, infiltrierte bis derbe, weiß bis pinke Plaque. (Cameron et al., 2019a, Prieto-Granada and Rodriguez-Waitkus, 2015)



Abbildung 5 Infiltratives BZK

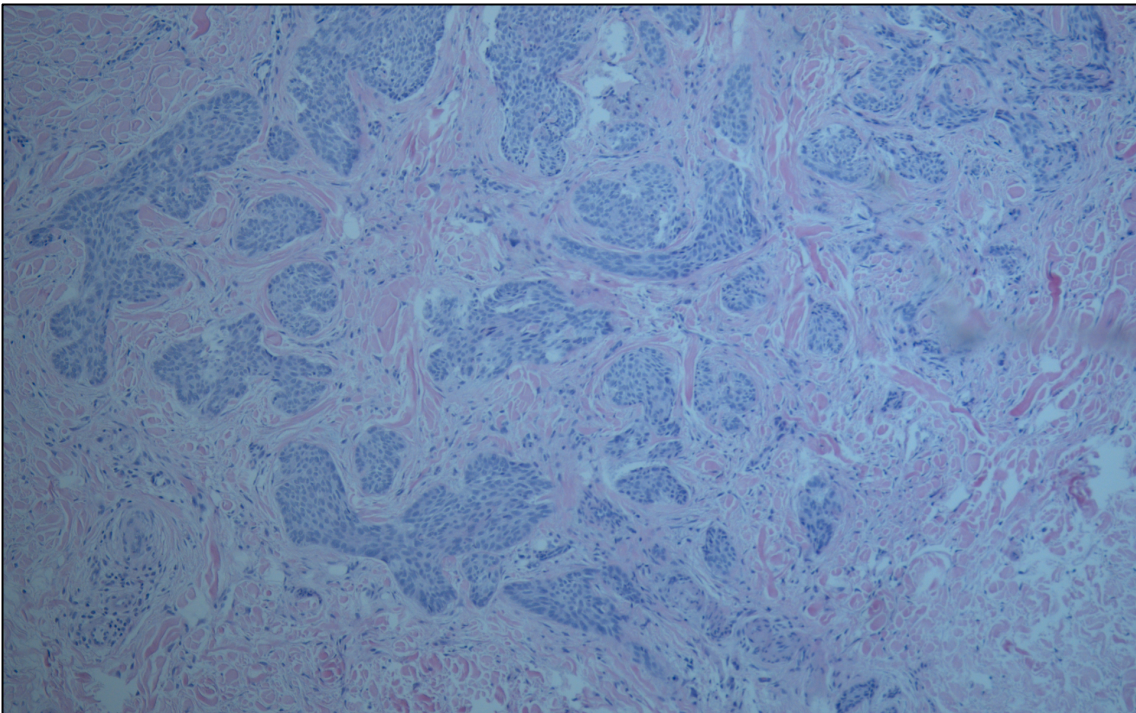


Abbildung 6 Histologisches Bild eines sklerodermiformen BZK

1.7.4 BZK mit adnexoider Differenzierung

Das sogenannte infundibulozystische BZK ist eine leicht aggressive Variante des BZK's, welche eine Haarfollikelinfundibulumdifferenzierung aufweist. Es ist meist klar strukturiert und besteht aus mehreren konfluierenden perlenartigen Nestern, die oberflächlich auf der Epidermis aufliegen und von dort Richtung basal wachsen. Dieser Tumor tritt häufig im Kopf-Halsbereich bei älteren Patienten auf. Mehrere Tumoren könnten auf ein nävoïdes BZKsyndrom oder das hereditäre infundibulozystische BZKsyndrom hinweisen. (Liersch and Schaller, 2014)

1.7.5 Basosquamöses Karzinom

Das basosquamöse Karzinom, auch metatypisches BZK genannt, ist eine ungewöhnliche Form, welche eine Mischung aus BZK und Plattenepithelkarzinom mit einem aggressiven Wachstumsmuster darstellt. In der Geschichte gab es häufig Unklarheiten, ob dieser Tumor dem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom zugeordnet werden soll oder sogar eine eigenständige Tumorentität darstellt. Diese Form sollte nicht mit BZK's mit einer Plattenepithelmetaplasie verwechselt werden. Noduläre BZK's zeigen z.B. oft eine zentrale Plattenepitheldifferenzierung. Bei basosquamösen Karzinomen kommt es oft zu Rezidiven und ist das häufigste metastasierende BZK. (Petres and Lohrisch, 2013, Prieto-Granada and Rodriguez-Waitkus, 2015)

1.8 Therapie des BZK

Das Ziel der Behandlung ist, aufgrund der sehr geringen Metastasierungsrate, das BZK vollständig zu entfernen oder zu zerstören und gleichzeitig Funktionseinschränkungen und unästhetische Ergebnisse zu vermeiden. (Marzuka and Book, 2015)

Es gibt viele verschiedene Methoden, um die Behandlung durchzuführen. Es sollte je nach Patient abgewägt werden, zwischen Risikofaktoren, Zustand des Patienten, Lokalisation sowie Größe des Tumors und Tumortyp welche Therapie zum Einsatz kommt und die beste Wahl für den Patienten darstellt. (Schmitz and Dirschka, 2016)

1.8.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Exzision des BZKs ist die beste Therapie und hat im Vergleich zu allen anderen Therapiemethoden das niedrigste Rezidivrisiko. Sie sollte vor allem bei den histologisch aggressiveren Subtypen angewandt werden. Dass die Patienten, die bei einem BZK operiert wurden, tumorfrei bleiben liegt bei ca. 95%. Da Tumoren oft ein irreguläres bzw. asymmetrisches Wachstumsmuster und Tumorausläufer besitzen ist eine mikrographisch kontrollierte Exzision, insbesondere bei Problemlokalisationen anzustreben. (Kim et al., 2018, Schmitz and Dirschka, 2016)

Das entnommene Exzidat wird mit einem Faden markiert, damit eine topographische Zuordnung gewährleistet werden kann. Bei der mikrographisch kontrollierten Chirurgie wird die lückenlose, histologische Aufarbeitung durchgeführt, damit es nicht wie bei der konventionellen Histologie zu diagnostischen Lücken kommt. Allerdings ist diese histologische Aufarbeitung nicht immer möglich oder nötig. Gerade wenn ein Präparat sehr klein ist, ist es schwierig dies aufzuarbeiten. (Breuninger et al., 2007)

Die mikrographisch kontrollierte Chirurgie zeigte sich im Vergleich zur Standardchirurgie in Bezug auf die Rezidivrate deutlich überlegen. (van Loo et al., 2014)

Der Sicherheitsabstand eines Tumors unterscheidet sich je nach Größe und histologischem Subtyp zwischen 2-15 mm. Einige Leitlinien empfehlen bei Low-Risk Tumoren unter 2 cm Durchmesser einen Sicherheitsabstand von 2-5 mm, hingegen bei größeren Tumoren und High-Risk BZK's zwischen 5-15 mm. (Peris et al., 2019)

1.8.2 Shaveexzision

Bei der Shaveexzision wird der Tumor tangential mittels eines Skalpell exzidiert. Eine histologische Aufarbeitung ist bei diesem Verfahren möglich, jedoch wurde beobachtet, dass immer wieder Tumorzellen im exzidierten Areal verbleiben und somit die Rezidivrate ansteigt. Vor allem betroffen ist der Kopf-Halsbereich mit etwa 84% bei den nodulären BZK's. Superfizielle BZK's am Rumpf zeigen deutlich bessere Ergebnisse. (Lubeek and Arnold, 2016) Die tangentielle Exzision ist eine schnellere und effektive Therapie, welche allerdings aufgrund der Narbenbildung der ästhetische Aspekt vernachlässigt wird. Zudem kommt es bei manchen Patienten zu einer schwierigen postoperativen Versorgung. (Abramson et al., 2013)

1.8.3 Kryotherapie

Bei der Kryotherapie werden niedrige Temperaturen genutzt, um bestimmtes Gewebe zu zerstören. Es wird schon seit vielen Jahrzehnten praktiziert um bösartige, aber auch gutartige Tumoren der Haut zu behandeln. Flüssigstickstoff ist hierfür eine optimale Wahl und wird mit Hilfe einer Sprühflasche auf das zu zerstörende Gewebe aufgesprüht. Dadurch kommt es in einer Kombination aus Zelldehydration, einer toxischen Konzentration von Elektrolyten und Eiskristallination zu einer Zerstörung der Zellmembran und Ischämie der Zellen. Um eine Zellzerstörung auszulösen werden ca. -20- -10 C° benötigt. Die Kryochirurgie ist eine schnelle, sehr sichere und kostengünstige Behandlung. (Bullock et al., 1976, Kokoszka and Scheinfeld, 2003)

1.8.4 Kürettage und Elektrokaustik

Bei diesem Verfahren wird der Tumor zunächst mittels Kürette, scharfem Löffel oder Skalpell kürettiert oder „abgekratzt“. Danach wird eine ausgiebige Blutstillung mit Elektrokaustik durchgeführt, um noch eventuelle Tumorresiduen zu zerstören. Bei diesem einfachen und schnellen Verfahren kann keine histologische R0-Resektion bestätigt werden und macht dies zum großen Nachteil. Rezidivraten zeigten sich von 4,5% bis zu 18,8%. (Tanese, 2019)

1.8.5 Imiquimod 5% Therapie

Eine weitere sehr gute Therapiealternative ist das topische Auftragen von Imiquimod 5% 5x pro Woche für 6 Wochen. Es wird angewendet für kleine superfizielle BZK's. Es wirkt indem es an toll-like-Rezeptor 7 bindet und dadurch dendritische Zellen aktiviert, welche immunstimulierende Zytokine freisetzt. Nach mehrmaliger Anwendung der topischen Therapie wird eine Inflammation ausgelöst, welche eine Apoptose der neoplastischen Zellen einleitet. (Dissemond and Grabbe, 2006) Eine erfolgreiche Therapie wurde bei bis zu 83% der Fälle beobachtet. (Arits et al., 2013) Sogar bei der Therapie der nodulären BZK's wurden schon gute Erfolge verzeichnet. (Cameron et al., 2019b)

1.8.6 5% Fluorouracil Creme

Die 5FU Creme wird schon seit den 1960er als topische Therapie für dermatologische Neoplasien eingesetzt. 5FU, ein Thyminanalogon, wird auf die Haut aufgetragen und dringt in die Zelle ein. Dort wandelt es sich in Fluorodeoxyuridinmonophosphat, Fluorodesoxyuridintriphosphat und Fluorouridintriphosphat um. Diese Metaboliten zerstören die normale Nukleinsäurefunktion und lösen somit den Zelltod von proliferierenden Zellen aus. (Prince et al., 2018)

1.8.7 Photodynamische Therapie des BZK's

Die Möglichkeit zur PDT des BZKs besteht schon seit sehr vielen Jahrzehnten. Nachdem ein Photosensibilisator aufgetragen wird, erfolgt die Behandlung mittels einer Bestrahlung. Der Photosensibilisator wurde früher fast ausschließlich systemisch verabreicht, allerdings entwickelte sich im Verlauf der Geschichte auch die topische Anwendung. (Dissemond and Grabbe, 2006) Die PDT wird immer häufiger durchgeführt und ist eine sichere, nicht invasive und effiziente Therapie, welche für Low-Risk BZK's angewendet werden kann. Die Therapie kann im ambulanten Bereich praktiziert werden und zeigt sehr gute kosmetische Ergebnisse. Es dient zur Behandlung von superfiziellen Rumpfhaut-BZK's und dünnen Low-Risk nodulären BZK's. Die Behandlung von nodulären BZK's kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine chirurgische Therapie nicht mehr möglich ist bzw. kontraindiziert, verschiedene Vortherapien ohne Erfolg waren und eine höhere Rezidivrate akzeptiert wird. Eine Behandlung der High-Risk BZK's wird nicht empfohlen. Eine PDT Behandlung besteht aus 3 Schritten. Zunächst werden Krusten und Schuppen mittels Kürette, Skalpell, Laser oder anderen Verfahren entfernt. Beim nodulären BZK ist es wichtig die Läsion auf Hautniveau zu bringen. Anschließend wird der Photosensibilisator aufgetragen. Hier werden 5ALA oder MOAP benutzt. Sie sind Vorstufen des Häms in der Porphyrinsynthese, bilden durch katalytische Einwirkung und weitere Zwischenstufen, Protoporphyrin IX. Dann erfolgt eine Bestrahlung mit Licht mit einer geeigneten Wellenlänge, sodass reaktive Sauerstoffspezies sowie freie Radikale erzeugt werden. Dadurch kommt es zur Zerstörung des Zielgewebes durch Apoptose oder Nekrosenbildung.

