

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
– Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French –

Einflussfaktoren auf die notwendigen Exzisionen bis zur R0-Resektion bei der
mikroskopisch kontrollierten Chirurgie nach der Münchener Methode

Dissertation

zum

Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Adriana Otto

aus
Frankfurt am Main

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Kunte
Mitberichterstatter: PD Dr. Daniela Hartmann
Prof. Dr. Joachim-Christian Gabka

Dekan: Prof. Dr. dent. med. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2019

Inhaltsangabe

1 Das Basalzellkarzinom	1
1.1 Fragestellung	1
1.2 Definition	1
1.3 Epidemiologie	1
1.4 Ätiopathogenese	2
1.4.1 UV-Strahlung	2
1.4.2 Immunsuppression	3
1.4.3 Ionisierende Strahlung	4
1.4.4 Chemische Kanzerogene	5
1.4.5 Syndrome assoziiert mit Basalzellkarzinomen	5
1.4.5.1 Goltz-Gorlin-Syndrom	5
1.4.5.2 Xeroderma pigmentosum	6
1.4.5.3 Weitere Syndrome	6
1.5 Histologie	6
1.6 Klinik	7
1.7 Histologische Subtypen	8
1.7.1 Solides Basalzellkarzinom	8
1.7.2 Sklerodermiformes Basalzellkarzinom	8
1.7.3 Oberflächlich-multizentrisches Basalzellkarzinom	9
1.7.4 Pigmentiertes Basalzellkarzinom	10
1.7.5 Andere Subtypen	10
1.8 Diagnostik	11
1.9 Therapie	12
1.9.1 Chirurgisch	12
1.9.1.1 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie – die Grundlagen	13
1.9.1.1.1 Mohs-Chirurgie	14
1.9.1.1.2 Die Münchner Methode	15
1.9.1.1.3 3D-Histologie	16
1.9.1.1.4 Nicht lückenlose Darstellung der Schnitttränder	19
1.9.1.2 Exzision und Routinehistologie	20
1.9.1.3 Tangentiale Exision/ Kürettage	20

1.9.2 Nicht chirurgische Therapie.....	20
1.9.2.1 Strahlentherapie	20
1.9.2.2 Kryotherapie	22
1.9.2.3 Laserverfahren	23
1.9.2.4 Topisch medikamentöse Therapien	24
1.9.2.4.1 5-Fluorouracil	24
1.9.2.4.2 Imiquimod.....	25
1.9.2.4.3 Diclofenac	26
1.9.2.4.4 Photodynamische Therapie.....	26
1.9.2.5 Systemisch medikamentöse Therapie.....	27
2 Material und Methoden.....	29
2.1 Patienten.....	29
2.2 Ausschlusskriterien	29
2.3 Erfasste Daten	31
2.3.1 Erfahrungheit des Operateurs.....	31
2.3.2 Lokalisation des Basalzellkarzinoms.....	32
2.3.3 Histologische Subtypen	33
2.3.4 Größe des Erstexzidates.....	34
2.3.5 Anzahl der notwendigen Eingriffe bis zur vollständigen Exzision eines Basalzellkarzinoms	34
2.3.6 Ambulante oder stationäre Behandlung.....	34
2.4 Gefrierschnitttechnik bei der Münchner Methode.....	35
2.5 Statistische Auswertung.....	35
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Deskriptive Analyse.....	36
3.2 Zusammenhang Erfahrungheit des Operateurs und Anzahl der notwendigen Exzisionen.....	39
3.3 Geschlecht und Anzahl der notwendigen Exzisionen.....	41
3.4 Alter der Patienten und Anzahl der notwendigen Exzisionen	42
3.5 Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der Anzahl der notwendigen Exzisionen.....	43
3.5.1 Nach Regionen.....	43
3.5.2 Nach links/ rechts/ mittig.....	44

3.5.3 Zusammenhang der Tumorverteilung nach Lokalisation und links/ rechts/ mittig	45
3.5.4 Zusammenhang der notwendigen Exzisionen nach Region und links/ rechts/ mittig	46
3.6 Zusammenhang zwischen Histologie und Schnitzzahl	47
3.7 Abhängigkeit der notwendigen Exzisionen von der Tumorgröße	49
3.8 Binäre Untersuchung der Anzahl der notwendigen Exzisionen	50
3.9 Multivariate Analysen.....	55
4 Diskussion.....	60
4.1 Auswertung des Patientenguts	60
4.2 Benötigte Exzisionen	61
4.3 Erfahrungheit des Operateurs.....	64
4.4 Histologie.....	65
4.5 Lokalisation.....	66
4.6 Größe.....	67
5 Zusammenfassung	69
6 Literaturverzeichnis	71
7 Anhänge	86
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	86
7.2 Tabellenverzeichnis	88
7.3 Abbildungsverzeichnis.....	90

1 Das Basalzellkarzinom

1.1 Fragestellung

Die steigende Inzidenz von Basalzellkarzinomen stellt eine Herausforderung sowohl für das Gesundheitssystem als auch für betroffene Patienten dar. Besonders Tumoren im Kopfbereich sind mit aufwendigen, unangenehmen und nicht zuletzt auch teuren Operationen verbunden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Einflussfaktoren auf die notwendigen Exzisionen bis zur R0-Resektion bei der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie nach der Münchener Methode, die diesbezüglich noch in keiner vergleichbar großen Studie untersucht wurde. Welche klinische Relevanz ergibt sich aus den Ergebnissen? Gibt es Konstellationen im Gesicht, bei denen die Durchführung der mikroskopisch kontrollierte nicht unbedingt notwendig ist? Bei welchen Tumoren kann der Operateur davon ausgehen, dass mehrere Exzisionen notwendig sind und sollte das Einfluss auf die Einschätzung der klinischen Tumorgrenzen haben? Sind bei weniger erfahrenen Operateuren mehr Eingriffe notwendig bis zur R0-Resektion?

1.2 Definition

In der Literatur erstmals 1900 durch Krompecher beschrieben ist das Basalzellkarzinom (BZK) heute der häufigste infiltrierend wachsende Tumor beim Menschen. Er geht von den basalen Zellen der Epidermis und den undifferenzierten Stammzellen der Haarfollikel aus, weshalb das Basalzellkarzinom ausschließlich auf der behaarten Haut vorkommt.

Da Basalzellkarzinome nur sehr selten metastasieren, jedoch lokal langsam infiltrativ und destruierend wachsen, werden sie als semimaligne bezeichnet.

1.3 Epidemiologie

Mit weltweit über zwei Millionen Neuerkrankungen im Jahr ist das Basalzellkarzinom die häufigste Krebsart bei hellhäutigen Menschen.

Lomas et al. diskutierten in einer international durchgeführten Metaanalyse von insgesamt 75 Studien die regionalen Unterschiede in 38 Ländern in der jährlichen Inzidenzrate des Basalzellkarzinoms im Zeitraum von 1955 bis 2007. Die meisten Daten kamen aus

Australien, wo der Tumor mit über 1.000/100.000 Personenjahren am häufigsten auftritt. Die erhältlichen Daten zeigten die niedrigste Rate in Afrika mit <1/100.000 Personenjahren. In England zeigte sich mit 76,21/100.000 eine durchschnittliche Inzidenz, jedoch mit 6/100.000 Personen pro Jahr die höchste Steigerung. In Europa ergab sich in der Schweiz und in Italien die höchste Inzidenz. In Deutschland zeigte sich eine ebenfalls stetig steigende Inzidenzrate von 70-80 Basalzellkarzinomen/100.000 Einwohner [1]

Genaue Zahlen sind aufgrund der Form der Datenerfassung nicht vorhanden. Auch wenn es in Deutschland inzwischen ein flächendeckendes Krebsregister gibt, werden nicht-melanozytäre Hautkrebsformen nicht durchgehend erfasst. Die Behandlung der meist nicht lebensbedrohlichen Tumorarten erfolgt oft ambulant. Da alle bisherigen Versuche, niedergelassene Dermatologen in die Erfassung miteinzubinden, nur teilweise Erfolg gezeigt haben, ist bei den Basalzellkarzinomen weiterhin nur eine Schätzung möglich. 2010 lag die Anzahl an Neuerkrankungen deutschlandweit bei 151.600 bei einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren [2].

Die tatsächliche Inzidenz dürfte weitaus höher liegen. Oft wird bei einem Patienten auch nur das Auftreten des ersten Basalzellkarzinoms dokumentiert und weitere Fälle nicht erfasst. In den letzten Jahren zeigt sich auch eine steigende Inzidenz bei jüngeren Frauen, was in Zukunft mit dem Altern dieser Gruppe bei einer geschätzten Latenzzeit von 20 Jahren zu einer weiteren Explosion der Fallzahlen führen könnte [3].

1.4 Ätiopathogenese

1.4.1 UV-Strahlung

Lange Zeit wurde angenommen, dass die chronische (kumulative) Sonnenexposition bei den nichtmelanozytären Tumoren der wichtigste Manifestationsfaktor sei, wobei speziell der UVB-Anteil der UV-Strahlung Mutationen in der DNA verursachen kann. Durch die Bildung von Cyclobutan-Pyrimidinen und Pyrimidin-Pyrimidon (6-4)-Photoprodukten kommt es zu Transitionsmutationen. UVA wirkt auch kanzerogen, allerdings erst in höheren Dosen und über indirekte Schäden an der DNA.

Entgegen dieser früheren Annahmen scheint das Basalzellkarzinom - ähnlich wie das maligne Melanom – nach starken Sonnenbränden und chronischer Sonnenexposition in der Kindheit und bei sehr hellhäutigen Menschen aufzutreten [4]. Hauttypen, die unter Sonnenexposition generell wenig bräunen, haben für Basalzellkarzinome und

Plattenepithelkarzinome (SZK) der Haut das größte Risiko [5]. Vor allem die intermittierende Exposition in der Freizeit spielt eine große Rolle. Nach einer Gesamtexposition von 8000 bis 10000 Sonnenstunden erreicht das Risiko für Basalzellkarzinome ein Plateau und sinkt bei noch höherer kumulativer Exposition sogar ab [6, 7]. Auch auf molekularer Ebene zeigt sich interessanterweise bei sporadisch auftretenden Basalzellkarzinomen häufig eine nicht UV-bedingte Mutation des PTCH Gens [8]. Die genauen Pathomechanismen sind aber weiterhin nicht geklärt.

Im Gegensatz dazu ist bei der Entstehung von spinözellulären Karzinomen die kumulative Gesamtexposition entscheidend und nicht die akute Schädigung der Haut durch UV-Strahlung [9]. Somit ist das spinözelluläre Karzinom bei Außenarbeitern im Gegensatz zum Basalzellkarzinom deutlich erhöht [7] und nach einem Urteil des Aachener Sozialgerichtes vom 16.03.2012 sind aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome der Haut bei entsprechender beruflicher Exposition als Berufserkrankung anzuerkennen [10].

Auch wenn der Mechanismus noch nicht abschließend geklärt ist, bestätigt sich dies auch durch unterschiedliche Inzidenzraten in verschiedenen Regionen: Weltweit liegt die höchste Erkrankungsrate nach wie vor in Australien; in Europa hat die Schweiz mit der durchschnittlich größten Höhenlage die höchste Inzidenzrate und in Nordamerika zeigt sich eine steigende Inzidenz bei fallenden Breitengraden [1].

So erklären sich auch die Prädilektionsstellen am chronisch-lichtexponierten Kopf- und Halsbereich und hier speziell die sogenannten „Sonnenterrassen“ des Menschen, wie Kopfhaut, Stirn, Ohren, Nase, sowie Unterarme und Handrücken.

In einer Studie zur Primärprävention von Hautkrebs in Australien zeigten sich erst nach 20 Jahren erstmals deutliche Effekte, was auf eine lange Latenzzeit zwischen Exposition und Tumorentstehung hindeutet [11].

Bezüglich der Benutzung von Solarien gibt es keine eindeutige Studienlage. Es zeigt sich wohl ein leicht erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome bei der regelmäßigen Benutzung von Sonnenbetten mit und ohne Sonnenbrände, vor allem bei jungen Frauen [12-14]. Eine Kombination aus natürlicher und künstlicher Sonnenexposition führt bei Frauen unter 40 Jahren zu einem signifikant erhöhten Risiko von Basalzellkarzinomen [15].

1.4.2 Immunsuppression

Eine T-Zellsuppression stellt ebenfalls einen Risikofaktor für epitheliale Karzinome wie das BZK dar. Dafür sprechen neben dem gehäuften Auftreten von epithelialen Tumoren bei

Patienten mit AIDS, non-Hodgkin-Lymphom oder chronisch lymphatischer Leukämie vor allem auch eine erhöhte Inzidenz bei Patienten nach Organtransplantation [16, 17]. Die genauen Pathomechanismen sind noch unklar. Im Vergleich zur Normalbevölkerung nimmt die Inzidenz von Basazellkarzinomen bei Organtransplantierten weniger stark zu als die des spinozellulären Karzinoms [18]. In Skandinavien und Irland zeigt sich sogar ein umgekehrtes Verhältnis mit einer größeren Häufigkeit von spinozellulären Karzinomen [19]. Einige Autoren bezweifeln sogar den Einfluss von Immunsuppression auf nonmelanozytäre Tumore [20]. Allerdings könnten diese Zahlen auch wieder durch die mangelnde Erfassung von mehreren Tumoren bei einem Patienten beeinflusst sein; gerade bei multimorbiden Patienten werden nach dem ersten Hauttumor alle weiteren nicht mehr genau erfasst bzw. gemeldet [21]. Bezüglich der Wahl der postoperativen Immunsuppression lassen sich beim Basalzellkarzinom keine Unterschiede erkennen [17]. Bei chronisch lymphatischer Leukämie, HIV-Infektion und AIDS-Erkrankung zeigt sich diese Umkehr in der Häufigkeit von Basalzellkarzinom und spinozellulärem Karzinom nicht: Das Basalzellkarzinom kommt 8mal häufiger vor als das spinozelluläre Karzinom, zeigt sich allerdings in der Klinik nicht aggressiver als in der Normalbevölkerung, wohingegen, das spinozelluläre Karzinom aggressiver wächst und eine höhere Mortalität aufweist [22, 23].

1.4.3 Ionisierende Strahlung

Verschiedene Studien belegen, dass eine vorangegangene Strahlentherapie, unabhängig von der Grunderkrankung, die eine Bestrahlung notwendig gemacht hat, das Risiko für Basalzellkarzinome erhöht [24]. Besonders nach Radiotherapie bei Acne vulgaris-Patienten zeigt sich ein erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome und spinozelluläre Karzinome. Je jünger die Patienten bei der Behandlung waren, desto stärker steigt das Risiko an [25]. Daher ist die Behandlung von Acne mittels Radiotherapie heute obsolet.

Auch nach der Bestrahlung von malignen Tumoren zeigt sich eine erhöhte Rate an Basalzellkarzinomen, jedoch nicht an spinozellulären Karzinomen. Allerdings scheint die Latenzzeit mit 40 Jahren sehr lang zu sein [25].

Bei Überlebenden von Atombomben in Japan konnte im Gegensatz zu spinozellulären Karzinomen ein erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome nachgewiesen werden, vor allem wenn die Exposition in jüngeren Lebensjahren aufgetreten ist [26, 27].