Die Lichtbestrahlung erfolgt mittels polychromatischen oder monochromatischen Lichts. Die meisten PDT Lichtgeräte arbeiten mit Rotlicht (630nm), es kann aber auch blaues Licht verwendet werden. (Fargnoli and Peris, 2015, Kwiatkowski et al., 2018, Lee and Baron, 2011) Nebenwirkungen der PDT sind vor allem Schmerzen während und einige Zeit nach der Behandlung. Wie stark der Schmerz bei einem einzelnen Patienten sein kann ist unterschiedlich. Umso größer die Behandlungsfläche ist, umso schmerzvoller erscheint die PDT. Manchmal müssen die Behandlungen bei zu großen Schmerzen frühzeitig beendet werden. Als weitere unerwünschte Nebenwirkung können Rötungen, Schwellungen, Juckreiz und Schuppungen auftreten, sind aber für den Patienten meist keine schwerwiegenden Probleme. Pustulationen, Erosionen und Krusten können den Patienten verunsichern, sodass hier im Vorfeld eine gute Aufklärung und auch gegebenenfalls eine Behandlung erfolgen sollte, um sekundäre Infektionen zu vermeiden. (Lehmann, 2007)

1.8.8 Systemische Therapie des BZK's

Falls eine topische oder chirurgische Therapie nicht mehr durchgeführt werden kann, mittels einer Radiatio ebenfalls keine Erfolge mehr erzielt werden können, gibt es eine systemische Therapiealternative mit einem Hedgehog Inhibitor. Vismodegib und Sonidegib sind für die Therapie des lokal fortgeschrittenen BZKs zugelassen, Vismodegib auch für die Therapie des metastasierten BZKs. Beim Gorlin Goltz Syndrom konnten Rückschlüsse über die Bildung von BZK's gezogen werden. (Xie and Lefrançois, 2018) PTCH1 ist ein Hauptrezeptor welches den Sonic Hedgehog-Signalweg hemmt, indem er SMO hemmt. SMO fördert die Transkription von verschiedenen Genen, die für das Zellwachstum verantwortlich sind und stimuliert dadurch eine unkontrollierte Tumorpherifation. (Meiss et al., 2018) Vismodegib und Sonidegib sind SMO Inhibitoren und greifen somit in den Hedgehog-Signalweg ein. Es wurde in verschiedenen Studien eine Ansprechrate von 30-48,5% der Fälle bei metastasierten BZK und 48-68,5% beim lokal fortgeschrittenen BZK für Vismodegib beschrieben. (Basset-Séguin et al., 2017, Sekulic et al., 2012) Für Sonidegib gibt es ähnliche Ansprechraten beim lokal fortgeschrittenen BZK mit bis zu 56,6% und auch beim metastasierten BZK bei bis zu 14,7%. (Xie and Lefrançois, 2018)

Da es bisher keine alternative Therapie für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium des BZKs gab, ist mit den Hedgehog Inhibitoren nun eine neue Möglichkeit der Behandlung entstanden. Jedoch sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu beachten. Fast alle Patienten, die mit einem Hedgehog Inhibitor behandelt wurden, entwickelten mindestens eine Nebenwirkung. Die meisten Nebenwirkungen sind Muskelkrämpfe, Gewichtsverluste, Haarausfall, Geschmacksstörung, Asthenie, Durchfälle, verminderter Appetit und Übelkeit. Die Therapieabbruchrate schwankt zwischen den einzelnen Studien zwischen 5-30%. Daher ist eine ausführliche Aufklärung, sowie ein gutes Management der Nebenwirkungen dringend notwendig. (Lacouture et al., 2016)

1.8.9 Chemotherapie

Chemotherapien wurden bisher nur in einzelnen Fallberichten dokumentiert. Die Patientin erhielten eine ähnliche Chemotherapie wie bei den metastasierten Plattenepithelkarzinomen. Ansprechraten wurden in der Regel bis zu 30% dokumentiert. Allerdings kam es nach wenigen Monaten zu einem Progress. (McCusker et al., 2014, Peris et al., 2016)

1.8.10 Strahlentherapie des BZK's

Bei der Strahlentherapie wird der Tumor mit einer Gesamtdosis zwischen 60-70 Gy, üblicherweise mit elektromagnetischen Strahlen oder Teilchenstrahlen, bestrahlt. Im Vergleich zu einer chirurgischen Behandlung eines BZK's hat die Radiotherapie ähnliche Rezidivraten und ist somit eine exzellente Alternative zur Chirurgie. (Drucker et al., 2018) Außerdem gibt es weitere Methoden der Bestrahlung wie die Brachytherapie, bei der der Tumor von „innen“ bestrahlt wird. Ob eine Brachytherapie angewendet werden kann, muss bei jedem Patienten individuell geprüft werden. Vorteile sind neben einer niedrigeren Toxizität auch weniger Bestrahlungstermine für den Patienten. Jedoch fehlen für die Interpretation der Brachytherapie größere Publikationen in der Literatur. (Guinot et al., 2018) Weitere Vorteile sind gute kosmetische Ergebnisse sowie ein niedriges Nebenwirkungsprofil zu denen unter anderem Alopezie, Pigmentierungen, Narben, Atrophien oder eine Radiodermatitis zählen. Einen großen Stellenwert hat die Radiotherapie auch im Zusammenhang mit nicht nachresezierbaren non in sano Befunden. (Cho et al., 2014)

1.9 Fragestellung

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die klinischen Merkmale des BZKs, dass an der Stuttgarter Hautklinik im Jahr 2015 stationär behandelt wurde zu charakterisieren. Das Jahr 2015 wurde gewählt, um drei Jahre Beobachtungszeit zu überblicken. Das BZK ist der häufigste Hautkrebs und ist in jedem Arbeitstag eines klassischen Dermatologen integriert. Da die Fallzahlen immer weiter ansteigen wurde die Klinik und operative Versorgung des BZKs genauer dargestellt. Dazu wurden ausgewählte Patientendaten und Tumorcharakteristika wie histologischer Typ, Tumordicke, Lokalisation, und ob ein BZK nachreseziert werden musste oder nicht, sowie die einzelnen Behandlungsarten und histologischen Ergebnisse betrachtet, die ein Rezidiv beeinflussen können.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie verteilen sich die Neudiagnosen von BZK's nach Alter und Geschlecht?
2. Wie verteilen sich die BZK's nach Körperlokalisierung?
3. Wie verteilen sich die histologischen Subtypen des BZK?
4. Wie häufig sind in dem Kollektiv Patienten mit Basalzellnävussyndrom?
5. Wie häufig werden welche Exzisionstechniken angewendet und gibt es einen Zusammenhang zu nachfolgenden Rezidiven?
6. Wie häufig sind Rezidive in den folgenden 3 Jahren?
7. Wie häufig kommen bei den Patienten mehrfache BZK vor?

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von insgesamt 712 Patienten erfasst. Die Daten wurden aus den Krankenhausakten der Patienten, die an der Klinik für Dermatologie und Venerologie im Krankenhaus Bad Cannstatt in Stuttgart, stationär aufgrund eines BZKs im Jahre 2015 behandelt wurden, erfasst. Zur Erfassung der Patienten wurden die Fälle der stationären Patienten mit dem ICD Code für sonstige bösartige Neubildungen der Haut gesucht und mittels Exceltabelle festgehalten. Anschließend erfolgte über die Patientendaten die Suche über die Kliniksoftware SAP nach den einzelnen dermatologischen Arztbriefen, der Anamnesebögen der Ambulanz und Station, histologischen Beurteilungen von extern, aber auch intern, Operationsberichten und externen Dokumenten, die im Zusammenhang mit der dermatologischen Behandlung aus dem Jahre 2015 ggf. auch darüber hinausstehen. Alle Akten wurden einzeln gelesen und manuell in eine gesonderte Exceltabelle eingetragen. Da der ICD Code auch für das Plattenepithelkarzinom genutzt wird, musste bei jedem Patienten abgeglichen werden, ob ein BZK im stationären Fall vorlag. Im Falle mehrerer BZKdiagnosen wurde immer die Hauptdiagnose, bzw. das erste dokumentierte BZK zur weiteren Dokumentation verwendet. Die weiteren BZK wurden ebenfalls in der Dokumentation aufgenommen. Falls kein BZK vorlag oder nur ein Zustand nach einem BZK aus einem anderen Jahr beschrieben wird, wurde dieser Patient ausgeschlossen.

2.2 Einteilung

Für die Lokalisationsbestimmung wurde der Tumorlokalisationssschlüssel Lokalisations-schlüssel der International Classification of Diseases for Oncology – Topographischer Teil übernommen.

Die histologischen Subtypen wurden nach der WHO Klassifizierung gewählt.

2.3 Datenerhebung und Dokumentation

Die Parameter, die aus den Informationen dokumentiert wurden und in eine gesonderte Exceltabelle eingetragen wurden, sind folgende:

1. Laufende Nummer: 4 Stellen
2. Geschlecht: Mann (1) Frau (2)
3. Geburtsjahr
4. Diagnosedatum: Monat und Jahr
5. Genaue Lokalisation nach ICDO-DA: zwei Ziffern
6. Histologischer Subtyp: Superfiziell, nodulär, infiltrativ, weiter nach der WHO-Liste zitiert in der Leitlinie 2004. Die Subtypen werden nummeriert mit den Ziffern 1 bis 10. Bei fehlender Angabe 99.
7. Angabe Ulzeration: Ja 1, nein 2, nicht bekannt 3
8. Tumordicke in mm: zwei Stellen vor dem Komma, zwei Stellen nach dem Komma
9. Basalzellnävus-Syndrom: Ja 1, nein 2
10. Art der Exzision: Shave-Biopsie 1, Spindelexzision (Exzision mit Naht) 2, Mikroskopische Chirurgie 3 (zweizeitig),
11. Operative Technik: Dehnungsplastik 1, Verschiebelappenplastik 2, Spalthaut-Transplantat 3, Vollhaut-Transplantat 4, Knochendeckplastik 5, sekundäre Wundheilung 6, destruktive Technik (Laser, Kryotherapie) 7, inoperabel 8
12. Sicherheitsabstand in mm: zwei Stellen
13. Histologische Beurteilung: in sano (1), non in sano (2)
14. Nachoperation: Ja 1, Nein 2
15. Histologisches Ergebnis der Nach-OP: in sano (1) non in sano (2)
16. Verlaufsbeurteilung: Rezidiv (1), kein Rezidiv (2)
17. Zeitpunkt des Rezidives oder Zweit BZK: Monat und Jahr
18. Anzahl der präexistenten, simultanen oder sukzessiven BZK's
19. Bemerkungen: z. B. für Behandlung mit Hedgehog-Inhibitoren etc. oder mit Aldara

Anschließend wurde zur statistischen Erhebung und Weiterverarbeitung diese Daten in das Statistikprogramm SPSS überführt.

2.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der SPSS-Softwareversion 22.0.0.2 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, Illinois) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden je nach Stichprobenverteilung als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) oder Median [Minimum-Maximum] ausgedrückt. Unterschiede zwischen N-HCM- und S-HCM-Patienten wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben bei normalverteilten Daten und Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Daten berechnet. Longitudinale Daten wurden mittels t-Test oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Kategoriale Variablen werden als Prozentsätze der Gruppensummen angegeben. Zur Berechnung wurde der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher benutzt. Ein p-Wert von $<0,05$ (zweiseitig) wurde als statistisch signifikant angesehen.

2.5 Primäre Ziele

1. Beschreibung der klinischen Merkmale der BZK, sowie der Alters- und Geschlechtsverteilung.

- Lokalisation
- Histologische Subtypen
- weitere histologische Merkmale wie vertikale Tumordicke.

1. Art der chirurgischen Therapie

- Shave-Exzision
- Exzision mit Sicherheitsabstand
- mikrografische Chirurgie.

2. Analyse der lokalen Tumorrezidive, in Assoziation zu

- Alter und Geschlecht
- Tumormerkmalen
- Art der Chirurgie.

2.6 Ethik

Diese Studie wurde der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen vorgestellt und genehmigt. (Nr. 041/2021BO2)

3 Ergebnisse

Es werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des Patientenkollektivs dargestellt. In den einzelnen Parametern sollen die Klinik, das operative Vorgehen und die Charakteristika der Patienten, welche im Jahre 2015 in der Stuttgarter Hautklinik aufgrund eines BZKs stationär behandelt wurden, beschrieben werden.

3.1 Verteilung von Geschlecht und Alter:

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit BZK's (n= 712) sind Männer mit 61,2% (n=436) und Frauen mit 38,8% (n=276) vertreten und somit sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis 1,58:1.

Alter

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose beträgt 76,03 Jahre. Der Median beträgt 78 Jahre. Der jüngste Patient ist 29 Jahre alt und der älteste Patient 102 Jahre.

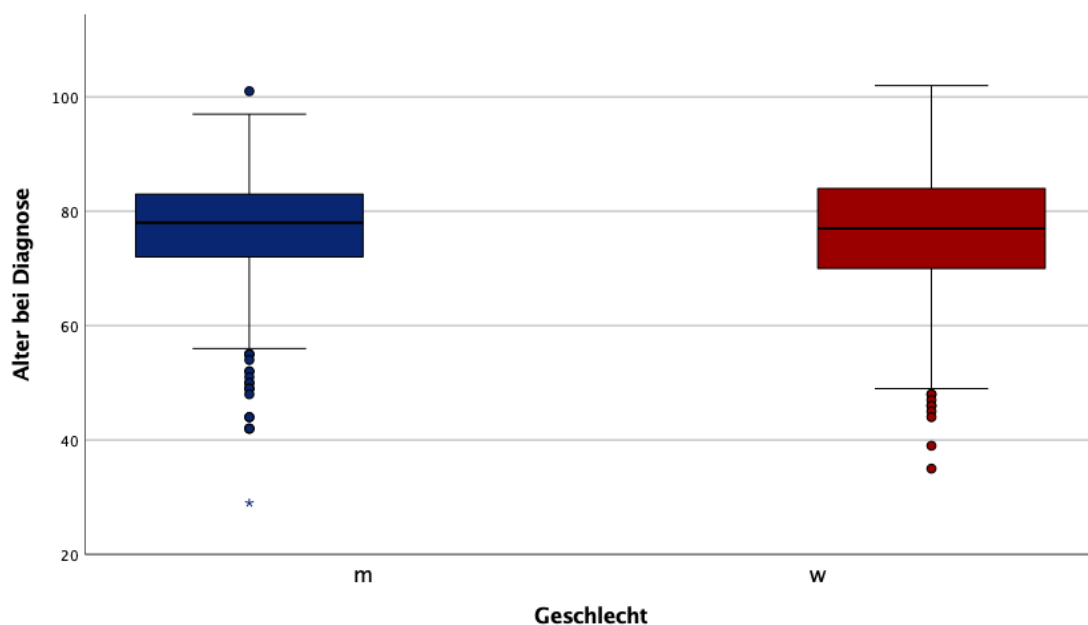


Abbildung 7 Boxplot: Verteilung von Geschlecht und Alter

Zur besseren Veranschaulichung wurden Altersgruppen in 5 Jahresabständen zwischen 70 und 85 Jahren des Gesamtkollektivs erstellt. Patienten jünger als 70 Jahre haben 21,5% (n=153), die Gruppe der 70-74-Jährigen beträgt 14,2% (n=101), in der Gruppe der Patientin im Alter zwischen 75-79 Jahren sind 24,2% (n=172), zwischen 80-84 Jahren sind 19,1 % (n=136), sowie Patienten >85 J. mit 21,1 % (n=150). In der Gruppe der Patienten zwischen 75-79 Jahren sind die meisten Patienten mit einem BZK und die wenigsten Patienten in der Gruppe zwischen 70-74 Jahren.

Der Altersdurchschnitt der Männer beträgt 76,35 Jahre und der Frauen 75,52 Jahre.

Tabelle 2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

	Häufigkeit (m/w)	Prozentsatz	p-Wert
Altersgruppen			
< 70 Jahre	153 (89/64)	21,5%	
70 – 74 Jahre	101 (67/34)	14,2%	
75 – 79 Jahre	172 (105/67)	24,2%	
80 – 84 Jahre	136 (90/46)	19,1%	
>= 85 Jahre	150 (85/65)	21,1%	
Gesamt	712 (436/276)	100%	0,351 ^a

^a: Chi-Quadrat-Test; m vs. w

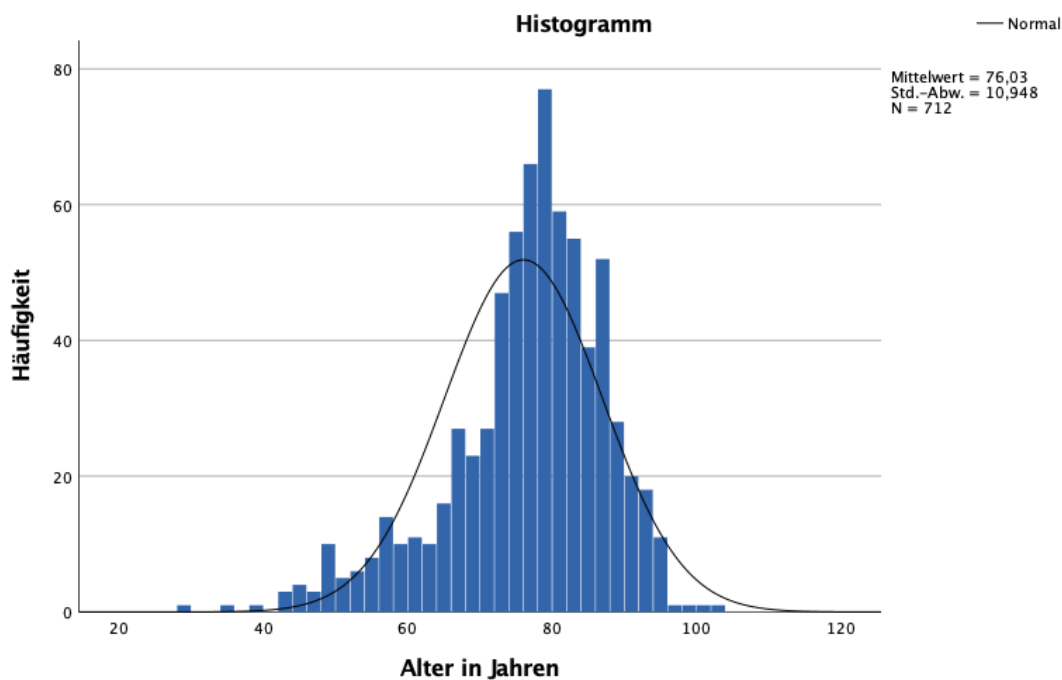


Abbildung 8 Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Altersgruppen ist relativ gleichmäßig verteilt. In der ersten Altersgruppe zeigten sich bei den Männern 58,2% (n=89) und den Frauen 41,8% (n=64). Die zweite Altersgruppe wies 66,3 % (n=67) Patienten und 33,7% (n=34) Patientinnen auf. In der Altersgruppe von 75-79 Jahre waren die Männer mit 61% (n=105) und die Frauen mit 39% (n=67) vertreten. In der vierten Altersgruppe waren 66,2% (n=90) Männer und 33,8% (n=46) Frauen. In der letzten Altersgruppe der Patienten über 85 Jahre waren 56,7% (n=85) Männer und 43,3% (n=65) Frauen. In allen Altersgruppen finden sich etwas mehr Männer als Frauen. Der deutlichste Unterschied zeigt sich in der Altersgruppe 70-74 Jahren. Bei den Patienten älter als 85 Jahre ist der kleinste Unterschied. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte hier bei $p=0,351$ nicht nachgewiesen werden.

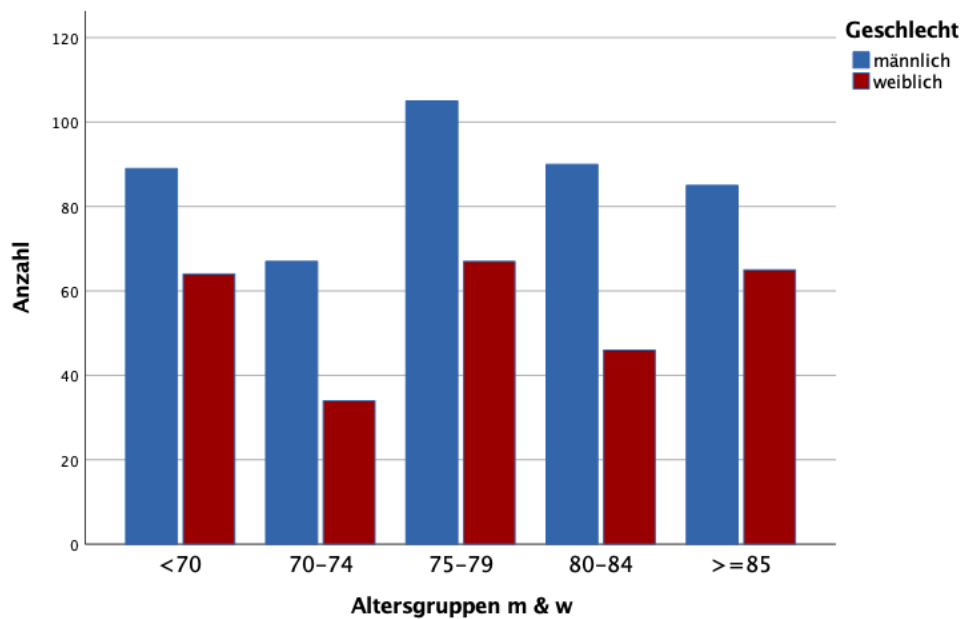


Abbildung 9 Altersverteilung nach Geschlecht

3.2 Verteilung nach Tumordicke, Ulzeration und histologischem Subtyp.

Die Tumordicke der BZK's wurde bei 552 Patienten bestimmt und die Ulzeration bei 704 BZK's erfasst. Insgesamt wurde bei 22,5% (n=160) der BZK's keine Tumordicke festgehalten und bei 8 BZK's konnte keine eindeutige Aussage zur Ulzeration aufgezeichnet werden.

Tabelle 3: Ulzeration des Tumors

	Häufigkeit	Prozentsatz	p-Wert
Ulzeration			
ja	199	27,9%	
nein	513	72,1%	
Gesamt	712	100%	

^a: Chi-Quadrat-Test

Das dünnste BZK ist unter 1 mm und das Dickste 12 mm, wobei sehr viele BZK's mit <1 mm angegeben wurden und keine genauen Millimeterangaben zwischen 0-1 mm gemacht wurden. Der Mittelwert beträgt 2,39 mm und der Median 2,0. Es wurden Gruppen zur Tumordicke erstellt. BZK's < oder = 1 mm sind bei 17,6% (n=125), in der Gruppe mit der Tumordicke >1-2 mm gab es 27,2% (n=194), die Anzahl der BZK's zwischen >2-4 mm betrug 24,6% (n=175) und die BZK's >4 mm waren 22,5% (n=160).

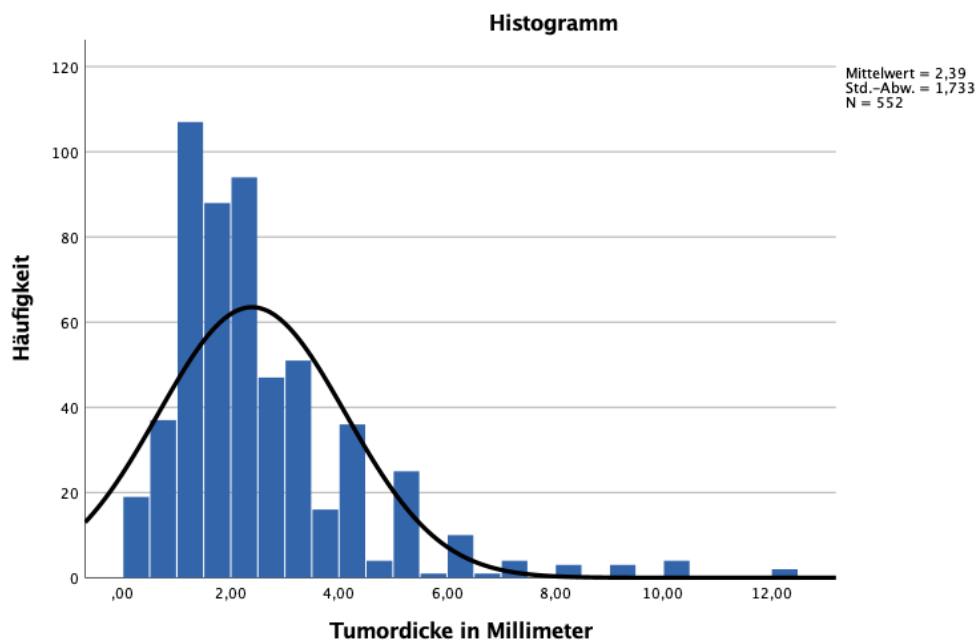


Abbildung 10 Tumordicke

Die histologischen Subtypen wurden aus der aktuellen Leitlinie des BZKs entnommen. Gemischte Formen und RezidivBZK wurden als eigene histologische Subklasse ergänzt. Sie teilen sich auf wie folgt:

Der Anteil der superfiziellen BZK's bzw. RumpfhautBZK's ist bei 10,8 % (n=77), die nodulären BZK's bei 36,7% (n=261), die infiltrativen BZK's bei 30,1% (n=214), die BZK's mit adnexoider Differenzierung bei 3,7% (n=26), basosquamöse Karzinome ebenfalls bei 3,7% (n=26), pigmentierte BZK's bei 1,8% (n=13), BZK's im Rahmen eines Gorlin Goltz Syndrom bei 0,4% (n=3), Rezidiv-BZK's bei 1,3% (n=13) und BZK's, gemischt aus mehreren histologischen Subtypen sind mit 8,7% (n=62) vertreten. Fibroepitheliale und keratotische BZK's wurden im gesamten Patientenkollektiv mit 0% (n=0) nicht beobachtet. Der häufigste Subtyp war somit das noduläre BZK und das

zweithäufigste das infiltrative BZK. Diese beiden Subtypen bilden den Hauptanteil mit zusammengerechnet 66,8% (n=475).

Tabelle 4: Histologische Subtypen

Histologischer Subtyp	Häufigkeit	Prozentsatz	p-Wert
Superfiziell	77	10,8%	
Nodulär	261	36,7%	
Infiltrativ	214	30,1%	
Adnexoide Differenzierung	26	3,7%	
Basosquamös	26	3,7%	
Pigmentiert	13	1,8%	
Bei Basalzellnaevussyndrom	3	0,4%	
Mikronodulär	9	1,3%	
Mischtyp	70	9,8%	
Rezidiv BZK	13	1,8	
Gesamt	712	100%	

^a: Chi-Quadrat-Test

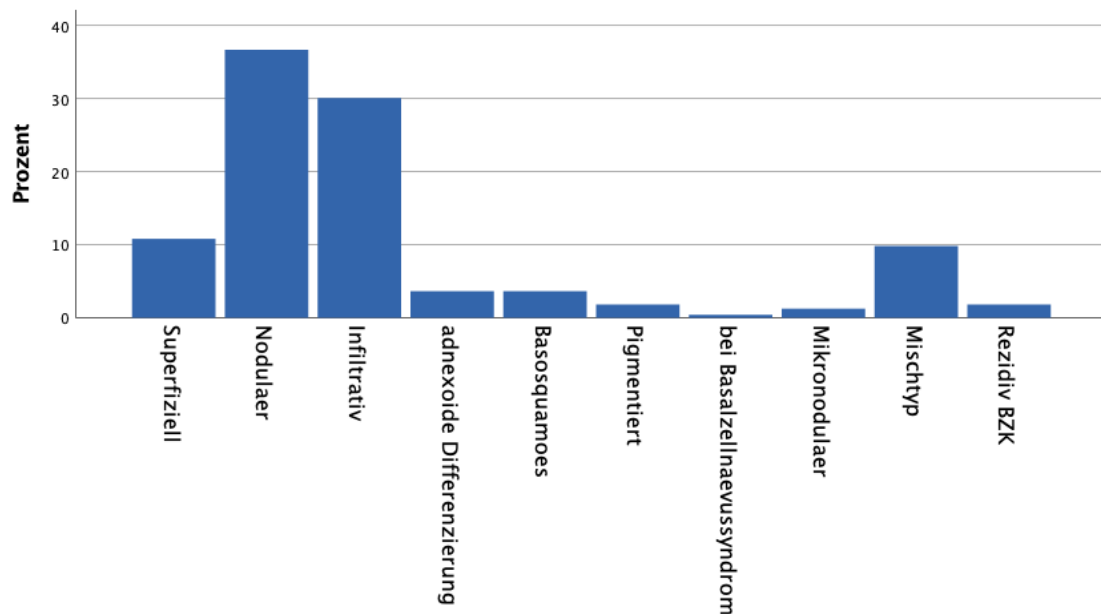


Abbildung 11 Verteilung der histologischen Subtypen

3.3 Verteilung nach Körperlokalisierung

Die Lokalisationen der 712 BZK's wurden mittels eines Tumorlokalisierungsschlüssels unterteilt und waren bei beiden Geschlechtern vor allem im Gesichtsbereich. Insgesamt zeigten sich im Gesicht/Kopf/Hals 81,2% (n=578) der Tumoren. Die restlichen Lokalisationen verteilten sich gleichmäßig auf Rumpf 8,7% (n=62) und Extremitäten 10,1% (n=72).