Diese Beobachtung scheint sich auch bei überlebenden Opfern der Nuklearkatastrophe von Tschernobyl am 26.04.1986 zu bestätigen. Zwei kleinere Studien zeigten ein erhöhtes Auftreten von Basalzellkarzinomen, allerdings nicht von spinözellulären Karzinomen [28, 29]. Große aussagekräftige Studien bezüglich der kutanen Neoplasien gibt es bislang nicht.

1.4.4 Chemische Kanzerogene

Im Gegensatz zum spinözellulären Karzinom konnte für das Basalzellkarzinom bisher nicht eindeutiger Zusammenhang mit einem Nikotinabusus festgestellt werden [30]. Vereinzelt zeigte sich jedoch eine gesteigerte Inzidenz vor allem bei jungen Raucherinnen [12, 15, 31]. In einer großen prospektiven Studie mit 43.794 Personen zeigte sich sogar ein vermindertes Risiko für Basalzellkarzinome bei Rauchern [32]. Allerdings bleibt die Aussagekraft bei fehlender Dosis-Wirkungsbeziehung fraglich.

In den 1990er Jahren fanden mehrere Studien statt, in denen verschiedene Chemikalien wie Pestizide mit Hautkrebs in Verbindung gebracht wurden [33, 34]. Lange Zeit wurde vor allem bei Arsen davon ausgegangen, dass es in seinen verschiedenen Formen das Risiko für Basalzellkarzinome erhöhen würde [35]. Neuere Studien belegen diese These nicht mehr [36]. Allerdings scheint eine Koabhängigkeit von Arsen und UV-Strahlung zu bestehen [36, 37].

1.4.5 Syndrome assoziiert mit Basalzellkarzinomen

1.4.5.1 Goltz-Gorlin-Syndrom

Das Goltz-Gorlin-Syndrom (Synonym: nävoides Basalzellkarzinom-Syndrom, Basalzellnävus-Syndrom, nävoide Basaliome, 5. Phakomatose) ist ein seltenes, autosomal-dominant vererbtes Syndrom, bei dem es bereits nach der Pubertät zum Auftreten von BZKs kommt.

Neben multiplen Basalzellkarzinomen fällt bei den Patienten unter anderem auch eine vergrößerte Nasenwurzel, ein Stirnhöcker und eine Prognathie auf.

Ursächlich ist eine Mutation im PTCH1-Suppressorgen, die eine Heraufregulierung des Hedgehog-Signalweges zur Folge hat, der wiederum die Proliferation und Differenzierung der Stammzellen der äußeren Haarwurzelscheiden kontrolliert. Eine Heraufregulierung resultiert so in multiplen BZKs. Interessanterweise haben 67 % der sporadisch auftretenden Basalzellkarzinome auch eine Mutation im PTCH1-Gen [8].

1.4.5.2 Xeroderma pigmentosum

Bei der autosomal rezessiv vererbten Xeroderma pigmentosa handelt es sich um einen Gendefekt eines Mechanismus zur Erkennung und Reparatur von durch UV-Strahlung verursachten DNA-Schäden. Hierbei ist im Vergleich zur schnellen transitionsgekoppelten Reparatur (TER), die Schäden in transkribierten Genen aufdeckt und behebt, das langsame System der globalen Genomreparatur (GGR) betroffen, bei der das gesamte Genom nach Schäden abgesucht wird. Es werden insgesamt acht Komplementationsgruppen unterschieden, die sich je nach betroffenem Gen in der Ausprägung unterscheiden.

Klinisch zeigen sich bei einigen Unterformen der Erkrankung (XP-A und XP-D) bereits im Kleinkindalter massive Verbrennungen nach minimaler Sonnenexposition. Andere Formen präsentieren sich erst später mit der typischen Poikilodermie mit Hypo- und Hyperpigmentierungen und Teleangiektasien.

Neben den kutanen Symptomen leiden die Patienten oft auch an einer neurologischen Beteiligung. Neben einem 1000-fach erhöhten Risiko an Hautkrebs zeigen sich auch vermehrt Tumoren am ZNS oder an den Augen. Die häufigsten Hautkrebsformen sind das Basalzellkarzinom (vor allem bei den Formen XP-C, E und V) und das spinozelluläre Karzinom. Auch das Risiko an einem malignen Melanom zu erkranken ist erhöht [38].

1.4.5.3 Weitere Syndrome

Neben dem Goltz-Gorlin-Syndrom gibt es noch weitere äußerst seltene Syndrome. Hier seien das X-chromosomal-dominant vererbte Bazex-Dupré-Christol-Syndrom mit Hypotrichose, Hypohidrose, Milien und follikulärer Atrophodermie und das Rombo-Syndrom mit Hypotrichose mit follikulärer Atrophie, Milien und eine durch periphere Vasodilatation verursachte Zyanose erwähnt.

Beim okulokutanen Albinismus scheinen spinozelluläre Karzinome häufiger aufzutreten als Basalzellkarzinome [39].

1.5 Histologie

Basalzellkarzinome gehen aus pluripotenten Epithelzellen hervor. Daher erklärt sich die große Vielzahl an histologischen Subtypen und dass oft verschiedene Unterformen in einem Tumor gefunden werden. Histologisch bestehen sie im Allgemeinen aus epithelialen dunkelkernigen Zellhaufen, bei denen die äußeren Zellreihen palisadenförmig gegen ein

ausgeprägtes bindegewebsartiges Stoma gerichtet sind. Die Ähnlichkeit zu epithelialen Basalzellen mit sehr großen und dichten Zellkerne hat wahrscheinlich auch zur Namensgebung geführt [40]. Auf die verschiedenen histologischen Merkmale wird bei den einzelnen Subtypen unter 1.6 nachfolgend eingegangen.

1.6 Klinik

Basalzellkarzinome haben unterschiedliche klinische Erscheinungszeichen. Prädilektionsstellen sind die sonnenexponierten Stellen des Gesichts, wobei die Nase und die Wangen am häufigsten betroffen sind.

Ein Häufigkeitsgipfel liegt bei ca. 60 Jahren. Männer scheinen etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen [41]. Die Hauttypen I und II nach Fitzpatrick entwickeln häufiger ein BZK [42].

Pigmentierte Basalzellkarzinome haben Melanineinschlüsse im Tumorgewebe.

Vor allem im Gesicht kommt es im Verlauf häufig zur Ulzeration. Hierbei zeigt sich eine Blutungsneigung. Die Patienten berichten über eine immer wieder aufbrechende Kruste. Im weiteren Verlauf breitet sich die Ulzeration in die Peripherie aus, woher die früher gängige Bezeichnung *Ulcus rodens* (lat.: *rodere* – nagen) stammt. Bei tiefergreifender Ulzeration spricht man von einem *Ulcus terebrans* (lat.: *terebrare* – durchbohren).

Eine Metastasierung tritt äußerst selten und fast ausschließlich bei über Jahre vernachlässigten Tumoren mit einer geschätzten Inzidenz von 0,0028-0,55% auf [43, 44]. Am häufigsten sind Lymphknoten, Lunge und Knochen betroffen. Die mittlere Überlebenszeit liegt dann bei 18 Monaten [44].

Allerdings können die Tumoren trotz ihres langsamen Wachstums auch ohne Metastasierung bei Einwachsen und Destruktion von großen Gefäßen oder dem ZNS letal sein. Mit unter 5 % zeigt sich bei Basalzellkarzinomen seltener als bei spinözellulären Karzinomen eine perineurale Infiltration [45]. Diese Tumoren sind aber besonders aggressiv einzuschätzen und bedürfen gegebenenfalls einer intensivierten Therapie.

Da das klinische Erscheinungsbild der verschiedenen Subtypen stark variieren kann, wird das jeweils typische Bild im Folgenden beschrieben.

1.7 Histologische Subtypen

1.7.1 Solides Basalzellkarzinom

Der solide oder auch noduläre Subtyp ist die häufigste Form des Basalzellkarzinoms [46]. Klinisch zeigt sich zunächst meist eine glasige Papel mit oder ohne Teleangiektasien, die langsam zu einem derben Nodus heranwächst und neben einem perlschnurartig aufgeworfenen Randsaum oft eine zentrale Einziehung hat, in deren Bereich es im Verlauf zur Ulzeration kommen kann. Die sekundären Veränderungen wie Ulzeration, Pigmentierung oder zystische Formation, die vor allem im Bereich der Lider auftritt, haben allerdings keinen Einfluss auf Prognose und Wachstumsverhalten der Tumore [46].

Histologisch zeigen sich von der Basalreihe ausgehend verschieden große basophile Zellnester. Die typische Palisadenstellung der peripheren Tumorzellen ist hier gut zu sehen. Häufig fallen epinoduläre Erweiterungen von Kapillaren und Venolen als „schwimmende“ Teleangiektasien zwischen den Tumornestern und der Epidermis auf [40]. Der Tumor kann bis weit in die Dermis und sogar in Muskel, Knorpel oder Knochen infiltrieren.

Differentialdiagnostisch sind Adnextumore, dermale Nävi und Talgdrüsenhyperplasie in Betracht zu ziehen.

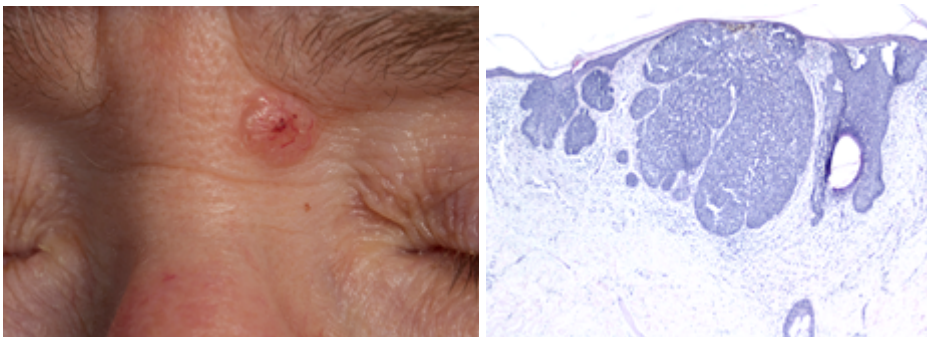


Abbildung 1: Solides Basalzellkarzinom [47]

1.7.2 Sklerodermiformes Basalzellkarzinom

Sklerodermiforme (morpheaartige) Basalzellkarzinome werden oft über lange Zeit übersehen oder fehleingeschätzt. Allerdings stellen sie aufgrund des infiltrativen, klinisch aber sehr schwierig abschätzbaren Wachstums für die Behandlung die größte Herausforderung dar. Klinisch zeigt sich meist eine erythematöse, unscharf begrenzte, atrophe oder narbig imponierende Plaque, die auf Hautdehnung einen glasigen Aspekt erkennen lässt. Eine Ulzeration ist eher selten.

Die Tumorzellen sind weit verzweigt und haben typischerweise eine hirschgeweiartige Formation. Sklerodermiforme Basalzellkarzinome zeigen zusätzlich ein fibrosierendes Wachstum mit starker Bindegewebswucherung ohne Entzündungsreaktion und infiltrieren nicht selten die Subkutis. Die typische Palisadenstellung zeigt sich oft nur in den großen Verzweigungsstellen der Epithelstränge [40].

Differentialdiagnostisch sind neben Narben desmoplastische Trichoepitheliome zu betrachten.

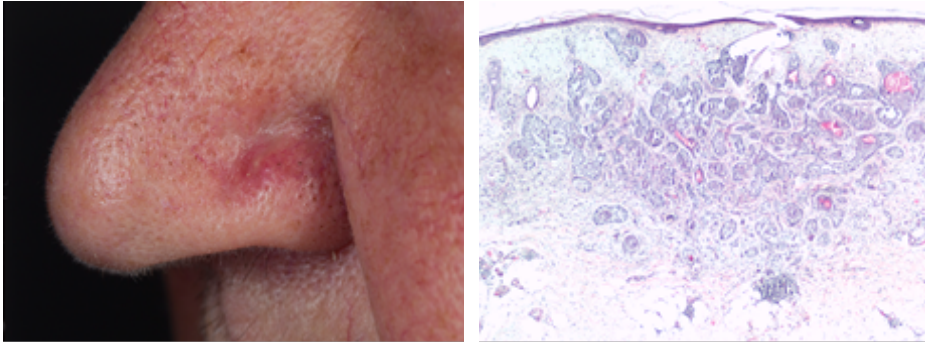


Abbildung 2: Sklerodermiformes Basalzellkarzinom [48]

1.7.3 Oberflächlich-multizentrisches Basalzellkarzinom

Die häufig am Rumpf vorkommenden oberflächlich-multizentrischen Basalzellkarzinome (Synonym: superfizielles, ekzematoides oder pagetoides Basalzellkarzinom) unterscheiden sich nicht nur in der Klinik von den anderen Subtypen. Sie imponieren als unscharf begrenzte, erythematöse – psoriasiforme oder ekzematoide - Plaques mit feiner Schuppung. Histologisch „hängen“ die sehr oberflächlichen Tumornester direkt an der meist atrophischen Epidermis und erreichen im Allgemeinen nur den Oberrand des Stratum reticulare. Um die Zellnester zeigt sich eine sehr ausgeprägte Stromareaktion und häufig eine lymphozytäre Entzündungsreaktion als Begleiterscheinung [40]. Zwischen den tumorbefallenen Nestern findet sich auch immer wieder gesunde Epidermis, was eine (chirurgische) Therapie erschwert, da tumorfreie Schnittränder nicht gleichbedeutend mit einer tatsächlichen R0-Resektion sind [49].

Oberflächliche Basalzellkarzinome werden aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Ekzemen oft spät diagnostiziert und oftmals auch falsch therapiert.

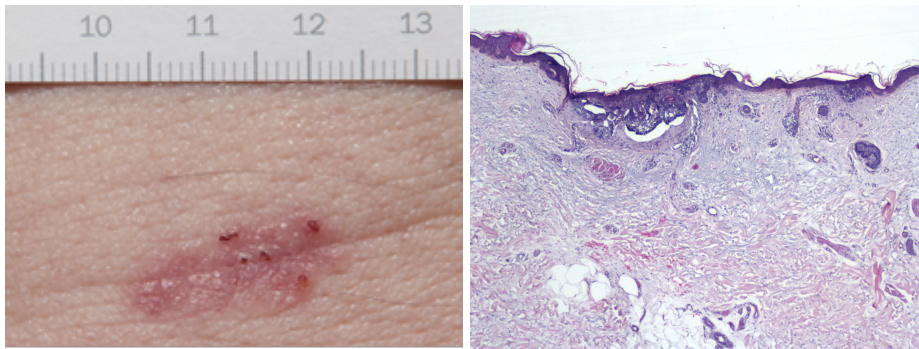


Abbildung 3: Superfizielles Basalzellkarzinom [50]

1.7.4 Pigmentiertes Basalzellkarzinom

Auch wenn sich in ca. 75% aller Basalzellkarzinomen vereinzelt Melanozyten finden, ist das pigmentierte Basalzellkarzinom mit ca. 1 % eine sehr seltene Variante [51]. Vor allem in zystischen Basalzellkarzinomen kann sich Melanin untergehender Melanozyten in den Zysten anlagern, aber auch in anderen Formen lassen sich Melanozyten an der Oberfläche oder in der Peripherie finden. In stark pigmentierte Basalzellkarzinomen kann das Pigment sogar an die Epidermis abgegeben werden, was klinisch zu großer Ähnlichkeit mit einem malignen Melanom führen kann [40].