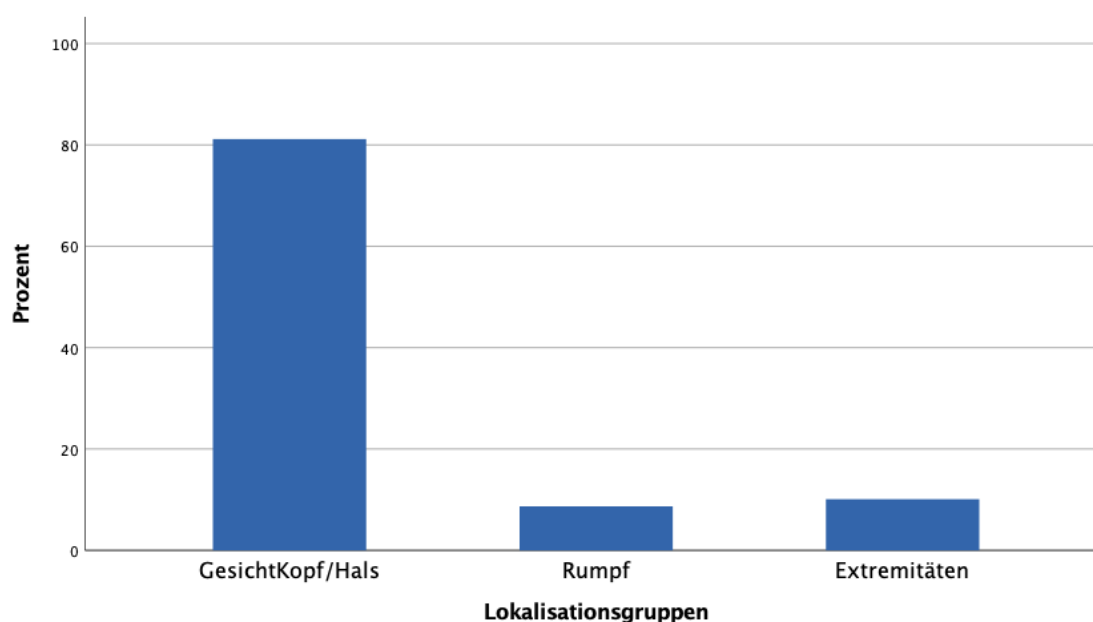


Abbildung 12 Lokalisationsverteilung

Tabelle 5: Allgemeine Lokalisationsverteilung

	Häufigkeit	Prozentsatz	p-Wert
Lokalisation			
Gesicht/Kopf/Hals	578	81,2%	0,118 ^a
Rumpf	62	8,7%	0,014 ^a
Extremitäten	72	10,1%	0,781 ^a
Gesamt	712	100%	

^a: Chi-Quadrat-Test

Wenn die Lokalisationen innerhalb der Gesicht/Kopf/Hals Region näher betrachtet werden, fällt die Nasenregion mit n=179 deutlich auf. Die Nasenregion war deutlich häufiger

von einem BZK betroffen als die restlichen Gesichtslokalisationen. Die zweithäufigsten Regionen sind die Stirn und Schläfe mit je n=67. Die vierthäufigste Lokalisation im Gesicht ist die Wange mit n=58.

Tabelle 6: Lokalisationsverteilung im Gesicht

Lokalisation	Häufigkeit	Prozentsatz	p-Wert
Oberlippe	3	0,6%	
Unterlippe	3	0,6%	
Unterlid	8	1,7%	
Innerer Augenwinkel	16	3,5%	
Äußerer Augenwinkel	4	0,9%	
Ohrmuschel	39	8,4%	
Äußerer Gehörgang	6	1,3%	
Nase	179	38,7%	
Wange	58	12,6%	
Stirn	67	14,5%	
Schläfe	67	14,5%	
Kinn	6	1,3%	
Kieferwinkel	6	1,3%	
Gesamt	462	100%	

^a: Chi-Quadrat-Test

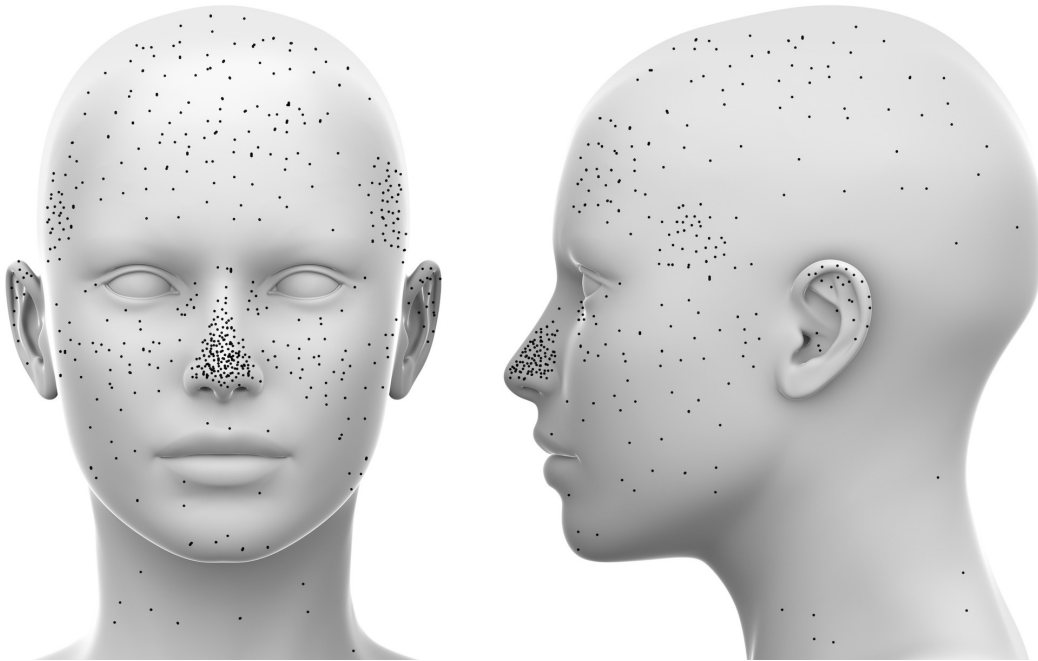


Abbildung 13 Head-Template

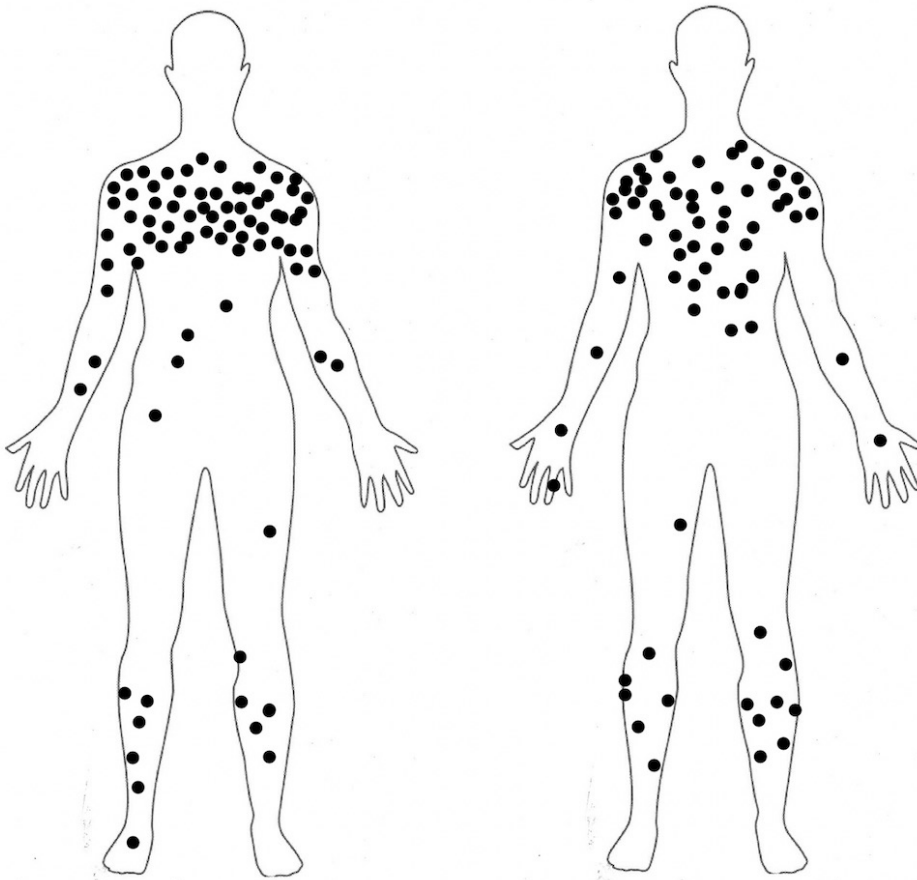


Abbildung 14 Bodytemplate: Frontal und dorsal

3.4 Verteilung nach Körperlokalisierung und Geschlecht

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist eine deutliche Überzahl der BZK's im Gesichtsbereich (n=346 Männer und n=232 Frauen) verzeichnet, wobei die Männer deutlich mehr BZK's am Stamm aufweisen (n=47 vs. 15).

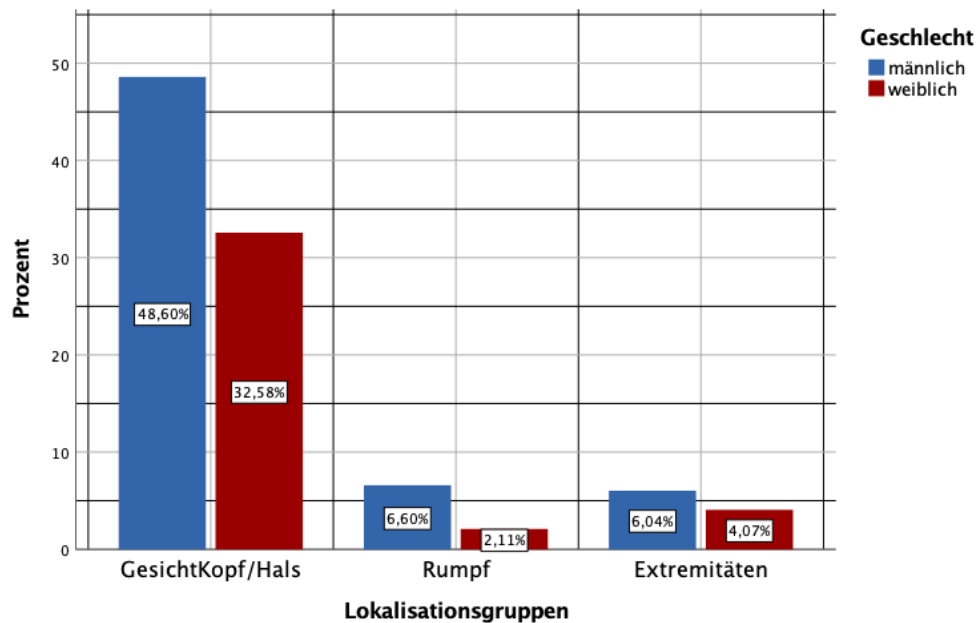


Abbildung 15 Verteilung nach Körperlokalisierung und Geschlecht

Eine Unterteilung der Tumorlokalisationen nach Geschlecht zeigt deutliche Unterschiede vor allem im Bereich der Ohrmuschel, Schläfe, vordere und seitliche Brustwand, Rücken, äußerer Gehörgang und Schulter.

Hier sind die Männer 2,75-fach bis 8-fach öfter betroffen.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der BZK's in Abhängigkeit des Geschlechtes.

Tabelle 7: Lokalisationsverteilung der BZK's

Lokalisation	Häufigkeit		p-Wert
	männlich	weiblich	
Oberlippe	0	3	
Unterlippe	1	2	
Unterlid	3	5	
Innerer Augenwinkel	10	6	

Äußerer Augenwinkel	3	1
Ohrmuschel	32	7
Äußerer Gehörgang	5	1
Nase	97	82
Wange	30	28
Stirn	40	27
Schläfe	53	14
Kinn	0	6
Kieferwinkel	5	1
Behaarter Kopf	60	42
Nacken	2	3
Hals	5	4
Vordere/ seitliche Brustwand	22	8
Bauchhaut	2	1
Rückenhaut	22	6
Leistenbeuge	1	0
Schulter	16	2
Axilla	2	1
Oberarm	3	8
Ellenbogen/ Ellenbeuge	3	0
Unterarm	3	3
Handrücken	1	1
Finger	1	0
Oberschenkel	2	0
Knie und Kniekehle	1	1
Unterschenkel	10	13
Fußrücken	1	0
Gesamt	436	276

^a: Chi-Quadrat-Test

3.5 Gorlin Goltz Syndrom Patienten

Eine Patientin (79J) wurde bei einem bekannten Gorlin Goltz Syndrom aufgenommen. Sie musste sich immer wieder Operationen aufgrund multipler BZK's unterziehen. Sie wurde bereits mit Vismodegib behandelt. Sie berichtet allerdings, dass sie unter der Einnahme des Medikaments verschiedene Nebenwirkungen entwickelt hatte. Im Labor seien die Leberwerte und auch die Pankreasenzyme angestiegen. Zudem klagte sie über Haarverlust und auch einen plötzlichen Geschmacksverlust. Außerdem hatte sie

Gelenkbeschwerden, welche ihr Leben massiv einschränkten. Aufgrund der ganzen Nebenwirkungen wurde Vismodegib schlussendlich abgesetzt. Nun stellt sich die Patientin stationär vor, um zahlreiche klinische BZK's mittel Erbyium YAG Laser zu behandeln.

Eine weitere 46-jährige Patientin stellt sich vor, um ein BZK im Augeninnenwinkel behandeln zu lassen. Auch bei ihr ist ein Gorlin Goltz Syndrom bekannt.

Eine weitere 62-jährige Patientin begab sich in stationäre Behandlung bei mehreren histologisch gesicherten BZK's am Stamm, aber auch im Gesicht und Kopf. Es erfolgte eine Exzision der größeren Befunde sowie die Lasertherapie der RumpfhautBZK's. Aufgrund der Anamnese mit einer Vielzahl an BZK's erfolgte ein CCT. Radiologisch wurde eine Falxverkalkung rostral bestätigt. Odontogene Kiefernzysten wurden ausgeschlossen. Schlussendlich konnte bei der Patientin ein Gorlin Goltz Syndrom gesichert werden.