In verschiedenen Studien zu pigmentierten Basalzellkarzinomen deutet sich an, dass bei den pigmentierten Formen nach Exzision seltener Tumorreste am Schnitttrand zu finden waren und die Sicherheitsabstände kleiner gewählt werden können [52, 53].

Als Differentialdiagnose müssen neben einem malignen Melanom auch harmlose Naevuszellnaevi und pigmentierte seborrhoische Keratosen in Betracht gezogen werden.

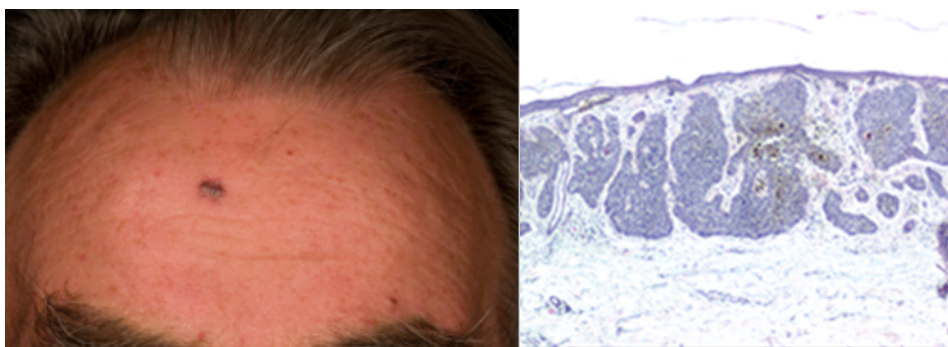


Abbildung 4: Pigmentiertes Basalzellkarzinom [54]

1.7.5 Andere Subtypen

Neben den oben genannten Formen gibt es noch weitere, seltener auftretende Typen. Hier sei noch das keloidale Basalzellkarzinom, bei dem sich mikroskopisch neben den basaloiden

Tumorzellen auch eosinophile Kollagenbündel zeigen, das Pinkussche Fibroepitheliom, das am ehesten in der Lumbosakralregion auftritt und durch von der Epidermis ausgehende lange schmale Tumorstränge gekennzeichnet ist, erwähnt. Eine Mischform von Basalzellkarzinom und spinozellulärem Karzinom mit basaloiden Tumorzellen und atypischen Keratinozyten und parakeratotischen Hornperlen ist das basosquamöse Karzinom.

1.8 Diagnostik

Die Diagnose des Basalzellkarzinoms kann oft schon klinisch gestellt werden und sollte durch eine histologische Untersuchung bestätigt werden. Die histologische Untersuchung erfolgt dabei besser anhand einer Probebiopsie als durch eine Flachexzision, da bei letzterer oft der genaue histologische Subtyp sowie die Eindringtiefe nicht erfasst werden können.

Bei der klinischen Diagnose kann die Dermatoskopie helfen [55]. Beim Basalzellkarzinom zeigt sich im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom der Haut, bei dem man vielzählige kleine glomeruläre Gefäße sieht, oft eine weißlich-glasige Fläche mit feinen Teleangiektasien. Auch bei der Unterscheidung des histologischen Subtyps kann die Auflichtdermatoskopie Hinweise liefern. Während bei superfiziellen Basalzellkarzinomen eher kurze, feine Teleangiektasien und Erosionen, ahornblattartige Areale und Radspeichenmuster vorherrschen, zeigen sich beim nodulären Basalzellkarzinom eher arborisierende Teleangiektasien, blau-weiße Schleier, weißlich-glasige Areale und ein Regenbogenmuster [56]. Eine präoperative Untersuchung des Tumors mit dem Dermatoskop kann auch bei der Bestimmung der Tumorgrenzen helfen [57].

Generell sollte bei der Diagnose eines Basalzellkarzinoms die gesamte Fläche der Haut angeschaut werden, da das Risiko für weitere epitheliale Tumore erhöht ist.

Mithilfe der optischen Kohärenztomographie, bei der analog zur Sonographie die Reflexion von Lichtstrahlen im Vergleich zu Referenzstrahlen gemessen und so Strukturen bis zu einer Eindringtiefe von bis zu 3 mm dargestellt werden, könnten die Tumorgrenzen in vivo Berlinpräoperativ genauer darstellbar sein. Die Datenlage hier weist auf einen positiven Zusammenhang in der horizontalen Ausdehnung, allerdings weniger beim Tiefenwachstum hin [58]. Vor allem die Spezifität im Vergleich zur alleinigen Diagnostik mit Auflichtdermatoskopie verbessert sich durch die optische Kohärenztomographie [59, 60]. Auch wenn eine ex vivo Betrachtung der Schnittträger mit High-definition optical coherence tomography (HD-OCT) im Vergleich zum Aufschneiden und Färben der

Präparate schneller und günstiger zu bewerkstelligen wäre, scheint die Methode für ein genaues Mapping nicht auszureichen [61]. Es fehlen aber bislang noch große aussagekräftige Studien zu diesem Thema. Erste Studien zeigen, dass die Untersuchungsmethode Hinweise für eine Differenzierung der histologischen Subtypen geben und somit die geeignete Behandlungsstrategie festlegen lassen kann [62].

Analog scheint auch die konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie der Tumorränder in vivo keine ausreichende Spezifität zu bieten [63, 64].

Bezüglich der möglichen Aufbereitungsverfahren des exzidierten Gewebes zeigen erste Studien beim Basalzellkarzinom eine kosten- und zeitsparende Alternative zur histologischen Untersuchung nach Kryostat oder Paraffineinbettung: die rapid lump examination, bei der entnommenes Gewebe nach einer extrem kurzen Färbezeit (95 Sekunden beim Basalzellkarzinom) direkt unter dem Mikroskop betrachtet werden kann [65, 66].

1.9 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten für das Basalzellkarzinom sind vielfältig. Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bleibt der Goldstandard. Allerdings sollten bei Multimorbidität, weit fortgeschrittenen oder einer Vielzahl an Tumoren alternative oder adjuvante Therapien in Betracht gezogen werden. Nachfolgend findet sich eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten, ihre Anwendungsgebiete und Behandlungserfolge.

1.9.1 Chirurgisch

Die vollständige chirurgische Entfernung ist die erste Wahl in der Therapie eines Basalzellkarzinoms [67]. Dabei kommt vor allem im Gesicht, bei großen Tumoren, bei Tumorrezidiven, bei den infiltrativen histologischen Subtypen (hier vor allem das sklerodermiforme Basalzellkarzinom), bei perivaskulärer oder perineuraler Infiltration oder bei unklar abgrenzbaren Tumorgrenzen die mikroskopisch-kontrollierte Chirurgie (MKC; syn.: mikrographisch-kontrollierte Chirurgie) zum Einsatz [68]. An anderen Körperpartien bleibt die Exzision mit Schnitttrandkontrolle in der Routinehistologie der Goldstandard [69]. Bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen kann auch eine horizontale Exzision erfolgen. Die Daten für diese Arbeit stammen ausschließlich aus der MKC-Technik nach der Münchner Methode.

Tabelle 1 fasst die Empfehlungen bezüglich der Wahl der chirurgischen Methode nach Lokalisation und Subtyp zusammen [70].

Chirurgische Methode und histologische Untersuchung	Indikation
Histographisch/mikroskopisch kontrollierte Chirurgie	Tumor im Gesicht (v.a. große, infiltrativ wachsende Tumore, Rezidive)
Exzision mit adaptiertem Sicherheitsabstand und Routinehistologie	Kleine Tumoren an allen Lokalisationen, auch größere Tumore am Stamm und den Extremitäten
Horizontale Exzision mit Routinehistologie	Oberflächliche Basalzellkarzinome an Stamm und Extremitäten

Tabelle 1: Chirurgische Therapie des Basalzellkarzinoms nach Lokalisation und histologischem Subtyp

1.9.1.1 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie – die Grundlagen

Bei Basalzellkarzinomen stimmt die klinische oft nicht mit der mikroskopischen Ausbreitung überein. Eine R0-Resektion ist daher oft nur durch Einhalten eines relativ großen Sicherheitsabstandes möglich. Am Rumpf sowie an den Extremitäten stellt dies kein großes Problem dar, weil hier genügend Hautreserven für Wundverschlüsse mittels Dehnungsplastik vorhanden und komplexe Lappenplastiken sehr selten notwendig sind. Im Kopfbereich hingegen werden schnell die Grenzen des für einen einfachen Wundverschluss Möglichen erreicht. Eine zunehmende Defektgröße stellt dabei nicht nur für den Chirurgen eine große Herausforderung dar, sondern belastet auch den Patienten in kosmetischer Sicht. Die R0-Resektion eines Basalzellkarzinom ist aber die Voraussetzung für eine dauerhafte Heilung.

Daher setzt sich die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie zum Ziel, eine vollständige Tumorentfernung bei kleinstmöglichem Defekt zu erreichen.

Dabei wird der Defekt nach der Exzision des Tumors offengelassen und mit speziellen Wundverbänden provisorisch gedeckt bis histologisch untersucht worden ist, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Sind alle Schnittränder zur Tiefe und zu den Seiten des Exzidates tumorfrei, erfolgt in einem zweiten Schritt der Wundverschluss. Lassen sich noch Tumorreste nachweisen, kann aufgrund der bei der Operation erfolgten Markierung eine topographische Zuordnung erfolgen. In diesem Fall wird zur tumorbefallenen Seite oder in

der Tiefe des Defekts nachexzidiert. Dieser Schritt wiederholt sich bis eine vollständige Entfernung nachgewiesen wurde.

Dabei werden weltweit verschiedene Verfahren benutzt, die sich in der Art der Schnittführung und der Aufarbeitung der Exzidate unterscheiden [70, 71].

1.9.1.1.1 Mohs-Chirurgie

Diese Form der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie geht zurück auf Frederic Mohs, der das Verfahren 1941 zunächst als Chemochirurgie einführte, bei der der Tumor präoperativ – in vivo – mit einer Zinkchloridpaste über Nacht fixiert und anschließend exzidiert wurde [72]. Erstmals konnten die Schnittländer in eine horizontale Ebene gebracht und unter dem Mikroskop lückenlos betrachtet werden. Eine topographische Markierung machte es möglich, verbleibende Tumorrreste präzise bis zur vollständigen Exzision scheinchenweise nachzuschneiden. Der entstandene Defekt wurde normalerweise der sekundären Wundheilung überlassen, da sich oft nach der Fixierung eine Verschorfung der Wundländer bildete, die einen zeitnahen Wundverschluss unmöglich machte.

Allerdings war die Fixierung mit Zinkpaste für die Patienten sehr unangenehm und schmerzhaft. 1953 benutzte F. Mohs beim Dreh eines Lehrvideos zur Vereinfachung Lokalanästhesie anstelle der Zinkpaste und stellte fest, dass diese Technik gerade bei Tumoren am Augenlid einfacher, ungefährlicher, aber ebenso effektiv war [73]. 1974 veröffentlichten Tromovitch et al. die Kryostat-Technik, die die Exzision in Lokalanästhesie mit anschließender histologischer Beurteilung im Gefrierschnellschnitt-Verfahren erheblich vereinfachte [74].

Bei der Mohs Chirurgie wird der Tumor im zentralen weichen Anteil zunächst kürettiert, so dass der Operateur eine bessere Sicht auf die Tumorränder bekommt. Dann wird im Gegensatz zur Münchner Methode, bei der eine senkrechte Exzision erfolgt, im 45-Grad-Winkel (Skalpgriff vom Tumor weg, Klinge auf den Tumor gerichtet) geschnitten. Es entsteht somit ein umgedrehter Kegel. Nach topographischer Markierung durch Einschnitte oder mit einem Faden wird das Exzidat fest auf einen Block gepresst, so dass Basis und seitliche Schnittländer in einer Ebene sind, und anschließend kryofixiert. Nun wird das Präparat horizontal aufgeschnitten. Ist das Exzidat zu groß, um auf einen Objektträger zu passen, wird es halbiert oder geviertelt und die einzelnen Teile mit Ziffern gekennzeichnet. Das Färben der Schnitte erfolgt mit Hilfe von Färbeautomaten, so dass der Operateur, der auch gleichzeitig der beurteilende Histologe ist, schnell ein Ergebnis hat.

Mohs Chirurgie kann bei vielen Hauttumoren angewandt werden. Neben dem Basalzellkarzinom gehören auch das spinözelluläre Karzinom, (Lentigo maligna) Melanom, Merkelzellkarzinom, Keratoakanthom, der extramammäre Morbus Paget und das Dermatofibrosarcoma protuberans an entsprechender Lokalisation zu den Indikationen.

Der Vorteil liegt in der Möglichkeit einen Tumor – selbst bei mehrfach notwendiger Nachexzision – an einem Tag vollständig schnittrandkontrolliert zu entfernen und den Defekt zu verschließen.

Nachteile zeigen sich dementsprechend in den hohen Kosten. Außerdem kann es bei der schrägen Schnittführung passieren, dass der Tumor zur Tiefe hin nicht ganz erfasst wird und somit eine Nachexzision notwendig und der Defekt größer wird. Außerdem müssen schräge Schnittränder vor einem Defektverschluss oft begradigt werden, was zwangsweise zu einer Vergrößerung des Defekts führt.

1.9.1.1.2 Die Münchner Methode

Für die in dieser Arbeit untersuchte – auf Burg und Konz zurückgehende - Münchner Methode wird der Tumor in Lokalanästhesie nach klinischem Aspekt im Gesunden mit einem kleinem Sicherheitsabstand von maximal 1 bis 2 mm herausgeschnitten und das Präparat in der Regel bei 12 Uhr durch Einschneiden oder Anbringen eines Fadens markiert [75]. Die Schnittführung erfolgt im 90°-Winkel zur Hautoberfläche, so dass zylinderförmige Exzidate entstehen.

Zur Aufarbeitung wird das Exzidat zunächst mit verschiedenen histologischen Farben an den Rändern markiert und somit zur genauen topographischen Orientierung gefärbt.

Anschließend werden die Präparate bei -30° Celsius gefroren und mit einem Kryostaten horizontal aufgeschnitten. Der erste Schnitt wird auf einen Objektträger aufgebracht. Nach Verwerfen von maximal zehn Zwischenstufen werden jeweils weitere Schnitte hinzugefügt. So entstehen sequentielle Schnitte im Mikrometerbereich.

Ist ein Präparat zu groß für einen Objektträger, wird das Exzidat anfangs in mehrere Fragmente geteilt und entsprechend topographisch markiert.

Das genaue Verfahren ist unter Material und Methoden beschrieben.

Die Beurteilung erfolgt durch einen sowohl in der operativen als auch histologischen Technik erfahrenen Arzt. Idealerweise handelt es sich bei Operateur und Untersucher um die gleiche Person. Auch bei dieser Methode wird bis zur R0-Resektion nachexzidiert.

Allerdings ist die Aufarbeitung zeitintensiver als bei der Mohs Chirurgie, so dass pro Tag meist nur eine (Nach-)Exzision möglich ist (sogenannte Slow-Mohs-Technik).