3.6 Chirurgische Exzision und Defektdeckung

Im Patientenkollektiv wurden verschiedene Exzisionstechniken verwendet. Hier wurden die BZK's operative mittels tangentialer Exzision, auch Shaving genannt, mittels Spindelexzision oder zweizeitig mittels mikrographisch kontrollierter Exzision entfernt. Den Hauptteil bildet mit Abstand die mikrographische Chirurgie mit 72,11% (n=511) der Fälle. Als zweithäufigste Prozedur wurde die Spindelexzision durchgeführt mit 23,52 % (n=167). Als seltenstes OP-Verfahren wurde die tangentielle Exzision durchgeführt mit 4,37 % (n=31). Insgesamt sind somit 709 OP-Techniken dokumentiert. Ein Patient wurde stationär aufgenommen und von der OP abgesehen, da eine Exzision nicht mehr als möglich beurteilt wurde. Zwei weitere Patienten wurde mittels Erbyium-Yag Laser behandelt, da mittels Probeexzision ein superfizielles BZK diagnostiziert wurde.

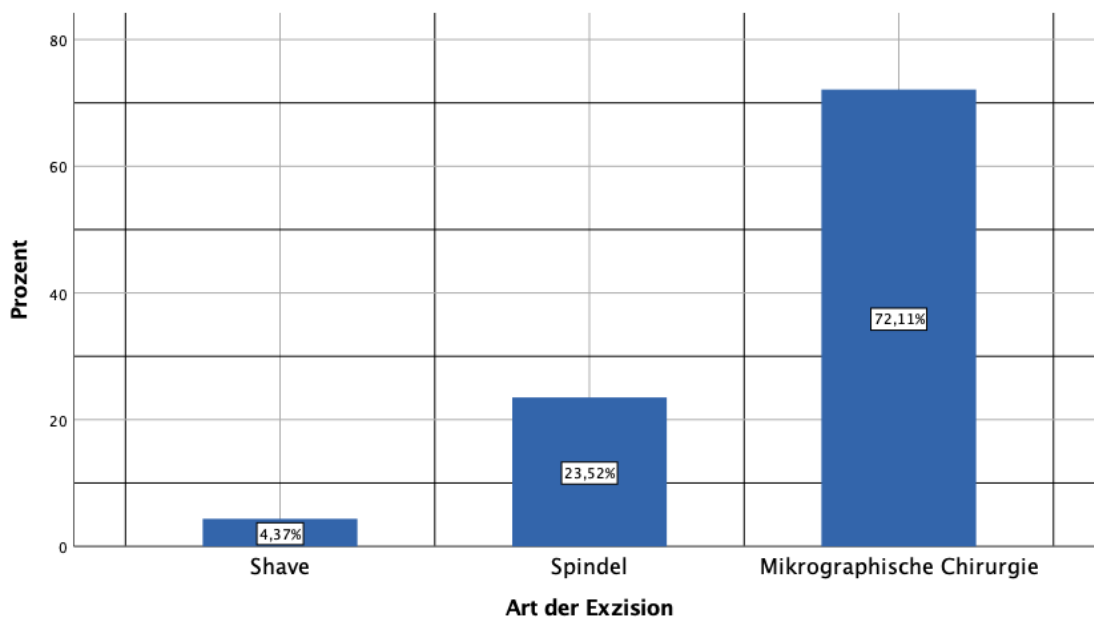


Abbildung 16 Art der Operation

Die exzidierten BZK's wurden histologisch bewertet, ob eine in sano oder non in sano Exzision vorliegt. Unter den verschiedenen Exzisionstechniken kam es bei der mikrographisch kontrollierten Chirurgie von den insgesamt 511 Exzisionen zu 107 R1-Resektionen. Von den insgesamt 167 Spindelexzisionen wurden Tumorreste bei 17 der Exzidate dokumentiert. Bei 31 Patienten wurde das BZK tangential exzidiert und musste in 6 Fällen nachbehandelt werden.

Tabelle 8: Art der Exzision vs. Histologische Beurteilung

Art der Exzision	Häufigkeit		p-Wert
	In sano	Non in sano	
Shave	25 (3,5%)	6 (0,8%)	
Spindel	150 (21,2%)	17(2,4%)	
Mikrographische Chirurgie	404 (57%)	107(15,1%)	
Gesamt	579(81,7%)	130 (18,3%)	

^a: Chi-Quadrat-Test

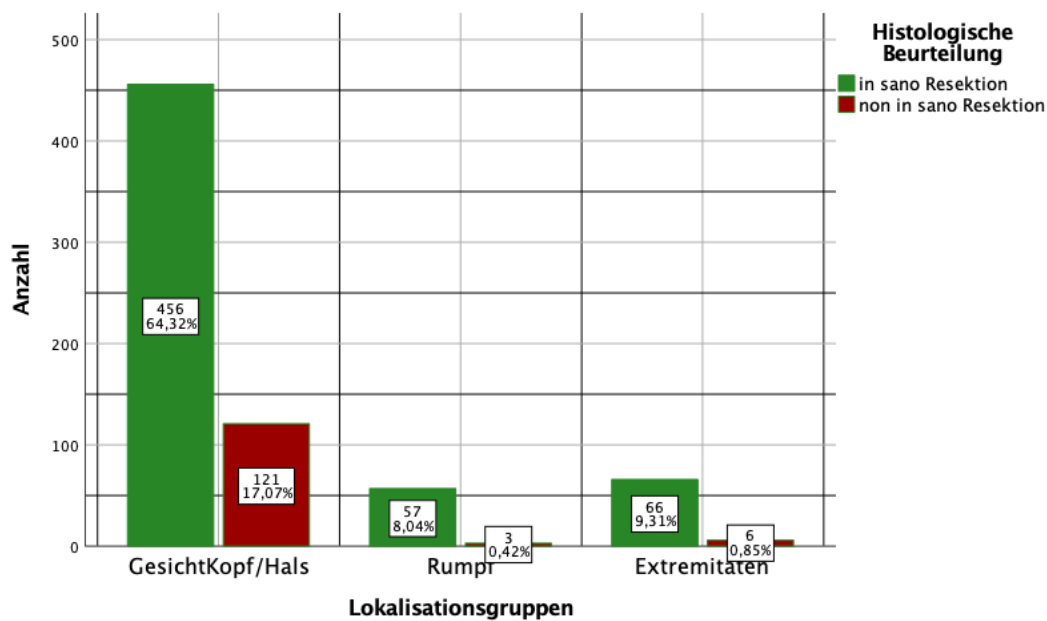


Abbildung 17 Histologische Beurteilung nach OP

Der Wundverschluss erfolgte ebenfalls über verschiedene Verfahren. Der häufigste Verschluss erfolgte durch eine Dehnungsplastik, mit 32,7% (n=233). Zwar wurden primäre Spindelexzisionen direkt verschlossen aber auch bei mikrographisch kontrollierten zweizeitigen Defekten wurde ein Verschluss mittels Dehnungsplastik durchgeführt. Als zweithäufigster Wundverschluss wurde eine Lappenplastik durchgeführt mit 22,6% (n=161). Zu den Lappenplastiken zählen die verschiedenen Verschlussstechniken wie Rotations-, Verschiebe-, subkutan gestielte Lappenplastiken. Hauttransplantate wurden zur Defektdeckung mittels Vollhaut (17,4%; n=124) und Spalthaut (12,2% n=87) durchgeführt. Einen weiteren Anteil hat die sekundäre Wundheilung. Hier sind vor allem die Patienten, die bis zum Erhalt der Histologie schon eine gute Wundheilung zeigen mit 24% (n=100) vertreten. Destruktive Techniken wie Laser- oder Kryotherapie sind bei 0,4% (n=3) und inoperable Patienten mit 0,6% (n=4) aufgelistet.

Tabelle 9: Histologische Beurteilung nach der OP aller Lokalisationen

Lokalisation	Häufigkeit		p-Wert
	In sano	Non in sano	
Oberlippe	2	1	
Unterlippe	3	0	
Untertlid	7	1	
Innerer Augenwinkel	9	7	
Äußerer Augenwinkel	2	2	
Ohrmuschel	30	8	
Äußerer Gehörgang	3	3	
Nase	136	43	
Wange	47	11	
Stirn	58	9	
Schläfe	49	18	
Kinn	5	1	
Kieferwinkel	6	0	
Behaarter Kopf	85	17	
Nacken	5	0	
Hals	9	0	
Vordere/ seitliche Brustwand	28	0	
Bauchhaut	2	1	
Rückenhaut	26	2	
Leistenbeuge	1	0	
Schulter	16	2	
Axilla	3	0	
Oberarm	10	1	
Ellenbogen und Ellenbeuge	3	0	
Unterarm	5	1	
Handrücken	2	0	
Finger	1	0	
Oberschenkel	2	0	
Knie und Kniekehle	2	0	
Unterschenkel	21	2	
Fußrücken	1	0	

^a: Chi-Quadrat-Test

Vorbehandelte BZK's

BZK's welche bereits ambulant behandelt wurden, wurden aufgelistet. Insgesamt wurden 406 BZK's bereits ambulant therapiert oder es wurde eine histologische Diagnosesicherung durchgeführt. Daraufhin stellten sich die Patienten zur Nachexzision vor. Die meisten Patienten (n=164) stellten sich mit einem mittels PE gesicherten BZK vor. Nach der Exzision in der Klinik waren davon insgesamt 29 BZK's weiterhin non in sano und mussten erneut behandelt werden. Bei 25 Patienten wurden extern schon einmal das BZK non in sano exzidiert. Auch die Exzision in der Klinik zeigte sich 2-mal non in sano. Bei 14 BZK's wurde zuvor eine Shaveexzision durchgeführt welche sich bei der Nachexzision alle in sano zeigten. Ein BZK wurde topisch behandelt und bei Persistenz stationär behandelt.

Tabelle 10: Histologische Beurteilung der vorbehandelten BZK's nach der OP

	Häufigkeit		p-Wert
	In sano	Non in sano	
Vorbehandlung			
PE	135	29	
Exzision	23	2	
Shave	14	0	
Topische Therapie	1	0	
Ohne Vorbehandlung	406	99	

^a: Chi-Quadrat-Test

3.7 Präexistente, simultane und subsequeute BZK's

Durch die Patientenakten bzw. Protokolle wurden weitere BZK's vor, nach und während der Erstdiagnosestellung im Jahre 2015 dokumentiert. Insgesamt hatten 101 Patienten schon einmal mindestens ein BZK vor dem Jahre 2015. Hier zeigt die Statistik Patienten mit 1 präexistenten BZK bei 7,2 % (n=51). Patienten mit 2 präexistenten BZK's lagen bei 2,7% (n=19). Patienten die 3 oder mehr BZK's hatten lagen bei 4,4% (n=31). Insgesamt hatten also mindestens 108 Patienten bereits ein BZK (15,2%).

Tabelle 11: Anzahl der präexisterten BZK's

	Häufigkeit	Prozent	p-Wert
Präexistente BZK's			
0	604	84,8%	
1	51	7,2%	
2	19	2,7%	
3	7	1%	
4	9	1,3%	
5	6	0,8%	
6	2	0,3%	
7	1	0,1%	
8	2	0,3%	
12	1	0,1%	
14	1	0,1%	
18	1	0,1%	
23	1	0,1%	
Multiple	7	1%	

^a: Chi-Quadrat-Test

Zudem wurden bei jedem stationären Aufnahmezeitpunkt die simultanen BZK's festgehalten. Es hatten 33,7 % (n=240) der Patienten weitere BZK's bei Aufnahme. 66,3% der Patienten hatten kein weiteres BZK in diesem stationären Aufenthalt. Patienten mit einem weiteren BZK lag bei 17,1% (n=122). Patienten mit 2 weiteren bei 7,3% (n=52), mit 3 weiteren bei 3,9% (n=28), mit 4 weiteren bei 1,8% (n=13) und alle Patienten mit 5 oder mehr BZK's bei 3,5% (n=25).

Tabelle 12: Weitere BZK's bei Aufnahme

	Häufigkeit	Prozent	p-Wert
BZK's bei Aufnahme			
0	472	66,3%	
1	122	17,1%	
2	52	7,3%	
3	28	3,9%	
4	13	1,8%	
5	9	1,3%	

6	8	1,1%
7	2	0,3%
8	4	0,6%
9	1	0,1%
27	1	0,1%

^a: Chi-Quadrat-Test

Zu den subsequenten BZK's zählen die Patienten, die im Verlauf weitere BZK's an anderen Lokalisationen entwickelt haben. Hier stellten sich insgesamt 92 Patienten erneut in der Klinik vor. 87% (n=620) der Patienten wurden im Verlauf nicht mehr in die Klinik überwiesen. Die Patienten, die sich aufgrund eines weiteren BZK's vorstellten waren in der Überzahl mit 6,2% (n=44) des Patientenkollektivs. Mit 2 weiteren BZK's stellten sich 3,6% (n=21) vor und mit mehr als 3 weiteren 3,6% (n=26).

Tabelle 13: Anzahl der BZK's im Follow-up

	Häufigkeit	Prozent	p-Wert
BZK's im Follow-up			
0	620	87,1%	
1	44	6,2%	
2	21	2,9%	
3	13	1,8%	
4	7	1,0%	
5	3	0,4%	
7	2	0,3%	
28	1	0,1%	
multiple	1	0,1%	

^a: Chi-Quadrat-Test

Wiedervorstellung

Von den insgesamt 712 Patienten, welche aufgrund eines BZKs stationär behandelt wurden, stellten sich 26,4% (n=188) erneut im Klinikum Stuttgart vor. Bei den restlichen 73,6% (524) wurde kein weiterer ambulanter oder stationärer Aufenthalt verzeichnet.

Tabelle 14: Wiedervorstellung in der Klinik

	Häufigkeit	Prozent	p-Wert
Wiedervorstellung			
ja	188	26,4%	
nein	524	73,6%	

^a: Exakter Test nach Fisher; ^b: Chi-Quadrat-Test

3.8 Rezidive

3.8.1 Geschlecht

Im Nachbeobachtungszeitraum vom Jahre 2015-2018 konnten insgesamt 11 Rezidive verzeichnet werden. Unter den Rezidiven waren 9 Männer und 2 Frauen betroffen. Die Rezidivrate lag somit bei 1,5%.

Tabelle 15: Geschlecht vs. Verlaufsbeurteilung

	Rezidiv	Kein Rezidiv	p-Wert
Geschlecht			
männlich	9 (2,1%)	427 (97,9%)	
weiblich	2 (0,7%)	274 (99,3%)	

^a: Chi-Quadrat-Test

3.8.2 Alter

Die beiden Frauen waren zum Zeitpunkt des Rezidivs 76 und 78 Jahre alt und somit die jüngste/älteste Patientin. Der älteste Patient war 87 Jahre und der jüngste 63 Jahre alt.