Der Vorteil der Münchener Methode liegt aufgrund der horizontalen Schnitttechnik in der Sensitivität. Außerdem kann das Wachstum eines BZKs dreidimensional dargestellt werden. Nachteile ergeben sich vor allem bei großen Tumoren in einem hohen Arbeitsaufwand. Außerdem benötigt sowohl das Schneiden als auch die Beurteilung eine besondere Expertise.

Da es sich um Gefrierschnitte handelt, ist diese Methode ungeeignet für nicht epitheliale oder oberflächliche Tumoren, wie Lentigo maligna oder Morbus Bowen.

1.9.1.1.3 3D-Histologie

Es gibt noch weitere Methoden zur lückenlosen Aufarbeitung der Schnittländer, die eine Formalinfixierung und anschließende Paraffineinbettung der Schnitte zum Standard haben und allgemein als 3-D-Histologie zusammengefasst werden.

Zu nennen ist hier die 1963 durch Drepper veröffentlichte La Galette-Methode (La Galette, französisch: Fladen), bei der zunächst nur der Tumor entfernt wird und die Schnittländer dann in einem zweiten Schnitt exzidiert und aufgearbeitet werden [76].

Bei der sogenannten (Tübinger) Tortentechnik werden die Ränder des Präparats ringsherum dünn abgetrennt und ebenso wie die Basis und ein schmaler Streifen aus dem Zentrum in Histologiekassetten eingebettet [77]. Bei kleinen Exzidaten kommt dieses Verfahren in abgeänderter Form zum Einsatz: bei der Muffin- oder Flundertechnik werden Ränder und die Unterseite durch Einschnitte in eine Ebene gebracht [78, 79]. Beide Verfahren haben den Vorteil, dass sie einfach durchführbar sind, aber gerade bei kleinen Präparaten recht aufwendig sind und die Mitte des Tumors schlecht beurteilbar ist. Wie auch bei der Quadrantentechnik kann die Präparation der Schnittländer auch am fixierten Präparat erfolgen. Letzteres ist allerdings aufwendiger. Insgesamt ist bei allen den genannten Verfahren eine hohe Expertise bei der Präparation nötig.

Bei der 2005 erstmals durch Mahoney beschriebenen Perimeter-Technik wird ein Randstreifen um den aus hygienischen Gründen zunächst in situ belassenen Tumor ausgeschnitten [80]. Da die Basis bei dieser Technik frühestens in einem zweiten Schritt zu untersuchen ist, eignet sich diese Technik nur für oberflächliche Tumoren, wie beispielsweise die Lentigo maligna und eher weniger für infiltrative Basalzellkarzinome.

Auch die sogenannte Square-Technik zielt auf die Exzision von Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom ab. Dabei werden mit einer Doppelklinge die Ränder um den Tumor rechteckig in einem schmalen Streifen entfernt und untersucht. Die Schnitttechnik soll die Orientierung für eventuelle Nachschnitte vereinfachen. Erst nach nachgewiesener R0-Resektion wird der Tumor zentral exzidiert und in die Routinehistologie gegeben [81]. Bei all diesen Methoden können im Gegensatz zur Kryostataufarbeitung neben Basalzellkarzinomen auch andere epitheliale Tumore wie lentiginöse Melanome, Plattenepithelkarzinome oder Dermatofibrosarcoma protuberans bei niedriger Rezidivrate histologisch lückenlos betrachtet werden.

Methoden	Besonderheiten	Geeignet für	Vorteile	Nachteile
Mohs	Schüsselförmige Exzision Kryostat	BZK, SZK, LM, LMM, akrolentiginöses Melanom, Merkelzellkarzinom, Keratoakanthom, extramammärer M.Paget, Dermatofibroma protuberans	Schnelle Aufarbeitung und Färbung und somit zeitnaher Wundverschluss möglich	Unnötige Defektvergrößerung durch schüsselförmige Exzision möglich Keine Reproduzierbarkeit
Münchener Methode	Zylinderförmige Exzision	BZK	Histologische Untersuchung des gesamten Tumors	Aufwendig (v.a. bei größeren Exzidaten) Große Expertise nötig Keine Reproduzierbarkeit

Methoden	Besonderheiten	Geeignet für	Vorteile	Nachteile
3D-Histologie-Verfahren	Zylinderförmige Exzision Meist Paraffineinbettung (aber Kryostat möglich)			
La Galette	Primär knappe Tumorexzision; Ränder werden nachträglich exzidiert	BZK, SZK, LM, LMM, akrolentiginöses Melanom, Merkelzellkarzinom, Keratoakanthom, extramammärer M.Paget, Dermatofibroma protuberans		
Tübinger Torte	Komplette Exzision mit anschließendem Abtrennen der Ränder ex vivo	BZK, SZK, LM, LMM, akrolentiginöses Melanom, Merkelzellkarzinom, Keratoakanthom, extramammärer M.Paget, Dermatofibroma protuberans	Gutes Präparat des Tumors	Schnittführung Doppelte Blutstillung
Muffin/Flunder-technik	Ränder und Basis werden durch Einschneiden in eine Ebene gebracht	BZK, SZK, LM, LMM, akrolentiginöses Melanom, Merkelzellkarzinom, Keratoakanthom, extramammärer M.Paget, Dermatofibroma protuberans	Einfache Durchführung	Bei kleinen Exzidaten schlechte Beurteilbarkeit Präparation erfordert hohe Expertise

Methode	Besonderheiten	Geeignet für	Vorteile	Nachteile
Square-technik	Skalpell mit Doppelklinge Rechteckige Exzision der Ränder in schmalen Streifen bis R0-Resektion, dann Tumorexzision	BZK, SZK, LM, LMM, akrolentiginöses Melanom, Merkelzellkarzinom, Keratoakanthom, extramammärer M.Parget, Dermatofibroma protuberans	Einfache Durchführung Bei kleinen Exzidaten nur ein Schnitt zur Beurteilung nötig	Tumormitte schlecht beurteilbar
Perimeter-Technik	Primäre Exzision der Ränder, Belassen des Tumors in situ bis R0-Resektion	LM	Verbesserte topographische Zuordnung Geringeres Infektionsrisiko bei Belassen des Tumors bis zum Verschluss	Rechteckige Defekte Basis kann erst später untersucht werden
Quadrantentechnik	Exzision en bloc, Abtrennen der Ränder nach Fixierung	BZK, SZK, LM, LMM, akrolentiginöses Melanom, Merkelzellkarzinom, Keratoakanthom, extramammärer M.Parget, Dermatofibroma protuberans	Geringeres Infektionsrisiko (s.o.)	Basis wird erst später untersucht, daher nur für oberflächliche Tumoren geeignet

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen operativen Verfahren der mikrographisch kontrollierten Chirurgie [71]

1.9.1.1.4 Nicht lückenlose Darstellung der Schnitttränder

Laut der neuen S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur mikroskopisch kontrollierten Chirurgie werden die Techniken ohne lückenlose Aufarbeitung nicht mehr zur Technik der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie gezählt [71]. Bei der Brotlaibtechnik werden mit einem Skalpell vertikale Schnitte des Exzidats angefertigt und davon dann repräsentative Schnitte angefertigt. Da so aber Lücken entstehen, kann eine R0-Resektion vorgetäuscht werden.

1.9.1.2 Exzision und Routinehistologie

Kleinere Basalzellkarzinome am gesamten Körper sowie größere Tumore außerhalb des Gesichts können auch exzidiert und primär verschlossen werden. Dabei sollten 3 bis 5 mm Sicherheitsabstand eingehalten werden.

1.9.1.3 Tangentiale Exision/ Kürettage

Die Flachexzision mit anschließender Elektrodesikkation oder Kautern ist eine weitere Methode, superfizielle Basalzellkarzinome zu entfernen. Dabei wird das Tumorgewebe von der Basis her bis in die Dermis (Stratum reticulare) mit einem Skalpell oder einer Kürette flach abgetragen und der Wundgrund mit mono- oder bipolarem Strom nachbehandelt. Die Elektrodesikkation bzw. das Kautern soll einerseits durch Hitze und immunologische Prozesse zur Destruktion eventuell verbliebener Tumorzellen dienen, andererseits auch zur Hämo- und Lymphostase beitragen. Der Effekt wird kontrovers diskutiert [82]. Vor allem der Einsatz bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen am Stamm ist allerdings durchaus in Betracht zu ziehen. Verschiedene Studien und Metaanalysen zeigen eine 5-Jahres-Heilungsrate zwischen 74 und 100%, mit nahezu 100% bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen außerhalb der Risikolokalisationen [83-85]. Allerdings beobachten die meisten Studien nur einen Zeitraum von fünf Jahren, was bei den langsam wachsenden Basalzellkarzinomen zu kurz sein könnte, um eine tatsächliche Rezidivfreiheit beurteilen zu können. Nachteile bestehen sicher in der obligaten Narbenbildung, auch wenn diese nur selten hypertroph erscheinen [83].

1.9.2 Nicht chirurgische Therapie

1.9.2.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist aufgrund einer in den letzten Jahrzehnten deutlich verbesserten Verträglichkeit bei besserer Wirksamkeit ebenfalls weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Dermatookologie.

Aufgrund ihrer Größe oder Lage inoperable Tumoren können mittels Strahlentherapie behandelt werden. Außerdem kann dieses Verfahren verwendet werden, wenn Patienten entweder zu viele Komorbiditäten aufweisen oder eine Operation ablehnen. Aufgrund einer prinzipiell möglichen Tumorinduktion mit einer Latenzzeit von 20 Jahren sollte die Therapie

nur bei Patienten durchgeführt werden, deren Lebenswartung diese Latenzzeit nicht überschreitet [24, 86].

Bei Basalzellkarzinomen mit perineuraler Infiltration sollte über eine adjuvante Radiotherapie nachgedacht werden.

Etabliert haben sich mit der Röntgenweichstrahlung, der Elektronenbestrahlung und der Brachytherapie bisher drei Verfahren. Allerdings umfasst die moderne Radiotherapie noch weitere Möglichkeiten.

Bei der Röntgen- oder konventionellen Therapie (früher Orthovolttherapie) verwendet man weiche Röntgenstrahlung (Röhrenspannung 10 bis 50 kV), deren Maximum der absorbierten Energie im Bereich der Haut liegen. Abhängig von der Tumorausdehnung werden insgesamt zwischen 30 und 70 Gy notwendig, die unterschiedlich fraktioniert werden können [87]. Die Heilungsrate liegt über 90% [88]. Da es außer Hauttumoren inzwischen nur noch wenige andere Indikationen für eine Röntgenbestrahlung gibt, stehen immer weniger Geräte zur Verfügung und es ergibt sich eine Tendenz hin zur Brachytherapie in Afterloadtechnik und zur Elektronenbestrahlung.

Bei der Hochvolttherapie (Elektronenbestrahlung) wird ein Tumor mit mehreren Einzeldosen von 2 bis 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40 bis 70 Gy bestrahlt. Die Wahl der Elektronenform hängt von der Tiefe des zu bestrahlenden Tumors ab und kommt generell eher bei stark tiefeninvasiven Basalzellkarzinomen zum Einsatz. In kleinen Studien zeigt sich eine Ansprechrate von 88% bis 98% mit einer Rezidivfreiheit nach drei Jahren [89, 90].

Eine weitere in der Dermatoonkologie weit verbreitete Alternative stellt die Brachytherapie (seit den 60er Jahren zum Schutz des Personals in Afterload-Technik) dar, bei der ein zunächst inaktiver Applikator auf die Haut aufgebracht wird. Die Strahlenquelle wird über einen Schlauch zum Applikator nach Verlassen des Raumes durch das Personal eingebracht und der Applikator verbleibt nun dort bis zum Erreichen der vorher berechneten Verteilungsdosis. Die Brachytherapie ermöglicht eine hohe Integraldosis bei geringer Volumenbelastung des restlichen Körpers [87]. Einige Studiendaten zeigen sehr gute Heilungsraten bis zu 100%, wobei Rezidivtumoren eine höhere Rezidivrate (13%) als Primärtumoren aufwiesen [91, 92]. Allerdings sind die Ergebnisse bei kleinen (<2 cm Durchmesser), oberflächlichen Basalzellkarzinomen (<2 mm Eindringtiefe) deutlich besser [93]. In den letzten Jahren hat sich zunehmend noch die Brachytherapie mit Elektronen etabliert. Bei guter Verträglichkeit und einfacherer Handhabung zeigen sich hier

Heilungsraten von 90-95% [94]. Nachteile der Brachytherapie vor allem auch gegenüber den chirurgischen Verfahren ergeben sich in der für die Sicherheit und Effektivität der Behandlung benötigten Compliance des Patienten und oft auch in den chirurgischen Verfahren unterlegenen kosmetischen Ergebnissen [93].

Gute Erfolge lassen sich auch mit der relativ neuen Tomotherapie erzielen, bei der niedrigdosierte Strahlen CT-gesteuert von allen Seiten auf den Tumor gebracht werden. Es werden Gesamtdosen von 50 bis 70 Gy verwendet. Bei diesem Verfahren zeigen sich die teils schweren Nebenwirkungen der Bestrahlung deutlich reduziert. In ersten Studien sprechen vor allem Basalzellkarzinome sehr gut auf die Therapie an [95].

Hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses scheint die Strahlentherapie den chirurgischen Verfahren durchgehend unterlegen zu sein [96].

Bei allen Formen der Strahlentherapie besteht weiterhin auch das Risiko der akuten oder chronischen Radiodermatitis. Weitere Nachteile ergeben sich daraus, dass bereits bestrahlte Gebiete nicht einer weiteren Radiotherapie unterzogen werden sollten und eine Operation nach vorheriger Bestrahlung durch die entstehende Fibrose deutlich erschwert wird.

Cho et al. verglichen in einer Metaanalyse 13 Studien aus der Zeit zwischen 1984 und 2013 die Ergebnisse hinsichtlich des Erfolges von Radiotherapie bei Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut. Es zeigte sich eine Heilungsrate zwischen 84,2 und 100% [97].

Die Radiotherapie ist beim Goltz-Gorlin-Syndrom kontraindiziert.

1.9.2.2 Kryotherapie

Bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen kann auch eine Behandlung mit flüssigem Stickstoff in Erwägung gezogen werden. Die Reaktion nach Kryochirurgie besteht aus drei Phasen [98]. Zunächst wird in der sogenannten physikalischen Phase durch Bildung von extra- und intrazellulären Eiskristallen Gewebe zerstört. Anschließend kommt es durch eine Störung der Mikrozirkulation sekundär zu weiterem Gewebsuntergang. Eine weitere sekundäre Wirkung besteht in der sogenannten immunologischen Phase durch in der physikalischen Phase freigesetzte Mediatoren des Immunsystems, am ehesten zytokinvermittelt [99]. Die klinische Durchführung variiert sehr stark. Prinzipiell sollte aufgrund der nach dem ersten Zyklus verbesserten Wärmeleitung mindestens eine zweizyklige Applikation von je mindestens zehn Sekunden angestrebt werden. Die höchste Wirksamkeit wird aufgrund der homogenen Nukleation (gleichzeitige intra- und

extrazelluläre Eiskristallbildung) bei raschem Einfrieren und aufgrund der intrazellulären Volumenzunahme bei langsamerem Auftauen erreicht [98].

Wichtig für den Erfolg der Therapie ist die sorgfältige Auswahl der zu behandelnden Stellen. Prinzipiell eignen sich aufgrund der eingeschränkten Eindringtiefe (maximal 10 mm) nur oberflächliche Basalzellkarzinome. Aufgrund der Schmerzhaftigkeit ergibt sich praktisch oft eine Einschränkung in der Größe der zu behandelnden Läsion. Da es allerdings keine Dosislimitierung gibt und die Therapie wiederholbar ist, können größere Flächen in mehreren Sitzungen von zentral nach peripher behandelt werden. Ungeeignet sind grundsätzlich Rezidivtumoren, unscharf begrenzte oder sehr voluminöse Basalzellkarzinome, sowie Tumore in den Falten des Gesichts. Eine Blasenbildung gehört zum posttherapeutischen Heilungsverlauf.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine bestehende Entzündungsreaktion die Wirksamkeit der Kryotherapie verbessert, weshalb eine Anbehandlung mit Imiquimod vor der Vereisung in Betracht gezogen werden kann [100].

Nachteile zeigen sich neben der kosmetisch oft unschönen Bildung von Hypopigmentierungen und Narben auch in der im Verlauf erschwerten Beurteilbarkeit der Haut durch letztere. Auch hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses ist die Kryotherapie wohl eher bei älteren, multimorbiden Patienten die Therapie der ersten Wahl. Obwohl das kosmetische Ergebnis von den Behandlern als gut eingeschätzt wird, ist es für die Patienten oft unbefriedigend [101].

Bei richtiger Auswahl der zu behandelnden Tumoren und fehlerfreier Durchführung durch den Behandler lassen sich allerdings gute Ergebnisse mit einer Rezidivfreiheit von bis zu 99 % nach 5 Jahren erzielen [102].

1.9.2.3 Laserverfahren

Die Anwendungsmöglichkeiten der Laserverfahren sind vielzählig. Abhängig von Wellenlänge, Pulsdauer und –frequenz und Intensität können mittels eines Lasers verschiedene Interaktionen mit dem Gewebe erreicht werden.

Ablative Laser (CO₂-Laser bei 10600 nm) führen zu einer Verdampfung des Tumors, der so abgetragen wird. Je nach Einstellung wird der Tumor vaporisiert oder sogar exzidiert. Es kommt zur Krustenbildung, die dann in wenigen Wochen abheilt. So können Narben oder atrophe Hautveränderungen verbleiben. Es gibt einige Studien zur Wirksamkeit bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen. Abhängig von Einstellung und Form der Applikation

des Lasers, Anzahl der Behandlungszyklen und möglicher Kombination mit primärer Kürettage ergeben sich Heilungsraten zwischen 93,8 und 100 % [103-105].

In einigen kleineren Studien zeigten sich gute Ergebnisse in der Benutzung von gepulsten Farbstofflasern bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen an Stamm und Extremitäten [106-108]. Allerdings reicht die Fallzahl hier nicht aus, um eine Wirksamkeit abschließend zu beweisen.

Auch Neodym:YAG-Laser finden ihre Anwendung in der Behandlung von Basalzellkarzinomen. Sie produzieren eine Hyperthermie, die destruiend auf die Tumorzellen wirken soll. Auch hier fehlen große prospektive Studien. Vereinzelt finden sich Heilungsraten von nahezu 100% bei niedrigen Rezidivraten von 2-3% bei Basalzellkarzinomen [109, 110].

Die meisten oben genannten Verfahren benötigen eine Lokalanästhesie für die Prozedur und zeigen kosmetisch oft unbefriedigendere Ergebnisse als die chirurgische Exzision. Außerdem fehlt bei allen Laserverfahren die Randkontrolle. Hier gibt es nun eine Pilotstudie, in der mithilfe von konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie acht Basalzellkarzinome mit CO₂-Laser behandelt wurden. Zur Wirksamkeitskontrolle wurden die Behandlungsfelder anschließend exzidiert und eine Komplettremission nachgewiesen [111]. Eine standardisierte Anwendung dieses teuren Verfahrens bedarf allerdings sicherlich noch weiterer Studien.

Insgesamt ist die Studienlage bezüglich der Laserverfahren beim Basalzellkarzinom eher dünn. Es gibt keine großen, randomisierten, prospektiven Studien mit Nachbehandlung über einen längeren Zeitraum, die eine generelle Empfehlung bezüglich des Handlings zulassen würden.

1.9.2.4 Topisch medikamentöse Therapien

1.9.2.4.1 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein erstmals 1957 durch Heidelberger und Kollegen synthetisiertes Zytostatikum [112]. Es ist ein Pyrimidinanalogon und wird intrazellulär in aktive Metaboliten verstoffwechselt, die einerseits eine Hemmung der Thymidylat-Synthase hervorrufen, was zu einem Doppelstrangbruch der DNA führt. Zusätzlich inhibieren die Metaboliten die RNA-Synthese und können eine Heraufregulierung der Expression von p53

bewirken [113-115]. Da Tumore eine hohe Proliferation aufweisen, wirkt 5-FU in diesen Zellen besonders gut.

Es wird in Deutschland fünfprozentige Salbe 2-mal täglich bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen über 4 bis 8 Wochen angewandt.

Eine Entzündungsreaktion bei der Behandlung ist nahezu obligat. Die Patienten müssen hierüber gut aufgeklärt sein, um die notwendige Compliance und so letztendlich den Behandlungserfolg zu sichern. Die Anwendung sollte auf eine Behandlungsfläche von 500 cm² beschränkt bleiben. Somit sind auch keine systemischen Nebenwirkungen zu erwarten. Da bei der Behandlung von invasiven Basalzellkarzinomen durch das oberflächliche Ansprechen des Tumors auf die Behandlung eine vollständige Heilung klinisch vorgetäuscht werden kann, während die tiefer liegenden Tumorausläufer unbemerkt weiter wachsen, ist eine Anwendung auf oberflächliche Basalzellkarzinome beschränkt [116]. Weitere Restriktionen sind wie bei der Kryotherapie Rezidivtumoren, unscharf begrenzte oder sehr voluminöse Basalzellkarzinome, sowie Tumore in den Falten des Gesichts.

Da es sich um ein kostengünstiges, einfach anzuwendendes Verfahren handelt, ist es bei der Behandlung oberflächlicher Tumoren bei älteren, multimorbiden Patienten, auch bei mehreren auftretenden Tumoren zur Behandlung in Betracht zu ziehen [117].

Es zeigt sich bei oberflächlichen Basalzellkarzinomen eine Heilungsrate um 90 % nach einer mittleren Behandlungszeit von 10,5 Wochen bei zufriedenstellenden kosmetischen Ergebnissen [118]. Auch hier fehlen große prospektive Studien zur Wirksamkeit.

1.9.2.4.2 Imiquimod

Das Nukleosidanalogen Imiquimod gehört zur Gruppe der Imidazochinoline, denen erstmals 1992 durch Sidky et al. eine antitumorale Wirkung im Mausmodell nachgewiesen wurde [119]. Es ist klein genug, um die Epidermis zu durchdringen und kann daher als Topikum eingesetzt werden.

Imiquimod wirkt vor allem auf die dendritischen Zellen, die eine Th1-vermittelte zelluläre Immunantwort in Gang setzen. Dabei stimuliert es den Toll-like-receptor 7 dendritischer Zellen. Diese lösen durch Synthese von IFN- α und Zytokinen eine lymphozytäre Antwort auf Tumorzellen aus. Somit wirkt Imiquimod sowohl auf das angeborene als auch auf das erworbene Immunsystem [120, 121]. Zusätzlich wird diskutiert, ob und in welcher Form Imiquimod auch noch zusätzlich eine direkte apoptotische Wirkung auf die Tumorzellen hat [122, 123].

Imiquimod ist in Deutschland als 5%ige Creme (Aldara®) zugelassen und sollte fünfmal wöchentlich für sechs Wochen abends aufgetragen werden. Vor dem gründlichen Abwaschen sollte die Creme mindestens acht Stunden auf der Haut belassen werden.

Restriktionen ergeben sich hier ebenfalls wie bei der Kryotherapie in Bezug auf Rezidivtumoren, unscharf begrenzte oder sehr voluminöse Basalzellkarzinome, sowie Tumore in den Falten des Gesichts.

In doppelblinden, randomisierten Studien zeigte sich nach sechs Wochen eine Heilungsrate zwischen 73% und 87,1% [124, 125]. Eine häufigere Anwendung führte zu mehr Heilungen, zeigte aber mit teils starken lokalen Hautreaktionen ein nicht vertretbares Nebenwirkungsprofil [124]. Allerdings eignet sich die Behandlung ebenfalls nur für oberflächliche Basalzellkarzinome, die Heilungsrate bei nodulären Tumoren fällt deutlich geringer aus [126].

1.9.2.4.3 Diclofenac

Die topische Anwendung von dreiprozentigem Diclofenac Gel ist in der Behandlung von aktinischen Keratosen etabliert. Inzwischen konnte eine Phase-II-Studie auch die topische Wirksamkeit von Diclofenac 3 % bei Basalzellkarzinomen bei zweimal täglicher Applikation unter Okklusion nachweisen [127]. Allerdings ist auch diese Behandlungsmethode auf die superfizielle Variante beschränkt und scheint mit einer Regressionsrate von 64,3 % den anderen topischen Behandlungsverfahren unterlegen. Das Anprechen überrascht insofern, als dass bisherige Lokaltherapien auf das Auslösen einer Entzündungsreaktion bauen, Diclofenac hingegen durch eine COX-Inhibition eine Entzündungshemmung bewirkt. Dies zeigt, dass immunologische Vorgänge beim Basalzellkarzinom durchaus eine Rolle spielen, deren Bedeutung bisher aber nicht geklärt ist.

1.9.2.4.4 Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird eine photosensibilisierende Substanz auf das Tumorgewebe aufgetragen, wodurch die Tumorzellen nach Einbau der Substanz in Anwesenheit von Sauerstoff oxidieren und somit zerstört werden. Durch die Entwicklung von lokal anwendbaren Sensibilatoren ist diese Therapieform in der Praxis deutlich verträglicher geworden.

Die Aminosäure Aminolävulinsäure (ALA) und ihr Methylester Methylaminolävulinsäure (MAL) werden durch ein Trägermedium (Creme oder Salbe) auf die Haut aufgebracht und absorbiert. Ein wichtiger Mechanismus ist nun, dass beide Substanzen durch die tumorbefallene Epidermis besser aufgenommen werden als bei intakter Haut. Man spricht von einer selektiven Anreicherung im Tumorgewebe [128]. In den Zellen werden beide Stoffe schließlich über mehrere Zwischenstufen in photosensitive Porphyrine (hauptsächlich Protoporphyrin IX) umgewandelt. Treffen diese auf Licht und Sauerstoff zugleich, kommt es über die Bildung des oxidativen Singulett-Sauerstoffs zu einem zytotoxischen Prozess [129]. Die Art des Lichts muss dabei an das Absorptionsspektrum der entsprechenden Porphyrine und die Eindringtiefe in der Haut angepasst werden. Die Behandlung wird von vielen Patienten als schmerzhaft empfunden. Die Einnahme von Paracetamol, das Einschalten von kühlenden Ventilatoren bzw. Gebläsen oder das Besprühen mit Wasser lindert den Schmerz [130].

Die Indikation bei Basalzellkarzinomen ist relativ eng zu stellen. Pigmentierte oder sklerodermiforme BZKs sollten nicht mit PDT behandelt werden. Bei nodulären BZKs hat sich nach anfangs guten Ergebnissen im 5-Jahres-Follow-Up auch ein signifikanter Unterschied zur chirurgischen Exzision ergeben [131]. Während die Heilungsrate bei oberflächlichen BZKs je nach Studie zwischen 87 und 100% variiert, zeigte sich für die noduläre Form nur eine Rate von 53% [132, 133]. Bei letzteren kann die Effektivität der Behandlung mit PDT eventuell durch eine vorangehende Behandlung mit fraktioniertem CO-Laser aufgrund einer höheren Penetration des Photosensibilisators gesteigert werden [134]. Im Vergleich zur Lokalthherapie mit Imiquimod scheint die PDT aber auch bei den superfiziellen Basalzellkarzinomen unterlegen zu sein [135, 136].

Ein Vorteil dieses Verfahrens sind die für den Patienten vor allem im Langzeitverlauf oft guten kosmetischen Ergebnisse [131, 133, 137].

1.9.2.5 Systemisch medikamentöse Therapie

Mit dem in den USA seit Januar 2012 und in Europa seit Juli 2013 bedingt zugelassenem Hedgehog Inhibitor Vismodegib (Erivedge®, Roche) steht nun eine systemische Therapie für metastasierte oder weit vorangeschrittene, nicht operable Basalzellkarzinome zur Verfügung. Wie bereits erwähnt zeigt sich beim Goltz-Gorlin-Syndrom, sowie bei knapp zwei Drittel der sporadisch auftretenden Basalzellkarzinome eine Mutation im PTCH1-Gen des Hedgehog Signalwegs auf Chromosom 9q22 [8]. Durch eine Heraufregulierung des

normalerweise nach der Embryogenese unterdrückten Gens entstehen neben Basalzellkarzinomen auch andere sowohl benigne als auch maligne Neubildungen [138, 139]. Vismodegib inhibiert den Hedgehog Signalweg und führt zu einer verminderten Produktion von Proliferationsfaktoren. Zwei Phase-II-Studien testeten die Wirksamkeit bei metastasiertem bzw. groß ausgedehntem Basalzellkarzinom und bei Goltz-Gorlin-Patienten. Beide Studien zeigten ein signifikantes Ansprechen, teils mit Komplettremission [140, 141]. Allerdings gab es mit Dysgeusie, Haarausfall, Gewichtsverlust und Muskelkrämpfen in über der Hälfte der Patienten Nebenwirkungen, die in bis zu 25% zum Therapieabbruch führten [140, 141]. In einer Studie traten sieben Todesfälle (u.a. hypovolämischer Schock, Myokardinfarkt, Meningitis und ischämischer Schlaganfall) während der Studie auf. Da diese Patienten aber bei stark geschwächtem Allgemeinbefinden ein insgesamt erhöhtes Risiko hatten, bleibt unklar, ob diese Todesfälle tatsächlich mit der Einnahme von Vismodegib in Verbindung stehen [140].

Es wird diskutiert, ob die Therapie das Risiko für spinozelluläre Karzinome erhöht [142]. Mit LDE225 (Sonidegib®, Novartis) wird ein weiterer Hedgehog Inhibitor an Patienten mit Basalzellkarzinom getestet [143] und wurde im Juli 2015 in den USA bereits für das metastasierte Basalzellkarzinom zugelassen. Auch hier laufen aktuell Phase-II-Studien [144, 145].

Einzelne Fallberichte zeigen auch beim metastasierten Basalzellkarzinom zumindest ein partielles Ansprechen von PD-1-Antikörpern über 12 bis 14 Monate bei Versagen der Hedgehog Inhibitoren [146, 147].