Tabelle 16: Verteilung der Rezidive nach Altersgruppen

	Rezidiv	Kein Rezidiv	p-Wert
Altersgruppen			
< 70 Jahre	2	151	
70 – 74 Jahre	3	98	
75 – 79 Jahre	4	168	
80 – 84 Jahre	1	135	
>= 85 Jahre	1	149	
Gesamt	11	701	

^a: Exakter Test nach Fisher; ^b: Chi-Quadrat-Test

3.8.3 Lokalisation

Zehn der Elf Rezidive befanden sich im Gesicht und nur ein Rezidiv an der vorderen/seitlichen Brustwand beziehungsweise am Stamm von insgesamt 29 BZK's an dieser Lokalisation.

Im Gesicht war der Großteil der BZKrezidive an Schläfe und Nase mit jeweils 3 Rezidiven, wobei es erstaunlicherweise an der Schläfe von 64 BZK's bei 4,5% zu Rezidiven kam. Die Rezidivquote der BZK's der Nase betrug 1,7%. An der Stirn kam es zu 2 BZKrezidive von 65 und somit bei 3%. Bei den 101 BZK's am behaarten Kopf und 44 BZK's der Ohrmuschel lag je ein BZKrezidiv vor. (Rezidive von 1% und 2,6%)

Tabelle 17: Lokalisationsverteilung der Rezidive

Lokalisation	Häufigkeit		p-Wert
	Rezidiv	Kein Rezidiv	
Oberlippe	0	3	
Unterlippe	0	3	
Untertlid	0	8	
Innerer Augenwinkel	0	16	
Äußerer Augenwinkel	0	4	
Ohrmuschel	1	38	
Äußerer Gehörgang	0	6	
Nase	3	176	
Wange	0	58	

Stirn	2	56
Schläfe	3	64
Kinn	0	6
Kieferwinkel	0	6
Behaarter Kopf	1	101
Nacken	0	5
Hals	0	9
Vordere / seitliche Brustwand	1	29
Bauchhaut	0	3
Rückenhaut	0	28
Leistenbeuge	0	1
Schulter	0	18
Axilla	0	3
Oberarm	0	11
Ellenbogen/ Ellenbeuge	0	3
Unterarm	0	6
Handrücken	0	2
Finger	0	1
Oberschenkel	0	2
Knie und Kniekehle	0	2
Unterschenkel	0	23
Fußrücken	0	1

^a: Chi-Quadrat-Test

3.8.4 Tumordicke und Ulzeration

Die Tumordicke der rezidierten Primärtumoren lagen zwischen 0,1 und 12 mm. Der dünnste Tumor war <1 mm und der dickste 12 mm. Der Mittelwert der Tumordicke lag bei 2,96 mm, Median bei 1,75 mm. Es zeigten sich 6 BZK's zwischen 1,01-2 mm Tumordicke, 3 zwischen 2,01 und 4 mm. Ein BZK war dicker als 4 mm und eines <1 mm. Bei einem BZK wurde die Tumordicke nicht gemessen.

Tabelle 18: Tumordicke der Rezidive

Tumordicke	Häufigkeit		p-Wert
	Rezidiv	Kein Rezidiv	
<=1mm	1 (0,8%)	124	
1,01-2,0 mm	5 (2,6%)	189	

2,01-4,0 mm	3 (1,7%)	172
> 4,0 mm	1 (1,7%)	57

^a: Exakter Test nach Fisher; ^b: Chi-Quadrat-Test

Ulzeration der Tumoren

Unter den RezidivBZK's befand sich nur ein ulzerierter Primärtumor.

Tabelle 19: Ulzeration der Rezidive

	Häufigkeit		p-Wert
	Rezidiv	Kein Rezidiv	
Ulzeration			
ja	1	198	
nein	10	503	

^a: Exakter Test nach Fisher; ^b: Chi-Quadrat-Test

3.8.5 Operationsmethoden

Alle Rezidive wurden mikrographisch kontrolliert exzidiert und zweizeitig gedeckt.

Tabelle 20: Art der Exzision

	Häufigkeit		p-Wert
	Rezidiv	Kein Rezidiv	
Art der Exzision			
Shave	0	31	
Spindel	0	167	
Mikrographische Chirurgie	11	500	

^a: Exakter Test nach Fisher; ^b: Chi-Quadrat-Test

OP-Technik

Die Defektdeckung der rezidierten Primärtumoren erfolgte auf verschiedene Arten. Die häufigste Deckungsmethode, bei der das BZK rezidierte, war die Vollhauttransplantation mit insgesamt 4 Rezidiven. Beim Defektverschluss mittels lokaler Lappenplastik kam es im Verlauf zu 3 Rezidiven. Beim Verschluss mittels Dehnungsplastik und Spalthauttransplantation konnten jeweils 2 Rezidive verzeichnet werden.

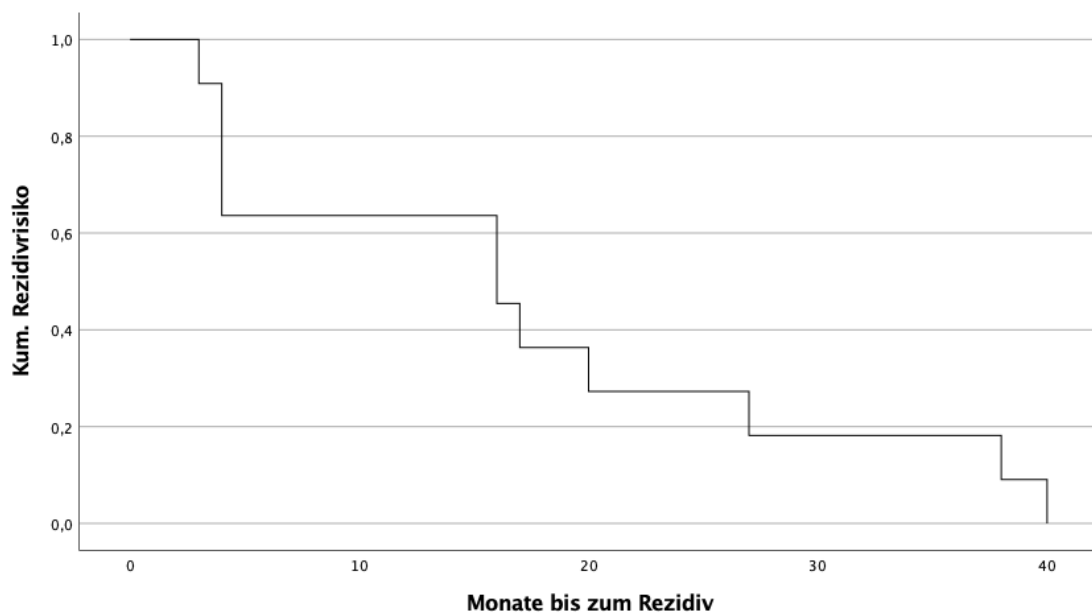
Tabelle 21: OP-Technik vs. Rezidiv

OP-Technik	Häufigkeit		p-Wert
	Rezidiv	Kein Rezidiv	
Dehnungsplastik	2	232	
Lappenplastik	3	157	
Spalthaut TX	2	85	
Vollhaut TX	4	120	
Sekundäre Wundheilung	0	100	
Destruktive Technik	0	3	
Sonstige (Inoperabel)	0	4	

^a: Exakter Test nach Fisher; ^b: Chi-Quadrat-Test

3.8.6 Zeit bis zum Rezidiv

Das schnellste Rezidiv entwickelte sich nach 3 Monaten, das späteste Rezidiv nach 40 Monaten. Drei Rezidive (27,3%) entwickelten sich nach 4 Monaten und zwei Rezidive (18,2%) nach 16 Monaten. Die restlichen Rezidive entwickelten sich nach 17, 20, 27 und 38 Monaten. Der Durchschnitt beträgt 17,18 Monate.



Rezidive 11 6 3 2 0

Abbildung 18 Zeit bis zum Rezidiv (Kaplan Meier Überleben)

Histologische Subtypen

Die insgesamt 11 Rezidive, haben ihren größten Anteil bei den nodulären BZK's mit n=3, wobei die nodulären BZK's auch die häufigste histologische Subklasse des gesamten Kollektivs darstellt. Die zweithäufigsten Subklasse sind die basosquamösen Karzinome (n=2) die im Gesamtkollektiv zu einer sehr kleinen Gruppe gehören (n=24). Auch in der histologischen Subklasse der RezidivBZK's, welche im Jahr 2015 schon einmal rezidierten, darauffolgend noch einmal und die Erstdiagnose in den vorherigen Jahren gestellt wurde, haben n=2 Rezidive.

Die fibroepithelialen BZK's weisen n=1 Rezidiv auf. Wenn diese Gruppe mit den basosquamösen zusammengefasst wird, hat dies die gleiche Anzahl der Rezidive der nodulären BZK's, welche aber im Gegensatz zu einer zusammengefasst sehr kleinen Gruppe gehören (n=49). Je ein BZK rezidierte bei den infiltrativen und gemischten BZK's.

Tabelle 22: Histologische Subtypen der Rezidive

	Rezidiv	Kein Rezidiv	p-Wert
Histologischer Subtyp			
Superfiziell	0	77	
Nodulär	3	258	
Infiltrativ	1	213	
Adnexoid/Basosquamös	3	49	
Sonstige	4	104	

^a: Exakter Test nach Fisher; ^b: Chi-Quadrat-Test

4 Diskussion

Ergebnisdiskussion

Ziel der Arbeit bestand darin die klinischen Merkmale der Patienten mit einem BZK an der Stuttgarter Hautklinik darzustellen.

4.1 Alters und Geschlechtsverteilung

Das BZK ist, wie auch schon in der Literatur beschrieben, eine Erkrankung des älteren Patienten. Die Wahrscheinlichkeit an einem BZK zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Dies wurde auch in dieser retrospektiven Arbeit deutlich. Durchschnittlich stellten sich die Patienten mit 76,03 Jahren zur stationären Aufnahme des BZK vor, der Median beträgt 78 Jahre. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Chow et al, bei dem der Altersdurchschnitt 73,1 Jahre beträgt. (Chow et al., 2011) Bei Kasumagic-Halilovic et al 2019 wurde ein jüngerer Altersdurchschnitt von 66,4 Jahren und bei Callens et al 2016 der Altersmedian der Patientin mit einem BZK mit 68,35 Jahre dokumentiert. (Callens et al., 2016, Kasumagic-Halilovic et al., 2019) Bei den Arbeiten wurde nicht zwischen ambulanten und stationären Patienten unterschieden und somit wahrscheinlich ein etwas niedrigerer Altersdurchschnitt erfasst. Auch bei Ciałżyńska et al. gab es einen niedrigeren Altersdurchschnitt. In diesem Kollektiv wurden deutlich jüngere Patienten beobachtet, welche allerdings einfacherer Tumoren präsentierten und somit ambulant behandelt werden konnten. Vor allem zeigten sich bei den jüngeren Patienten die BZK's häufig am Stamm. (Ciałżyńska et al., 2018) Der Grund für unseren höheren Altersdurchschnitt ist, dass die älteren Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten und den begleitenden Medikamenten mit höherem Blutungsrisiko, stationär in spezialisierten Zentren operiert werden.

Von den insgesamt 712 Patienten waren 436 Männer und 276 Frauen, welches ein Verhältnis von 1,58:1 ergibt. Ein sehr ähnliches Verhältnis zeigt die Arbeit von Abbas und Borman 2012 und begründen dies mit erhöhter Sonnenlichtexposition aufgrund beruflicher Tätigkeit oder auch anderen Freizeitaktivitäten der Männer. (Abbas and Borman, 2012) Allerdings finden sich bei verschiedenen Autoren eine 1:1 Verteilung oder

Arbeiten in denen Frauen öfters betroffen sind als Männer. Vor allem aber im Kopfbereich waren die Männer deutlich öfter vertreten, was mit der Haarlänge oder einer androgenetischen Alopezie zu erklären sein könnte. (Andrade et al., 2012, Kasumagic-Halilovic et al., 2019)

4.2 Tumordicke

In der vorliegenden Dissertation wurden BZK's mit einer Tumordicke zwischen <1 mm und 12 mm exzidiert. Es ergab sich ein Mittelwert von 2,39 mm und Median von 2 mm. In der Arbeit von Abbas und Borman fanden sich deutlich dickere BZK's, wobei diese in einer plastischen Chirurgie erfasst wurden. (Abbas and Borman, 2012) Damit ein epithelialer Hauttumor einem Patienten auffällt muss dieser wahrscheinlich erst eine bestimmte Dicke erreichen, um den Weg zum Arzt zu gehen. Ein Dermatologe erkennt einen Hauttumor wahrscheinlich deutlich früher, wobei ein plastischer Chirurg öfters überdurchschnittlich große Tumoren operiert und die damit verbundene Schwierigkeit die Mimik und Gesichtsscharakteristika aufrecht zu erhalten, besser bewältigen kann.

4.3 Histologische Subtypen

Bei den histologischen Subtypen ist die häufigste Erscheinungsform das noduläre BZK mit 36,7% (n=261) dicht gefolgt vom infiltrativen BZK mit 30,1% (n=214). Zusammen sind dies zwei Drittel der gesamten BZK's. Der dritthäufigste Subtyp ist das superfizielle BZK mit 10,8% (n=77). In der Literatur wird auch von Scrivener et al aber auch vielen anderen Arbeiten die noduläre Form als häufigster Subtyp dokumentiert, wobei hier mit 78,7% eine deutliche Mehrheit beschrieben wird. (Lara et al., 2017, Scrivener et al., 2002, Souza et al., 2011) Die zweithäufigste Form ist das RumpfhautBZK mit 15,1%. Weitere große Studien beschreiben 60-72% aller BZK's als nodulär. (Bastiaens et al., 1998, Betti et al., 1995, Emmett, 1990, Kikuchi et al., 1996, Kopf, 1979, McCormack et al., 1997, Sexton et al., 1990) Die vorliegende Arbeit spiegelt eine typische Klinikverteilung wider. Die nodulären BZK's sind zwar der häufigste Subtyp jedoch haben die infiltrativen BZK's, welche als aggressive Form zählen, einen hohen Anteil. (Reifenberger et al., 2005) Die Exzision des infiltrativen BZK's ist deutlich schwieriger aufgrund der meist unscharfen Abgrenzung, welches eine in sano Exzision

für einen Operateur sehr schwierig macht. Dies hatte auch schon Shirley et al beschrieben, bei dem es bei 50% der morpheaartigen und 12,8% der infiltrativen BZK's zu einer non in sano Exzision kam. (Su et al., 2007) Aufgrund dieser Problematik werden diese histologischen Subtypen öfters in der Klinik unter stationären Bedingungen operiert, da das Patientenmanagement doch sehr schwierig wird.

4.4 Verteilung der Lokalisationen

In der vorliegenden Arbeit befinden sich 81,2% der Tumoren im Gesicht/Kopf/Halsbereich. Von diesen 578 Tumoren befinden sich insgesamt 179 BZK's an der Nase, 102 am behaarten Kopf, je 67 Tumore an Stirn und Schläfe und 58 an der Wange. In der Literatur findet man bei Abbas und Borman, Paradela et al, aber auch zahlreichen anderen Arbeiten wie bei Rubin et al eine Verteilung der BZK's von 80% im Kopf Hals Bereich. (Abbas and Borman, 2012, Paradela et al., 2010, Rubin et al., 2005) Von allen BZK's ist ebenfalls, wie in den erfassten Daten, die Nase am häufigsten betroffen. (Felcht et al., 2010, Rustemeyer et al., 2005) Wobei man hier wieder bedenken sollte, dass BZK's am Stamm wahrscheinlich häufiger ambulant operiert werden und somit in dieser Klinikstatistik nicht berücksichtigt werden. So wurde die auch bei Ciążyńska et al. dokumentiert, welche einige BZK's am Stamm bei jungen Patienten beobachtete. (Ciążyńska et al., 2018) Nichtsdestotrotz bleibt der Kopf Hals Bereich die am häufigsten betroffene Region. Vergleicht man die Tumorlokalisierung der Männer und Frauen fällt auf, dass Männer deutlich häufiger am Stamm betroffen sind. Auch in der Studie von Ferreira et al wurde dies festgestellt und führte dies auf die beruflich bedingte Sonnenexposition zurück. (Ferreira et al., 2013) Bei den Extremitäten allerdings, sind die Frauen fast gleich häufig betroffen. Dies könnte mit dem Kleidungsstil der Frauen zusammenhängen, dass die Extremitäten eher sonnenexponiert sind.

In der männlichen wie auch weiblichen Gruppe ist die am häufigsten betroffene Lokalisation die Nase mit 97 männlichen und 82 weiblichen Patienten, nicht nur in dieser Arbeit, sondern auch in der Literatur. (Demirseren et al., 2014, Felcht et al., 2010, Scrivener et al., 2002, Smeets et al., 2004) An der Schläfe und der Ohrmuschel sind die Männer deutlich häufiger betroffen. Auch hier ist nochmal die androgenetische Alopezie bei Männern und die längeren Haare der Frauen zu erwähnen. Dies wurde auch bei der Studie von Demirseren et al. und AL Qarqaz et al. beobachtet, wobei er dies

aufgrund der Kopfbedeckung der weiblichen Bevölkerung im Jordan zurückführt. (Al-Qarqaz et al., 2018, Demirseren et al., 2014)

4.5 Chirurgie

Die BZK's wurden mit verschiedenen Exzisionstechniken operativ entfernt. Hierbei wurde zwischen Shaving, einzeitiger und zweizeitiger OP unterschieden. Bei 130 (18,3%) Tumoren kam es zu einer R1 Resektion. Ähnliche non in sano Befunde werden ebenfalls bei Nagore et al mit 24 % beschrieben aber auch bei anderen Autoren zwischen 15- 20%. (Gulleth et al., 2010, Kimyai-Asadi et al., 2005, Nagore et al., 2003) Es gibt weitere Arbeiten, bei denen eine R1 Resektion ca. 12% der Fälle entspricht oder sogar um die 6%, wobei dies eher überdurchschnittlich gut ist und teilweise Daten aus gesichtschirurgischen Zentren sind. (Lara et al., 2017, Wilson et al., 2004) Hier ist auch wieder zu berücksichtigen, dass es bei den problematischeren Tumoren, welche unter stationären Bedingungen operiert werden, häufiger zu non in sano Resektionen kommt. Auffällige Lokalisationen für eine R1 Resektion ist der innere und äußere Augenwinkel, die Nase und die Schläfe. Gleiche Beobachtungen wurden vor allem für die Nase und die periokuläre Region auch in der Literatur gemacht und damit begründet, dass es aus kosmetischen Bedenken oft zu wenig Haut entfernt wird. (Lara et al., 2017, Wilson et al., 2004) Ähnliches könnte man für die Augenregion und die Schläfe vermuten, da man aus Vorsicht zurückhaltender operiert, um nicht das Auge oder den Fazialisnerv zu verletzen.

4.6 Präexistente, simultane und subsequeute BZK's

Patienten mit präexistennten BZK's lagen bei ca. 15,2 % sowie BZK's im Follow-up bei 12,9 %. In der Literatur kam es bei Marghoob et al., aber auch Schreiber et al. bei 50% der Patienten zu einem weiteren BZK. (Marghoob et al., 1993, Schreiber et al., 1990) Das Risiko ein weiteres BZK's innerhalb von 3 Jahren zu entwickeln liegt bei 35-77%. (Lear et al., 2007, Robinson, 1987) Die präexistennten und auch subsequeuten BZK's sind im Vergleich weniger. Doch auch hier sind die Daten nur schwierig zu interpretieren, da die Patienten nur bei Problemkarzinomen oder falls eine OP im ambulanten Rahmen schwierig durchzuführen ist, an der Klinik vorstellig werden. Die simultanen

BZK lagen bei 33,7% und deckt sich mit der Literatur, da es innerhalb eines Jahres bei 14,6 -37% zu einem weiteren subsequenten BZK kommt und diese bei einer sehr zeitverzögerten Vorstellung simultan vorliegen. (Lear et al., 2007, Marghoob et al., 1993, Robinson, 1987)

4.7 Rezidivtumoren

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum konnten insgesamt 11 Rezidive verzeichnet werden. Darunter befanden sich 9 Männer und 2 Frauen. Dies ergab eine Gesamtrezidivrate von 1,5%. In der Literatur finden wir ähnliche Ergebnisse bei Kondo et al. mit einer Rezidivrate bei 2,6 %. (Kondo et al., 2019) In der Arbeit von Rowe et al werden Rezidivraten in einem Beobachtungszeitraum <5 Jahre bei einem chirurgischen Verfahren mit bis zu 2,8 % beschrieben und im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren ca. 10%. (Rowe et al., 1989) In der vorliegenden Arbeit entwickeln sich die Rezidive zwischen 3-40 Monaten. Der Durchschnitt beträgt 17,8 Monate. Bei Kuiper et al beträgt der Median der Rezidive 25,6 Monate, wobei in dieser Arbeit ein längerer Nachbeobachtungszeitraum gewählt wurde. (Kuiper et al., 2018) Bei Kondo et al ist der Durchschnitt bei 12,3 Monate. (Kondo et al., 2019) In unserem Kollektiv ist die wahre Rezidivrate wahrscheinlich höher, da sich viele Patienten zunächst bei ihrem niedergelassenen Hautarzt vorstellen und dort eine Behandlung erfolgt, bevor sie in die Klinik überwiesen werden oder unser Nachbeobachtungszeitraum nur 3 Jahre beträgt. Die Stuttgarter Hautklinik hat ein sehr großes Einzugsgebiet. Es ist prinzipiell auch möglich, dass Patienten mit einem Rezidiv in eine andere Hautklinik überwiesen werden oder sogar in eine andere chirurgische Klinik. Zudem ist gerade bei den älteren Patienten, die aufgrund Ihrer Komorbiditäten oder sehr hohem Alter versterben eine Wiedervorstellung nicht möglich.

Kuiper et al beobachtete, dass die meisten Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre beobachtet wurden. (Kuiper et al., 2018) Zu diesem Entschluss kam auch schon Silverman et al und stellt die Problematik dar, dass viele Autoren verschiedene Nachbeobachtungszeiträume benutzen und diese nicht vergleichbar sind. (Silverman et al., 1991) Ein Nachbeobachtungszeitraum von nur 2 Jahren zeigt seiner Meinung nach eine falsche

Rezidivrate und empfiehlt einen Zeitraum von 5 Jahren. Rowe et al. beobachtet umso höhere Rezidivraten desto länger der Beobachtungszeitraum ist. (Rowe et al., 1989)

Bei der Lokalisation der Rezidivtumoren befinden sich je 3 an der Nase und an der Schläfe, 2 an der Stirn und je einer am behaarten Kopf sowie der Ohrmuschel. Der einzige Rezidivtumor außerhalb des Gesichtes wurde an der vorderen/seitlichen Brustwand dokumentiert. Die meisten Rezidive treten im Gesicht und Kopfbereich auf. Dies deckt sich auch mit der Literatur. (Bøgelund et al., 2007, Kuiper et al., 2018) Die meisten Rezidive sind an der Nase und Schläfe. In der Arbeit von Ocanha et al. kam es an der Nase zu den meisten Rezidiven und erklärt dies mit der erhöhten Schwierigkeit einen adäquaten Sicherheitsabstand der Tumoren an der Nase, aufgrund der Anatomie, zu erzielen. (Ocanha et al., 2011) Auch bei Kondo et al. war die Nase am häufigsten betroffen. Ähnlich wie bei den R1-Resektionen waren Schläfe und Nase am häufigsten betroffen. (Kondo et al., 2019) Bei Kuipers et al waren ebenfalls Nase und Schläfe am meisten betroffen aber auch ganz besonders die Periorbitalregion. (Kuiper et al., 2018) Diese problematischen OP-Gebiete, welche auch häufiger zu einer non in sano Resektion neigen, haben auch eine höhere Rezidivquote. Dies vermutete auch Pieh et al. in seiner Arbeit. (Pieh et al., 1999)

Bei allen Rezidiven wurde zuvor ein zweizeitiges OP-Verfahren durchgeführt. Die verschiedenen Defektverschlussmethoden zeigten eine gleichmäßige Verteilung der Rezidive sowie bei den Lappen/Dehnungsplastiken als auch bei den Hauttransplantationen. Auch Kondo et al. konnte keinen Zusammenhang zwischen den verschiedenen rekonstruktiven Verfahren und der Rezidiven beobachten. (Kondo et al., 2019)

Unter den Rezidivtumoren befanden sich vor allem aggressive Subtypen der BZK's und auch Tumoren, die bereits zum zweiten Mal rezidierten. Kuipers et al aber auch Smeets et al. kamen zu der Schlussfolgerung, dass unter anderem ein aggressiver histologischer Subtyp aber auch bereits bekannte Rezidivtumoren ein Risikofaktor für Rezidive ist. (Kuiper et al., 2018, Smeets et al., 2004)

Ein Zusammenhang zwischen der Tumordicke und der Rezidivhäufigkeit konnte nicht festgestellt werden, da die meisten Rezidive von Tumoren zwischen 1-2 mm Dicke abstammen. Kornevs et al. vermutet einen Zusammenhang zwischen Tumordicke und Rezidiv da er ab einer Tumorgöße von 1 cm mehr Rezidive beobachtet. (Kornevs et al., 2020) Hingegen sieht Demirseren keinen Zusammenhang zwischen Tumorgöße, Alter, Geschlecht und den Rezidiven. (Demirseren et al., 2014)

5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es die Charakteristika der Patienten mit einem BZK an der Stuttgarter Hautklinik im Jahr 2015 mit einem 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraum darzustellen. In der retrospektiven Dissertation wurden 712 Patienten erfasst und die verschiedenen Merkmale wie z.B. Alter, Geschlecht, Lokalisation, Operationstechnik und Rezidive dokumentiert und analysiert.

Da das BZK der häufigste Krebs des Menschen ist, kann man in der Literatur zahlreiche Arbeiten finde, jedoch wird es aufgrund seiner Semimalignität wahrscheinlich sehr oft vernachlässigt.

In der Auswertung zeigte sich, dass das BZK eine Erkrankung des hohen Alters ist. Das mittlere Alter beträgt 76,03 Jahre. Insgesamt sind mehr Männer mit 61,2% des Gesamtkollektivs betroffen, allerdings ist die Verteilung in der Literatur unterschiedlich. Der häufigste histologische Subtyp war, wie zu erwarten, das noduläre BZK mit 36,7%, am zweithäufigsten das infiltrative BZK mit 30,1%, welches für eine Klinikverteilung spricht. Der Mittelwert der Tumordicke beträgt 2,39 mm und ca. 30% der Tumoren sind ulzeriert. Dies zeigt eigentlich, dass auch sehr viele dünne BZK's in der Klinik operiert werden. Ca. 80% der BZK's befanden sich im Gesicht, wobei wahrscheinlich im ambulanten Bereich mehr BZK's am Stamm und Extremitäten operiert werden. Das häufige Auftreten eines BZK an der Nase ließ sich auch in dieser Arbeit widerspiegeln. Unter den verschiedenen Exzisionsmethoden kam es bei 18,3% zu einer non-in-sano Resektion. Aus der Analyse geht hervor, dass es vor allem bei komplizierten Zonen zu einer R1 Resektion kam. Bei 209 Patienten wurde bereits ambulant eine operative Behandlung durchgeführt und aufgrund der vermutlich schwierigen Exzision in die Klinik verwiesen. In Zusammenschau mit vergleichbaren Zentren kam es zu ähnlich häufigen R0-Resektionen, wobei spezialisierte gesichtschirurgische Zentren noch häufiger in-sano exzidierten. Ca. 15% der Patienten hatten schon einmal ein BZK in der Vorgeschichte und ca. 13 % hatten erneut ein BZK im Follow-up, wobei die Patienten in der Regel in der Praxis nachgesorgt werden. Die Nachsorge ist wichtig, denn 33% der Patienten hatten bei Aufnahme mindestens ein weiteres BZK, welches sich ebenfalls mit der Literatur deckt, dass 14-37% ein weiteres BZK innerhalb eines Jahres entwickeln. Die Rezidivrate der BZK's ist relativ gering und lässt sich auch in dieser Arbeit mit 1,5% bestätigen. Die Rezidive traten durchschnittlich nach 17,8 Monaten auf. Einige Autoren

schlagen vor, den Nachbeobachtungszeitraum auf mindestens 10 Jahre zu verlängern, um das Rezidivverhalten besser einschätzen zu können. Es ist schwierig anhand unserer Daten die Rezidivrate zu interpretieren, da die Patienten primär bei einem niedergelassenen Dermatologen angebunden sind und nur bei Problemen vorstellig werden. Eine Abhängigkeit der Rezidive von Tumordicke, Ulzeration oder Exzisionstechnik konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den Rezidiven handelte es sich um aggressivere Subtypen, welche auch in der Literatur häufiger rezidivieren. Von den 10 Rezidiven traten 9 am Gesicht, jeweils 3 an der Nase und Schläfe auf, und nur eines am Stamm. Rezidive wurden an diesen Lokalisationen häufig beschrieben.