Therapieverfahren	Indikationen
Radiotherapie	Inoperabilität des Tumors, R1 und R2 Exzision ohne Möglichkeit der Nachexzision, perineurale Infiltration
Kryotherapie	Oberflächliche Tumore an Stamm und Extremitäten, v.a. bei älteren Patienten
Laserverfahren	Oberflächliche Tumore, Datenlage für allgemeine Empfehlung nicht ausreichend
Topisch-medikamentöse Behandlung (Imiquimod, PDT, 5-FU, Diclofenac)	Oberflächliche Tumoren an Stamm und Extremitäten, v.a. bei älteren Patienten, Goltz-Gorlin-Syndrom
Systemisch medikamentöse Therapie (Hedgehog Inhibitoren)	Metastasiertes Basalzellkarzinom, inoperable, weit infiltrative Tumore, Goltz-Gorlin-Syndrom

Tabelle 3: Therapialternativen beim Basalzellkarzinom und ihre Indikationen

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Für die hier vorliegende retrospektive Studie wurden die Daten zu 1672 Basalzellkarzinomen im Kopf- und Halsbereich bei 1500 Patienten betrachtet, die 2012 in der Hautklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, sowie 2013 und 2014 in der Artemed Fachklinik München mittels mikroskopisch kontrollierter Chirurgie (Münchener Methode) operiert wurden. Dazu wurden die MKC-Befunde retrospektiv ausgewertet und die Gefrierschnitte der jeweils ersten Operation ausgemessen. Die Patientennamen wurden dabei mit durchnummerierten Zahlen verschlüsselt.

In die Berechnungen flossen letztendlich Daten von 1447 Basalzellkarzinomen von 1282 Patienten ein, da insgesamt 225 Basalzellkarzinome von 218 Patienten aus folgenden Gründen ausgeschlossen wurden (siehe auch Tabelle 4).

2.2 Ausschlusskriterien

Bei 111 Exzisionen zeigte sich mikroskopisch kein Tumorgewebe (mehr). Dies kann neben einer klinischen Fehleinschätzung auch daran liegen, dass das Basalzellkarzinom durch eine vorher entnommene Probebiopsie komplett erfasst wurde bzw. durch den Entzündungsprozess im Rahmen der Wundheilung verbliebene Tumorzellen nekrotisch geworden sind.

Bei vier Patienten wurde bei der mikroskopischen Begutachtung ein anderer Tumor diagnostiziert. Es zeigte sich je ein spinozelluläres Karzinom, ein Trichoepitheliom und eine hypertrophe aktinische Keratose. Außerdem wurde ein basosquamöses Karzinom erfasst, das dann weiter in der Routinehistologie untersucht wurde. Diese vier Fälle wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen hingegen wurde ein basosquamöses Karzinom, das bis zur R0-Resektion in MKC-Technik operiert wurde.

In acht Fällen war mindestens ein MKC-Befund nicht auffindbar. In 27 Fällen fehlten die Objektträger mit den Schnitten.

In 22 Fällen war der Operateur nicht namentlich vermerkt. Diese Fälle wurden ebenso wenig mit eingerechnet wie die 32 Basalzellkarzinome, die in mehreren Schritten von Operateuren mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad operiert wurden, da einer der zentralen bei der Planung dieser Arbeit der Einfluss der Erfahrung des Operateurs war. Dieser Wechsel

erfolgte in einem Fall aufgrund des Wechsels von der ambulanten in die stationäre Behandlung.

Fünf Fälle, bei denen die Erstexzision in der Routinehistologie untersucht worden war bevor nach Diagnosesicherung auf die MKC-Technik gewechselt wurde, blieben unberücksichtigt. In einem Fall war beim Schneiden der Block herausgebrochen, so dass das Präparat nicht beurteilbar war.

Zwei Behandlungen wurden vor Erreichen einer R0-Resektion aufgrund der Allgemeinsituation des Patienten bzw. auf Wunsch des Patienten abgebrochen.

In einem Fall wurden drei klinisch auffällige Hautveränderungen operiert. Nach der mikroskopischen Untersuchung von mehreren Nachexzisionen ergab sich schließlich, dass es sich um einen großen Tumor handelte. Auch dieses Basalzellkarzinom wurde ausgeschlossen.

In drei Fällen gab es Kodierungs- bzw. Übertragungsfehler, so dass nicht alle Kriterien erfasst waren und die Fälle insgesamt ausgeschlossen wurden.

Ausschlussgrund	Anzahl gesamt	LMU	AFM
Mikroskopisch kein Resttumor nach Biopsie	111	83	28
Operateure mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad	32	31	0
Objektträger nicht auffindbar	27	13	14
Operateur nicht vermerkt	22	22	0
Mikroskopisch anderer Tumor	4	3	1
Befund nicht auffindbar	8	6	2
MKC1 in Routinehistologie	5	2	3
MKC vor R0-Resektion abgebrochen	2	2	0
Block rausgebrochen	1	0	1
Anfangs mehrere Defekte	1	1	0
Kodierungsfehler	3	2	1

Tabelle 4: Ausschlusskriterien und Anzahl der betroffenen Fälle

2.3 Erfasste Daten

Es wurden folgende Daten erfasst:

- Name des Patienten (als Nummer verschlüsselt)
- Geschlecht des Patienten
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt von MKC 1
- OP-Datum
- Ort der OP (Hautklinik der LMU München oder Artemed Fachklinik München)
- Ambulante oder stationäre Behandlung
- Erfahrungheit des Operateurs
- Lokalisation des Basalzellkarzinoms
- Histologischer Typ des Basalzellkarzinoms
- Vorliegen eines Rezidivs nach klinischen Angaben
- Größe des Exzidats bei MKC 1
- Anzahl der insgesamt notwendigen Eingriffe bis zur vollständigen Exzision

Alle Parameter wurden numerisch kodiert und mit SPSS 22 und R ausgewertet.

2.3.1 Erfahrungheit des Operateurs

Die Erfahrungheit des Operateurs wurden wie durch Kulichová D [148] et al. beschrieben in drei Kategorien eingeteilt. Operateure, die bereits mehr als drei Jahre in einem dermatochirurgischen OP gearbeitet und mehr als 1000 Eingriffe durchgeführt haben, gelten als sehr erfahren. Mittlere Erfahrung besitzen Operateure mit mehr als 6 Monaten Arbeitserfahrung und mehr als 200 Eingriffen. Als wenig erfahren werden Operateure eingestuft, die weniger als 200 Eingriffe durchgeführt und weniger als 6 Monate Erfahrung haben. Wurden die verschiedenen Operationen bis zur R0-Resektion von verschiedenen Operateuren durchgeführt, wurden diese Fälle nur verwendet, wenn alle beteiligten Operateure denselben Erfahrungsgrad besaßen oder nur die letzte Exzision von einem Operateur unterschiedlicher Erfahrung durchgeführt wurde und sich hier in der mikroskopischen Befundung kein BZK-Rest mehr zeigte.

Waren zwei Operateure auf dem Bericht vermerkt, zählte derjenige mit der größeren operativen Erfahrung.

2.3.2 Lokalisation des Basalzellkarzinoms

Zur Auswertung der Lokalisationen wurde eine Schablone (siehe Abbildung 5) des Gesichts angefertigt und der Kopf in insgesamt zehn Lokalisationen eingeteilt. Dabei wurden Schläfe, Stirn, Auge, Nase, Wange, nasolabial, Ohr, Mund, Kinn, Hals und Kopfhaut unterschieden. Diese wurden wiederum in einzelne kleinere Areale unterteilt. Die Einteilung des Auges besteht so aus Augeninnenwinkel, Augenaußenwinkel, Ober- und Unterlid, sowie Augenbraue. Die Nase wird aufgeteilt in Nasenspitze, -flügel, -rücken, -abhäng und -wurzel. Dabei werden Basalzellkarzinome, die oberhalb der Augenbrauen liegen, zur Stirn gerechnet. Paranasale Basalzellkarzinome wurden der Wange zugeordnet.

Das Ohr wird in präaurikulär, das ventrale Ohr, die Helix, die dorsale Helix, sowie retroaurikulär unterteilt. Im Bereich der Wange wird der Kieferwinkel abgegrenzt. Der Bereich nasolabial reicht vom Nasenflügel bis zum Mundwinkel. Der Mund wiederum unterteilt sich in Ober-, Unterlippe und Mundwinkel, wobei Lippenrot und -weiß nicht zusätzlich unterschieden wurden. Bei der Kopfhaut werden parietal und occipital getrennt. Die Seitenangaben wurden gesondert kodiert für rechts, links oder mittig.

Die Lokalisationen wurden in erster Linie anhand der beigefügten Markierungen auf dem MKC-Befund entsprechend der Schablone eingeteilt. War keine Zeichnung vorhanden wurde die auf dem MKC-Befund eingetragene Bezeichnung übernommen. Befand sich ein BZK auf der Grenze zwischen zwei Arealen, wurde die Lokalisation gewählt, in der sich der größte Anteil des Tumors befand.



Abbildung 5: Aufteilung der Lokalisationen

2.3.3 Histologische Subtypen

Die Einteilung der Histologien erfolgte ausschließlich auf Basis der MKC-Befunde. Da bei Probebiopsien oft nur ein kleiner Teil des Basalzellkarzinoms erfasst wird, sich fast ein Drittel aller BZKs am Kopf aber aus unterschiedlichen Subtypen zusammensetzen, ist nur eine dreidimensionale lückenlose Aufarbeitung wie bei der MKC repräsentativ [149]. Die Ergebnisse der Probebiopsien wurden daher nicht berücksichtigt.

Für diese Arbeit wurden das solide, das sklerodermiforme, das oberflächlich/multizentrische und sonstige Basalzellkarzinome unterschieden. Außerdem wurden Mischtypen als solche erfasst. In einigen Fällen fand sich im MKC-Befund keine nähere Klassifizierung. Diese wurden entsprechend als nicht näher klassifiziert erfasst.

Als sonstige Basalzellkarzinome eingeschlossen wurden basosquamöse Karzinome, wenn sie vollständig in MKC-Technik exzidiert wurden (ein Fall).

2.3.4 Größe des Erstexzidates

Für die Bestimmung der Größe wurden die entsprechenden Objektträger der Exzidate bei Erstexzision herangezogen und der jeweils größte Schnitt herausgesucht. Mithilfe von Millimeterpapier wurden die maximale Länge und Breite des Präparats nach Einfrieren und Einbettung gemessen. Dabei wurde der Schnitt mit der maximalen Ausdehnung gemessen, zunächst der längste Durchmesser und anschließend die Breite im 90° Winkel dazu. War das Präparat schon bei Erstexzision zu groß für einen Objektträger, wurden die Summen der Anteile addiert. Eine Zuordnung war aufgrund der farblichen Markierungen der Ränder gut möglich.

Da die meisten Exzisionen annähernd ovalär erfolgten, wurde für die Auswertung zur Vereinfachung der Flächenberechnung die Formel für Ellipsen verwendet: $A = \Pi(h/2)(b/2)$, wobei Π die Kreiszahl ist, h die Höhe und b die Breite ausmacht.

Grundsätzlich wird von einer etwaigen Gewebsretraktion von ca. 30% nach Exzision ausgegangen. Dies wurde bei der Größenberechnung nicht berechnet.

2.3.5 Anzahl der notwendigen Eingriffe bis zur vollständigen Exzision eines Basalzellkarzinoms

Es wurden die Anzahl der notwendigen Operationen bis zur R0 Resektion eines BZKs gezählt. Dabei müssen alle Eingriffe in MKC-Technik durchgeführt worden sein.

In sieben Fällen wurde während einer Exzision ein weiteres BZK angeschnitten. Hierbei wurden die Eingriffe bis zur vollständigen Entfernung des ursprünglich zur Exzision gedachten Basalzellkarzinoms gezählt. Alle weiteren Operationen bis zur R0-Resektion des neuen BZKs wurden nicht mit berücksichtigt.

2.3.6 Ambulante oder stationäre Behandlung

In der Artemed Fachklinik München wurden alle hier betrachteten Patienten stationär behandelt. In der Hautklinik der LMU wurden im erfassten Zeitraum von insgesamt 775 Patienten mit 851 BZKs 44 Patienten mit 44 Basalzellkarzinomen ambulant operiert.

2.4 Gefrierschnitttechnik bei der Münchner Methode

Die Exzidate werden zur Aufarbeitung und zum Schneiden in ein dermatohistopathologisches Labor (LMU München) gebracht und von einer entsprechend geschulten MTA bearbeitet. Zunächst wird das Präparat umgedreht und mit drei verschiedenen histologischen Farben (Histological Marking Colours; WAK Chemie; Grün: WAK-HM-G-1/60, Schwarz WAK-HM-B-3/60, Rot WAK-HM-R-4/60) an den Rändern zur genaueren topographischen Orientierung markiert und es erfolgt ein Einschnitt bei 12 Uhr.

Anschließend werden die Präparate bei -30° Celsius in der Kältekammer eines Cryostats (Leica CM 3050 S) gefroren und mit diesem horizontal aufgeschnitten. Dabei wird der erste Schnitt, sowie in kurzen Abständen (maximal zehn Zwischenstufen) weitere auf einen Objektträger (geschnitten, mit Mattrand, Menzel Gläser) aufgebracht. So entstehen sequentielle Schnitte im Mikrometerbereich.

Ist ein Präparat zu groß für einen Objektträger, wird das Exzidat anfangs in mehrere Anteile geteilt und entsprechend topographisch markiert.

Die Objektträger werden nach dem Schneideprozess zunächst 3 Minuten in Formalin (35%, Carl Roth GmbH, Bestell-Nr. 4980) fixiert bevor sie mittels Hämalaulösung (sauer nach Mayer, Carl Roth GmbH, Bestell-Nr. T865) mit anschließender Wässerung, sowie Erythrosin-Eosin-Lösung (70% Eosin, 20% Erythrosin, gemischt durch die Apotheke der LMU) gefärbt werden. Anschließend folgt die Entwässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und nach Durchtränken mit Roticlear (Dichte 0,755, Carl Roth GmbH, Bestell-Nr. A538.5) wird das Präparat mit Folie in einem Eindeckautomaten eingedeckt.

2.5 Statistische Auswertung

Alle kategorialen Variablen wurden mit absoluten Zahlen und Prozent angegeben. Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie das Minimum und das Maximum charakterisierten die stetigen Variablen. Jitterplots und Säulendiagramme unterstützten die Beschreibung der Variablen graphisch. Stetige Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine mögliche Normalverteilung hin überprüft. Bei allen kontinuierlichen Variablen musste diese abgelehnt werden und es wurde auf die non-parametrischen Tests für Mehrstichprobenvergleiche (Kruskall-Wallis-Test) sowie paarweise Vergleiche (Mann-Whitey-U-Test) zurückgegriffen. Im Verlauf der Untersuchungen wurden die Schnittzahlen

binär umkodiert. Hier verwendeten wir die Kategorien „ein Schnitt“ und „mehr als ein Schnitt“. Um mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen, wurde der Chi² Test eingesetzt, für multivariate Analysen wurden binäre Regressionen berechnet. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde als signifikant angesetzt. Alle Auswertungen wurden mit SPSS 22 (IBM Deutschland GmbH) sowie R (Version 3.0.1, der Wirtschaftsuniversität Wien) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

Das Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 1283 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren zusammen. 52,8 % der Patienten waren männlich, 47,2 % weiblich. 90,1 % der Patienten wurden stationär behandelt. Es wurden insgesamt 1447 Basalzellkarzinome betrachtet. Die Tumorlokalisation mit der größten Ausprägung war die Nase, bei der beide Seiten etwa gleich häufig betroffen waren. Tabelle 5 zeigt die Aufteilung der Lokalisationen. Körperteile, die durch ihr doppeltes Vorkommen schon eine linke und rechte Seite haben (Ohr, Hals, Schläfe, Wange, Augen und Nasolabialfalte), konnten dementsprechend nicht als mittig klassifiziert werden. Nase und Hals (hier gab es keinen Tumor, der als mittig klassifiziert wurde) wurden ebenso dieser Statistik zugeteilt. Aufgrund der schon hohen Anzahl an verschiedenen Lokalisationen und der hierfür verhältnismäßig geringen Fallzahl, flossen die Unterscheidungen der Lokalisationen letztendlich nicht mit in die Berechnungen ein. Betrachtet man nur diese zeigen sich insgesamt mit 52,65 % etwas mehr Tumoren links als rechts, allerdings ergab sich hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,9428$, siehe Tabelle 6). Ebenso wenig bei den verbleibenden Lokalisationen (Kinn, Kopfhaut, Mund, Stirn, siehe Tabelle 7, $p=0,052$).

5,8 % der Tumoren waren Rezidive.

Lokalisation	Anzahl (Prozent)
Hals	6 (0,41 %)
Kinn	22 (1,52 %)
Kopfhaut	46 (3,18 %)
Mund	49 (3,39 %)
Nase	504 (34,83 %)
Nasolabial	49 (3,39 %)
Ohr	139 (9,61 %)
Periorbital	137 (9,47 %)
Schläfe	133 (9,19 %)
Stirn	182 (12,58 %)
Wange	180 (12,44 %)
Gesamt	1447

Tabelle 5: Aufteilung der Lokalisationen

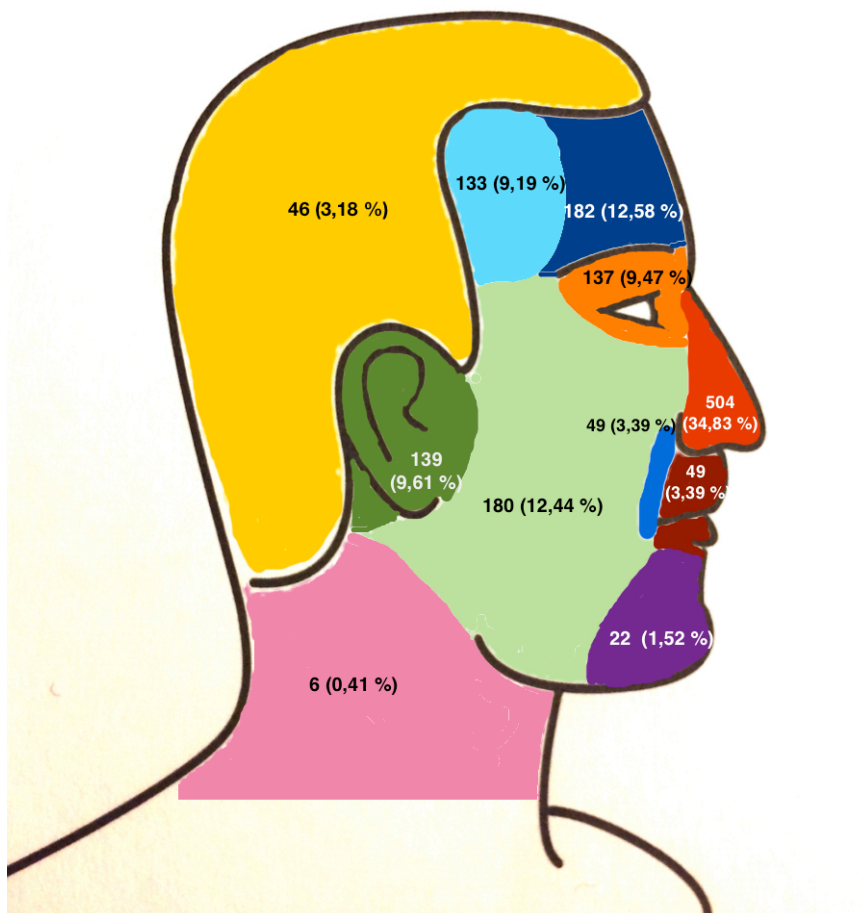


Abbildung 6: Aufteilung der Lokalisationen

Lokalisation	links	rechts
Hals	3 (0,29 %)	3 (0,29 %)
Nase *	196 (19,14 %)	184 (17,97 %)
Nasolabial	24 (2,34 %)	25 (2,44 %)
Ohr	74 (7,23 %)	65 (6,35 %)
Periorbital	78 (7,62%)	59 (5,76 %)
Schläfe	73 (7,13 %)	60 (5,86 %)
Wange	97 (9,47 %)	83 (8,11 %)
Gesamt	545 (53,22 %)	479 (46,78 %)

Tabelle 6: Aufteilung der Seiten bei den paarig angelegten Partien (inkl. Nase und Hals; p=0,9428)

* 124 Fälle auf der Nase mittig wurden hier nicht berücksichtigt

Lokalisation	links	mittig	rechts
Kinn	11(3,68 %)	5 (1,67 %)	6 (2,01 %)
Kopfhaut	20 (6,69 %)	13 (4,35 %)	13 (4,35 %)
Mund	19 (6,35 %)	3 (1,00 %)	27 (9,03 %)
Stirn	76 (25,42 %)	34 (11,37 %)	72 (24,08 %)
Gesamt	126 (42,14 %)	55 (18,39 %)	118 (39,46 %)

Tabelle 7: Aufteilung der Seiten bei den nicht paarig angelegten Lokalisationen (p=0,052)

Die Tumoren wurden zu 64,4 % von erfahrenen Operateuren behandelt, 23 % von unerfahrenen. Die mittelgradig erfahrenen Operateure bildeten die kleinste Gruppe (12,6 %). Durchschnittlich wurden die Patienten 1,57 mal bis zur R0-Resektion operiert. Der Median der notwendigen Exzisionen lag, ebenso wie das Minimum, bei einem und das Maximum bei 7 Schnitten.

	Anzahl der Exzisionen
Mittelwert	1,57
Median	1
Minimum	1
Maximum	7

Tabelle 8: Verteilung der Zahl der notwendigen Exzisionen bei MKC im gesamten Kollektiv

Die Tumoren wurden in fünf unterschiedliche Kategorien eingeteilt. Alle weiteren histologischen Subtypen wurden als „sonstige“ erfasst und alle nicht genauer bezeichneten Tumortypen wurden in einer eigenen Kategorie zusammengefasst. Fast die Hälfte aller Tumore waren solide (41,4 %). Mit 1 % kamen die oberflächlich-multizentrischen Tumoren am seltensten vor. Sonstige Tumoren lagen nur in 0,6 % der Fälle vor und in 16,5 % war der histologische Subtyp nicht weiter definiert.

Histologie	Anzahl (Prozent)
Solide	599 (41,40 %)
Sklerodermiform	326 (22,53 %)
Oberflächlich/multizentrisch	14 (0,97 %)
Gemischt	260 (17,97 %)
Sonstige	9 (0,62 %)
Nicht näher definiert	239 (16,52 %)
Gesamt	1447

Tabelle 9: Histologische Subtypen

3.2 Zusammenhang Erfahrungheit des Operators und Anzahl der notwendigen Exzisionen

Die erfahrenen Operateure brauchten durchschnittlich mit 1,56 notwendigen Exzisionen pro Tumor die geringste Anzahl. Die Mittelwerte der mittelgradig erfahrenen und unerfahrenen Operateure waren mit 1,60 bzw. 1,59 nahezu gleich. Der Kruskal-Wallis-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,5882$).

Erfahrenheit des Operateurs			
	Erfahren	Mittelgradig erfahren	Unerfahren
Mittelwert	1,56	1,60	1,59
Std.Abw.	0,77	0,84	0,72
Median	1	1	1
Maximum	7	7	5
Minimum	1	1	1

Tabelle 10: Verteilung der Anzahl der erforderlichen Schnitte zur vollständigen Tumorexzision bei MKC abhängig von der Erfahrung des Operateurs

Abbildung 8 veranschaulicht, dass ein Großteil aller betrachteten Basalzellkarzinome nach der zweiten Operation vollständig entfernt war und die erfahrenen Operateure bei allen benötigten Operationen die größte Gruppe darstellten.

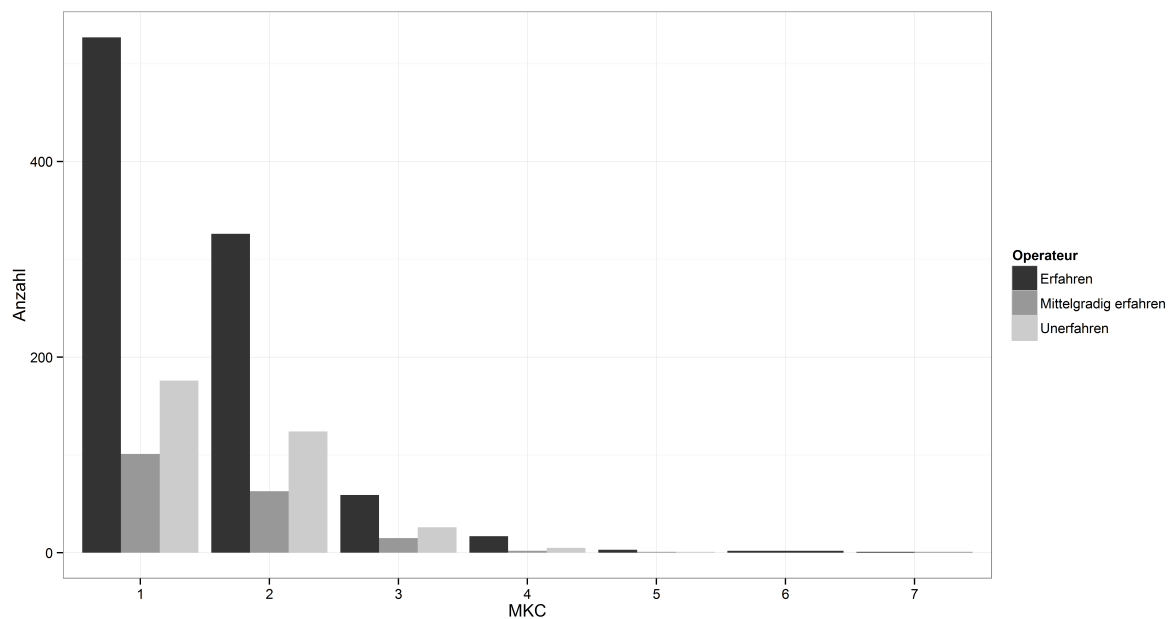


Abbildung 7: Anzahl der notwendigen Exzisionen bei MKC abhängig von der Erfahrung des Operateurs

Erfahrenheit des Operateurs	Anzahl der notwendigen Exzisionen							
	1	2	3	4	5	6	7	Gesamt
Erfahren	525 (36,28 %)	325 (22,46 %)	59 (4,08 %)	17 (1,17 %)	3 (0,21 %)	2 (0,14 %)	1 (0,07 %)	932 (64,41 %)
Mittelgradig erfahren	101 (6,98 %)	63 (4,35 %)	15 (1,04 %)	2 (0,14 %)	1 (0,07 %)	0	1 (0,07 %)	183 (12,65 %)
Unerfahren	176 (12,16 %)	124 (8,57 %)	26 (1,80 %)	5 (0,35 %)	1 (0,07 %)	0	0	332 (22,95 %)
Gesamt	802 (55,42 %)	512 (35,38 %)	100 (6,92 %)	24 (1,66 %)	5 (0,35 %)	2 (0,14 %)	2 (0,14 %)	1447

Tabelle 11: Absolute Anzahl der notwendigen Exzisionen nach Erfahrungheit des Operateurs und Prozentsätze

3.3 Geschlecht und Anzahl der notwendigen Exzisionen

Bei den insgesamt 683 Patientinnen ergab sich bei einem Maximum von 7 ein Mittelwert von 1,63 notwendigen Exzisionen. Dieser ist somit etwas höher als bei den 764 männlichen Patienten mit einem Maximum von 5 Operationen. Der Unterschied in den Gruppen war mit einem p-Wert von 0,021 statistisch signifikant.

Anzahl der notwendigen Exzisionen						
Geschlecht	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum	Minimum
Männlich	764	1,52	0,71	1	5	1
Weiblich	683	1,63	0,83	1	7	1
Gesamt	1147	1,57	0,77	1	7	1

Tabelle 12: Zusammenhang Geschlecht und Anzahl der notwendigen Exzisionen (p=0,021)

Abbildung 8 veranschaulicht, dass mehrere Patientinnen bei einer größeren Streuung auch eine größere Anzahl an Exzisionen benötigten.

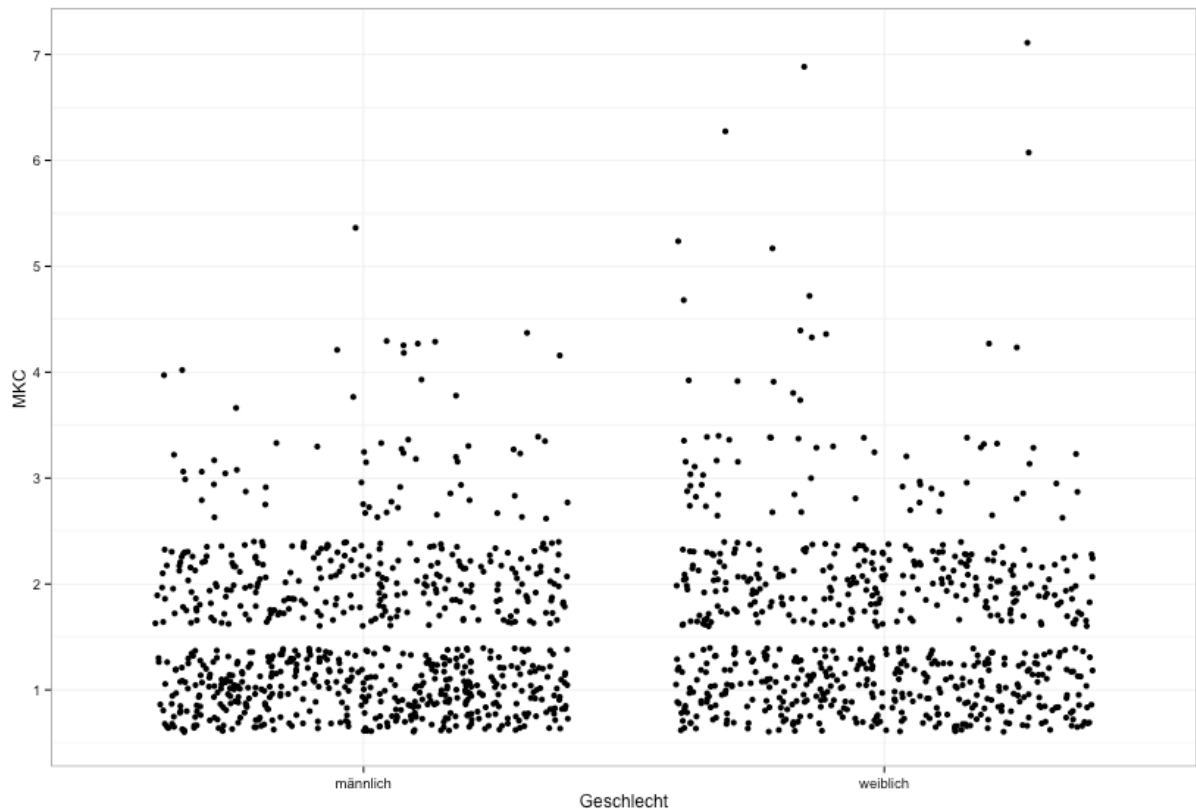


Abbildung 8: Streudiagramm zum Zusammenhang Geschlecht und Anzahl der notwendigen Exzisionen

3.4 Alter der Patienten und Anzahl der notwendigen Exzisionen

Zwischen dem Alter der Patientinnen und Patienten und der Anzahl der Schnitte konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Spearmans Rangkorrelationskoeffizient war mit einem Wert von 0,038 nicht signifikant, so dass sich statistisch kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern erkennen lässt. Bei der Berechnung werden beide Parameter in Ränge konvertiert, die dann ohne Annahme einer linearen Korrelation miteinander verglichen werden. Hier ergab sich eine niedrige Rangkorrelation, so dass die Theorie, dass ältere Patienten mehr Exzisionen benötigen, nicht belegt werden konnte.