6 Literaturverzeichnis

- Abbas OL, Borman H. Basal cell carcinoma: a single-center experience. *ISRN Dermatol* 2012;2012:246542.
- Abramson AK, Krasny MJ, Goldman GD. Tangential shave removal of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2013;39(3 Pt 1):387-92.
- Al-Qarqaz F, Marji M, Bodoor K, Almomani R, Al Gargaz W, Alshiyab D, et al. Clinical and Demographic Features of Basal Cell Carcinoma in North Jordan. *J Skin Cancer* 2018;2018:2624054.
- Andrade P, Brites MM, Vieira R, Mariano A, Reis JP, Tellechea O, et al. Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a Department of Dermatology: a 5 year review. *An Bras Dermatol* 2012;87(2):212-9.
- Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):647-54.
- Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017;86:334-48.
- 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(6):880-4.
- Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 1995;34(3):174-6.
- Bøgelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87(4):330-4.
- Breuninger H, Konz B, Burg Gn. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. *Dtsch Arztebl International* 2007;104(7):427-.
- Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Schwippen V, Werner J, Garbe C. [Brief guidelines: Basal cell carcinoma of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(5):441-3.
- Bullock JD, Beard C, Sullivan JH. Cryotherapy of basal cell carcinoma in oculoplastic surgery. *Am J Ophthalmol* 1976;82(6):841-7.
- Callens J, Van Eycken L, Henau K, Garmyn M. Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(11):1912-8.
- Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019a;80(2):303-17.
- Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2019b;80(2):321-39.
- Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo TC. Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: a review. *Br J Dermatol* 2014;171(5):968-73.

- Chow VL, Chan JY, Chan RC, Chung JH, Wei WI. Basal cell carcinoma of the head and neck region in ethnic chinese. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:890908.
- Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *Jama* 2005;294(6):681-90.
- Ciążyńska M, Narbutt J, Woźniacka A, Lesiak A. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35(1):47-52.
- Demirseren DD, Ceran C, Aksam B, Demirseren ME, Metin A. Basal cell carcinoma of the head and neck region: a retrospective analysis of completely excised 331 cases. *J Skin Cancer* 2014;2014:858636.
- Dissemond J, Grabbe S. [Basal cell carcinoma -- An overview]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(42):2255-60.
- Dissemond J, Grabbe S. [Non-surgical therapy of basal cell carcinoma of the head-neck region]. *Laryngorhinootologie* 2006;85(2):133-41; quiz 42-3.
- Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018;169(7):456-66.
- Emmett AJ. Surgical analysis and biological behaviour of 2277 basal cell carcinomas. *Aust N Z J Surg* 1990;60(11):855-63.
- Fargnoli MC, Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol* 2015;11(22):2991-6.
- Felcht M, Faulhaber J, Linder AS, Goerdts S, Koenen W. Impact of the surgeon's experience on the postoperative outcome--a retrospective analysis of non-melanoma skin cancers of the head and neck region. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(3):167-73.
- Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, Altini M, Lemmer J. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head Face Med* 2016;12:11.
- Ferreira FR, Pevide Bda C, Rodrigues RF, Nascimento LF, Lira ML. Differences in age and topographic distribution of the different histological subtypes of basal cell carcinoma, Taubaté (SP), Brazil. *An Bras Dermatol* 2013;88(5):726-30.
- Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, Rodríguez-Villalba S, Skowronek J, Tagliaferri L, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol* 2018;126(3):377-85.
- Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(4):1222-31.
- Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog Pathway Inhibition for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Target Oncol* 2019;14(3):253-67.
- Kasumagic-Halilovic E, Hasic M, Ovcina-Kurtovic N. A Clinical Study of Basal Cell Carcinoma. *Med Arch* 2019;73(6):394-8.
- Kikuchi A, Shimizu H, Nishikawa T. Clinical histopathological characteristics of basal cell carcinoma in Japanese patients. *Arch Dermatol* 1996;132(3):320-4.

- Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(1):13-24.
- Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3):540-59.
- Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):464-8.
- Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29(6):566-71.
- Kondo RN, Gon ADS, Pontello Junior R. Recurrence rate of basal cell carcinoma in patients submitted to skin flaps or grafts. *An Bras Dermatol* 2019;94(4):442-5.
- Kopf AW. Computer analysis of 3531 basal-cell carcinomas of the skin. *J Dermatol* 1979;6(5):267-81.
- Kornevs E, Apse IA, Safronovs TJ, Krastina A, Papatde A, Lauskis G, et al. Basal Cell Carcinoma. Analysis of 395 cases localized in the neck, ear and nose region. *Stomatologija* 2020;21(1):9-16.
- Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, Lindelöf B, Edgren G, Smedby KE. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. *Br J Dermatol* 2016;174(1):95-103.
- Kuiper EM, van den Berge BA, Spoo JR, Kuiper J, Terra JB. Low recurrence rate of head and neck basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery: A retrospective study of 1021 cases. *Clin Otolaryngol* 2018;43(5):1321-7.
- Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother* 2018;106:1098-107.
- Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, Dummer R, Basset-Seguin N, Fife K, et al. Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. *Oncologist* 2016;21(10):1218-29.
- Lara F, Santamaría JR, Garbers LE. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol* 2017;92(1):58-62.
- Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J Cutan Med Surg* 2007;11(1):19-30.
- Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(4):199-209.
- Lehmann P. [Side effects of topical photodynamic therapy]. *Hautarzt* 2007;58(7):597-603.
- Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol* 2020;1268:123-39.
- Liersch J, Schaller J. [Basal cell carcinoma and rare form variants]. *Pathologe* 2014;35(5):433-42.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1069-80.

- Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2017;25(3):283-9.
- Lubeek SF, Arnold WP. A retrospective study on the effectiveness of curettage and electrodesiccation for clinically suspected primary nodular basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;175(5):1097-8.
- Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P, et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(1):22-8.
- Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015;88(2):167-79.
- 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(5):593-6.
- McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50(4):774-83.
- Meiss F, Andrlová H, Zeiser R. Vismodegib. *Recent Results Cancer Res* 2018;211:125-39.
- Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154(3):498-504.
- Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(2):167-70.
- Ocanha JP, Dias JT, Miot HA, Stolf HO, Marques ME, Abbade LP. Relapses and recurrences of basal cell face carcinomas. *An Bras Dermatol* 2011;86(2):386-8.
- Paradela S, Pita-Fernández S, Peña C, Fernández-Jorge B, García-Silva J, Mazaira M, et al. Complications of ambulatory major dermatological surgery in patients older than 85 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(10):1207-13.
- Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017;18(11).
- Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* 2019;118:10-34.
- Peris K, Tambone S, Kostaki D, Varrassi E, Fargnoli MC. Treatments of advanced basal cell carcinoma: a review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151(1):77-86.
- Petres J, Lohrisch I. *Das Basaliom: Klinik und Therapie*: Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- Pieh S, Kuchar A, Novak P, Kunstfeld R, Nagel G, Steinkogler FJ. Long-term results after surgical basal cell carcinoma excision in the eyelid region. *Br J Ophthalmol* 1999;83(1):85-8.

- Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer* 2015;39(4):198-205.
- Prince GT, Cameron MC, Fathi R, Alkousakis T. Topical 5-fluorouracil in dermatologic disease. *Int J Dermatol* 2018;57(10):1259-64.
- Reifenberger J, Wolter M, Knobbe CB, Köhler B, Schönicke A, Scharwächter C, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005;152(1):43-51.
- Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol* 2009;129(2):323-8.
- Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987;60(1):118-20.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(3):315-28.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(21):2262-9.
- Rustemeyer J, Thieme V, Günther L, Bremerich A. [Experiences with surgical management of facial basal cell carcinoma and procedures for plastic reconstruction]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9(4):220-4.
- Schmitz L, Dirschka T. [Therapy of basal cell carcinoma]. *Hautarzt* 2016;67(6):483-99.
- Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, Davidson J. The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6 Pt 1):1114-8.
- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;147(1):41-7.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171-9.
- 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(6 Pt 1):1118-26.
- Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17(9):713-8.
- Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004;151(1):141-7.
- Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF, Schmitt JV, Shibue JR, Tarlé 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(2):272-7.

- Stern RS. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. *Arch Dermatol* 2010;146(3):279-82.
- Su SY, Giorlando F, Ek EW, Dieu T. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective trial. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(5):1240-8.
- Tanese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20(2):13.
- Tang S, Thompson S, Smee R. Metastatic basal cell carcinoma: case series and review of the literature. *Australas J Dermatol* 2017;58(2):e40-e3.
- van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50(17):3011-20.
- Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH, Jr. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1(+/-) mice. *Cancer Cell* 2011;19(1):114-24.
- Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, Macpherson D, Grant J, Pratt CA, et al. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42(4):311-4.
- Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(6):1089-100.e17.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mit angegebenen Quellen, verwendet zu haben. Alle inhaltlich oder wörtlich übernommenen Stellen wurden als solche von mir gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis angegeben.

Die Selektion der Patienten habe ich eigenständig durchgeführt in enger Rücksprache mit meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Claus Garbe, Sektionsleiter der Dermatologischen Onkologie. Bei den Betreuungsgesprächen erläuterte mir Herr Prof. Claus Garbe wichtige medizinische Sachverhalte, die mein Verständnis für das Thema der Dissertation förderten.

Bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten war mir Herr Prof. Dr. Claus Garbe und Frau Ulrike Keim, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie, bei auftretenden Schwierigkeiten behilflich. Außerdem nahm ich an einem mehrtägigen Kurs des Statistikprogramms SPSS der Universität Tübingen teil.

Stuttgart den 14.02.2021

Dennis Jonderko

8 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Garbe für die nette, geduldige und vor allem immer hilfsbereite Betreuung. Sie hatten auf all meine Anfragen immer schnelle und konstruktive Kritik sowie Ideen und haben sich immer sehr viel Zeit für mich genommen.

Ich spreche Ihnen meinen herzlichen Dank aus, dass Sie mir diese Arbeit ermöglicht haben!

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr. von den Driesch und dem Klinikum Stuttgart für die Einverständnis zur Erstellung der vorliegenden Dissertation.

Zudem danke ich meinen Eltern, die mich schon mein ganzes Leben unterstützen und mir alles ermöglichen. Ohne euch wäre dies alles niemals möglich gewesen.

9 Anhang



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77681

Telefax: +49 7071 29-5985

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Herrn
Prof. Dr. med. Claus Garbe
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. med. Martin Röcken

041/2021B02

unser Projekt-Nummer

07.01.2020 und 19.01.2020

eingegangen am

20. Januar 2021

Datum

**Klinik und Therapie des Basalzellkarzinoms im Jahre 2015 an der Stuttgarter Hautklinik.
Retrospektive Studie. Email vom 19.01.2021, Prüfplan vom 18.01.2021**

Sehr geehrter Herr Professor Garbe,

die Unterlagen zu der von Ihnen geplanten retrospektiven Datenauswertung haben der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegen.
Danach bestehen gegen die Durchführung dieser Studie seitens der Kommission keine Bedenken, da die Voraussetzungen von § 27 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) in Verbindung mit Art. 5, 6, 9, 89 der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) erfüllt sind.

Für die Durchführung Ihres Studienvorhabens wünschen wir viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALLGEMEINE HINWEISE:

Vorsitz der Ethik-Kommission

Professor Dr. med. Karl Jaschonek	(Vorsitzender)	Innere Medizin
Professor Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing	(1. stellv. Vorsitzender)	Medizinische Ethik
Professor Dr. med. Dieter Luft	(2. stellv. Vorsitzender)	Innere Medizin

Mitglieder der Ethik-Kommission

Professor Dr. med. Berthold Drexler	Anästhesiologie
Professor Dr. med. Jürgen Honegger	Neurochirurgie
Professor Dr. med. dent. Bernd Koos	Zahnmedizin
Professor Dr. phil. Dipl. Psych. Stefan Klingberg	Psychologie, Psychotherapie

Universitätsklinikum Tübingen
Ansitz des öffentlichen Rechts
StB Tübingen
Geisweg 3 • 72076 Tübingen
Tel: 0707 126-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 95156/09402
USt-ID: DE 146 886 674

Aufsichtsrat
Ulrich Steinbech (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Bernd Pichler
Klaus Fischer

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 800 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 8005 0181 7477 5037 93
BIC: (SWIFT-Code): SOLADEST800
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 841 500 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 79 8415 0020 0030 0141 44
BIC: (SWIFT-Code): SOLADES11UB

Professor Dr. med. Holger Lerche
Professor Dr. rer.nat. Peter Martus
Professor Dr. med. Klaus Mörike
Professor Dr. med. Christian F. Poets
Ulrike Röllecke
Professor Dr. iur. Dr. h. c. Georg Sandberger

Neurologie
Biometrie
Klinische Pharmakologie
Pädiatrie
Laie
Jurist

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen verfährt entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen. Die Ethik-Kommission ist gemäß § 41a Arzneimittelgesetz, Geschäftszeichen 2017-385-15954, gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97 und gemäß § 36 Absatz 1 StriSchG beim BFS registriert.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass der Prüfplan mit den erforderlichen Unterlagen insbesondere nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten beraten wurde. Die berufsethische und berufsrechtliche Beratung gemäß §15 Abs.1 Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig. Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen würden. Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens beim Projektleiter und allen an der Studie teilnehmenden Ärzten liegt. Nach Abschluss der Studie bittet die Kommission um einen abschließenden Bericht.