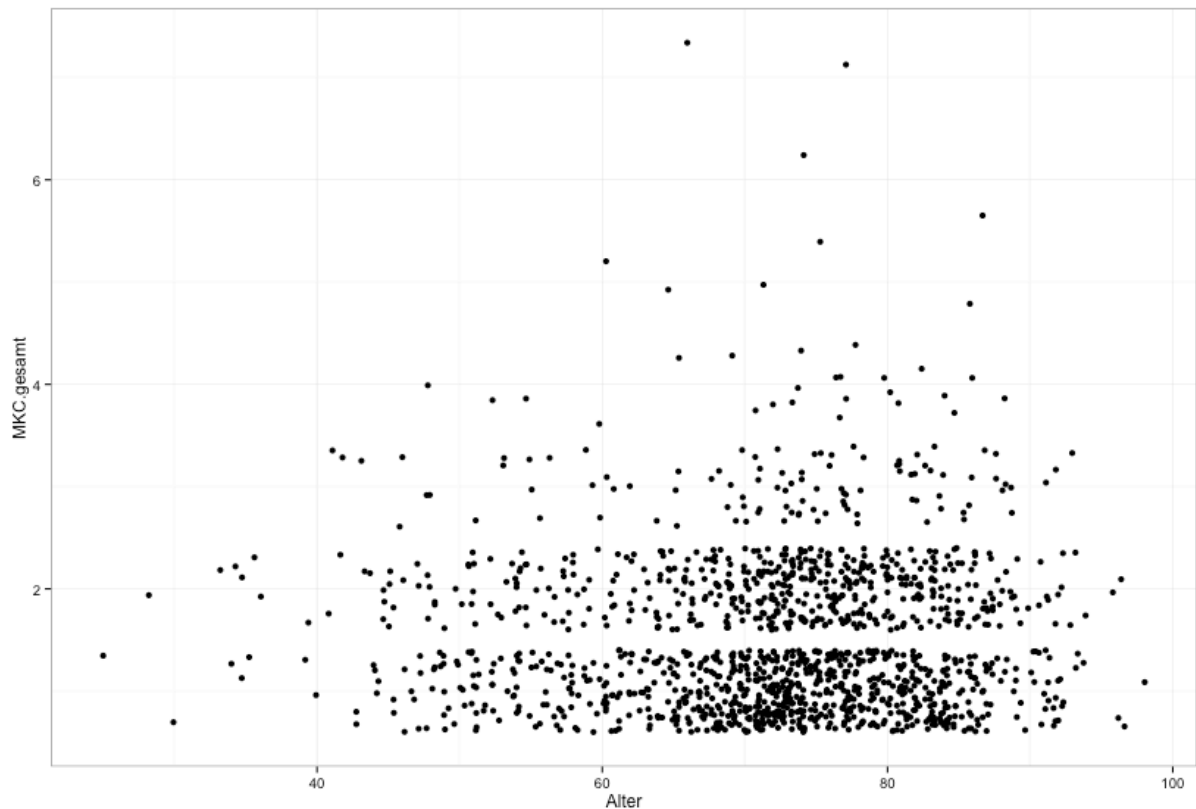


Abbildung 9: Zusammenhang Alter der Patienten und Anzahl der notwendigen Exzisionen

3.5 Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der Anzahl der notwendigen Exzisionen

3.5.1 Nach Regionen

Im Median waren für das Ohr und die periorbitale Region die meisten Exzisionen notwendig. Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen schwach signifikanten Unterschied im Median der Schnitte ($p=0,00866$). Somit kann man hier bei einer Nullhypothese, dass alle Lokalisationen gleich viele Exzisionen benötigen, davon ausgehen, dass mindestens eine Lokalisation abweicht. Bei den post-hoc-Analysen zur genaueren Untersuchung, um welche Lokalisation es sich handelt, konnten keine exakten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Dies begründet sich in der Tatsache, dass bei den post-hoc-Tests der p-Wert anhand der Anzahl der Tests korrigiert wird. Im vorliegenden Fall betrachten wir elf Lokalisationen, so dass bei insgesamt 54 ($10+9+8+7+6+5+4+3+2$) Tests eine Signifikanz erst ab einem p-Wert von 0,0009 gegeben ist. Somit wäre für eine genauere Untersuchung eine deutlich größere Fallzahl nötig.

Es zeigte sich, dass Frauen signifikant mehr Tumoren an der Nase hatten als Männer (p=0,0349).

Lokalisation	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Maximum	Minimum
Hals	6	1	0,00	1	1	1
Kinn	22	1,59	0,72	1	4	1
Kopfhaut	46	1,37	0,60	1	3	1
Mund	49	1,49	0,64	1	4	1
Nase	504	1,63	0,83	1	7	1
Nasolabial	49	1,39	0,60	1	3	1
Ohr	139	1,65	0,69	2	4	1
Periorbital	137	1,60	0,63	2	4	1
Schläfe	133	1,62	0,91	1	7	1
Stirn	182	1,53	0,82	1	4	1
Wange	180	1,48	0,67	1	4	1
Gesamt	1447	1,57	0,77	1	7	1

Tabelle 13: Zusammenhang Lokalisation und Zahl der Exzisionen (p=0,00866)

3.5.2 Nach links/ rechts/ mittig

Wie vorher schon beschrieben traten auf der linken Seite mehr Basalzellkarzinome auf. Mit einem Mittelwert von 1,56 Eingriffen benötigten Basalzellkarzinome links und rechts im Durchschnitt gleich viele Exzisionen, um vollständig entfernt zu werden. In der Mitte war der Mittelwert mit 1,65 Exzisionen pro Patient etwas größer, allerdings konnte insgesamt beim Seitenvergleich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der notwendigen Exzisionen pro Patient nachgewiesen werden (p=0,3103).

Seite	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Maximum	Minimum
Links	671	1,56	0,73	1	7	1
Mittig	179	1,65	0,86	1	7	1
Rechts	597	1,56	0,78	1	6	1
Gesamt	1447	1,57	0,77	1	7	1

Tabelle 14: Zusammenhang Körperseite des Tumors und Anzahl der notwendigen Exzisionen (p=0,3103)

3.5.3 Zusammenhang der Tumorverteilung nach Lokalisation und links/ rechts/ mittig

Wie oben beschrieben, konnten an den sechs paarig vorkommenden Lokalisationen in dieser Arbeit kein Tumor in der Mitte erfasst werden, da diese nach den natürlich vorkommenden Seiten erfasst wurden. Somit gab es nur an Kinn, Kopfhaut, Mund, Nase und Stirn die Klassifikation mittig. In Tabelle 15 wurden die paarig angelegten Lokalisationen bei der Klassifikation mittig mit einem n.a. (nicht auswertbar) versehen. Die Verteilung der Lokalisation nach der Seite zeigte zunächst insgesamt einen signifikanten Zusammenhang (p < 0,0001).

Lokalisation	Seite			
	Links	Rechts	Mittig	Gesamt
Hals	3 (0,21 %)	3 (0,21 %)	0	6 (0,41 %)
Kinn	11 (0,76 %)	6 (0,41 %)	5 (0,35 %)	22 (1,52 %)
Kopfhaut	20 (1,38 %)	13 (0,90 %)	13 (0,90 %)	46 (3,18 %)
Mund	19 (1,31 %)	27 (1,87 %)	3 (0,21 %)	49 (3,39 %)
Nase	196 (13,55 %)	184 (12,72 %)	124 (8,57 %)	504 (34,83 %)
Nasolabial	24 (1,66 %)	25 (1,73 %)	n.a.	49 (3,39 %)
Ohr	74 (5,11 %)	65 (4,49 %)	n.a.	139 (9,61 %)
Periorbital	78 (5,39 %)	59 (4,08 %)	n.a.	137 (9,47 %)
Schläfe	73 (5,04 %)	60 (4,15 %)	n.a.	133 (9,19 %)
Stirn	76 (5,25 %)	72 (4,98 %)	34 (2,35 %)	182 (12,58 %)
Wange	97 (6,70 %)	83 (5,74 %)	n.a.	180 (12,44 %)
Gesamt	671 (46,37 %)	597 (41,26 %)	179 (12,37 %)	1447

Tabelle 15: Basalzellkarzinome abhängig von der Seite der Lokalisation (p=<0,0001)

Allerdings wurden die Lokalisationen in einem zweiten Schritt dann nach oben genannten Kriterien unterteilt und getrennt voneinander betrachtet:

Bei der Gruppe der paarig angelegten Areale zeigte sich dann mit einem p-Wert von 0,905 ebenso wenig ein signifikanter Unterschied wie bei den Lokalisationen, bei denen es eine Mitte geben konnte ($p=0,063$). Dies könnte daran liegen, dass es aufgrund der Quantität der Lokalisationen trotz der hohen Gesamtzahl der betrachteten Fälle die einzelnen Gruppen doch erheblich dezimiert sind.

3.5.4 Zusammenhang der notwendigen Exzisionen nach Region und links/ rechts/ mittig

Mittig wurde im Durchschnitt an der Nase am häufigsten und am Mund am wenigsten oft operiert. Links ergab sich der höchste Mittelwert bei Tumoren am Mund, rechts bei Tumoren am Ohr.

Die nach der Seite aufgeteilte Untersuchung ergab keine signifikanten Unterschiede in den Lokalisationen mittig und links. Auf der rechten Seite konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden (p -Wert links=0,136; rechts=0,037; mittig=0,362). Die zur genaueren Unterscheidung durchgeführten Post-hoc-Tests ergaben auf der rechten Seite signifikante Gruppenunterschiede in der Anzahl der notwendigen Exzisionen zwischen Ohr und Kopfhaut ($p=0,003$), sowie Ohr und Nasolabialfalte ($p=0,002$), wobei jeweils am Ohr statistisch signifikant mehr Exzisionen nötig waren.

Nach Lokalisationen aufgeteilt, konnte kein Unterschied in der Anzahl der notwendigen Exzisionen nach Seite festgestellt werden. So gibt es keine signifikanten Unterschiede, ob beispielsweise am linken oder rechten Ohr häufiger operiert werden muss, um eine vollständige Exzision zu erreichen.

Zusätzlich fiel auf, dass Basalzellkarzinome am Hals in allen sechs hier erfassten Fällen, sowohl links als auch rechts, bei der Erstexzision vollständig erfasst wurden.

Lokalisation	Seite		
	Links	Mittig	Rechts
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Hals	1,00	n.a.	1,00
Kinn	1,55	1,60	1,67
Kopfhaut	1,45	1,46	1,15
Mund	1,74	1,00	1,37
Nase	1,57	1,71	1,64
Nasolabial	1,50	n.a.	1,28
Ohr	1,58	n.a.	1,72
Periorbital	1,69	n.a.	1,47
Schläfe	1,64	n.a.	1,58
Stirn	1,45	1,59	1,58
Wange	1,46	n.a.	1,51
Gesamt	1,56	1,65	1,56

Tabelle 16: Abhängigkeit der Anzahl der notwendigen Exzisionen von der Lokalisation und Seite im Mittelwert (p-Wert links=0,136; rechts=0,037; mittig=0,362)

3.6 Zusammenhang zwischen Histologie und Schnittzahl

Die im Mittel höchste Anzahl an Exzisionen war bei den sklerodermiformen Tumoren nötig; die sonstigen Subtypen konnten mit der geringsten Anzahl vollständig exzidiert werden.

Der Mehrgruppenvergleich zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$).

Die nachfolgenden Post-hoc-Analysen (siehe Tabelle 18), bei denen die unterschiedlichen Gruppen verglichen werden, konnten diese Unterschiede in den in Tabelle 17 abgebildeten Gruppenvergleichen bestätigen. Gemischte und sklerodermiforme Basalzellkarzinome benötigten signifikant mehr Exzisionen als die nicht näher definierten. Der sklerodermiforme Subtyp benötigt mit durchschnittlich 1,88 Exzisionen auch gegenüber dem soliden signifikant mehr Eingriffe. Das solide Basalzellkarzinom ist wiederum auch im Vergleich mit dem gemischten Typ signifikant nach weniger Eingriffen vollständig exzidiert.

Die übrigen Gruppenvergleiche zeigten keine Signifikanz.

Interessant ist anzumerken, dass in dieser Studie bei Frauen signifikant mehr sklerodermiforme Tumoren gefunden wurden ($p=0,0264$).

Histologie	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum	Minimum
Solid	1,43	0,65	1	6	1
Sklerodermiform	1,88	0,88	2	7	1
Oberflächlich/ Multizentrisch	1,57	0,62	2	3	1
Gemischt	1,70	0,85	2	7	1
Sonstige	1,22	0,42	1	2	1
Nicht näher definiert	1,37	0,65	1	4	1

Tabelle 17: Anzahl der notwendigen Exzisionen nach histologischem Subtyp unterteilt ($p<0,0001$)

Gruppenvergleich	p-Wert
Gemischt-Nicht näher definiert	<0,0001
Gemischt-Oberflächlich/multizentrisch	1
Gemischt-Sklerodermiform	0,014
Gemischt-Solid	<0,0001
Gemischt-Sonstige	0,784
Nicht näher definiert-Oberflächlich/multizentrisch	1
Nicht näher definiert-Sklerodermiform	<0,0001
Nicht näher definiert-Solid	1
Nicht näher definiert-Sonstige	1
Oberflächlich/multizentrisch-Sklerodermiform	1
Oberflächlich/multizentrisch-Solid	1
Oberflächlich/multizentrisch-Sonstige	1
Sklerodermiform-Solid	<0,0001
Sklerodermiform-Sonstige	1
Solid-Sonstige	1

Tabelle 18: Post-hoc-Analyse der histologischen Subtypen

Abbildung 10 veranschaulicht die Aufteilung der notwendigen Exzisionen nach histologischer Unterscheidung.

Man sieht, dass insgesamt am meisten solide Basalzellkarzinome behandelt wurden und die Anzahl der Exzisionen beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom eine größere Streuung nach oben (mehr Exzisionen) hat.

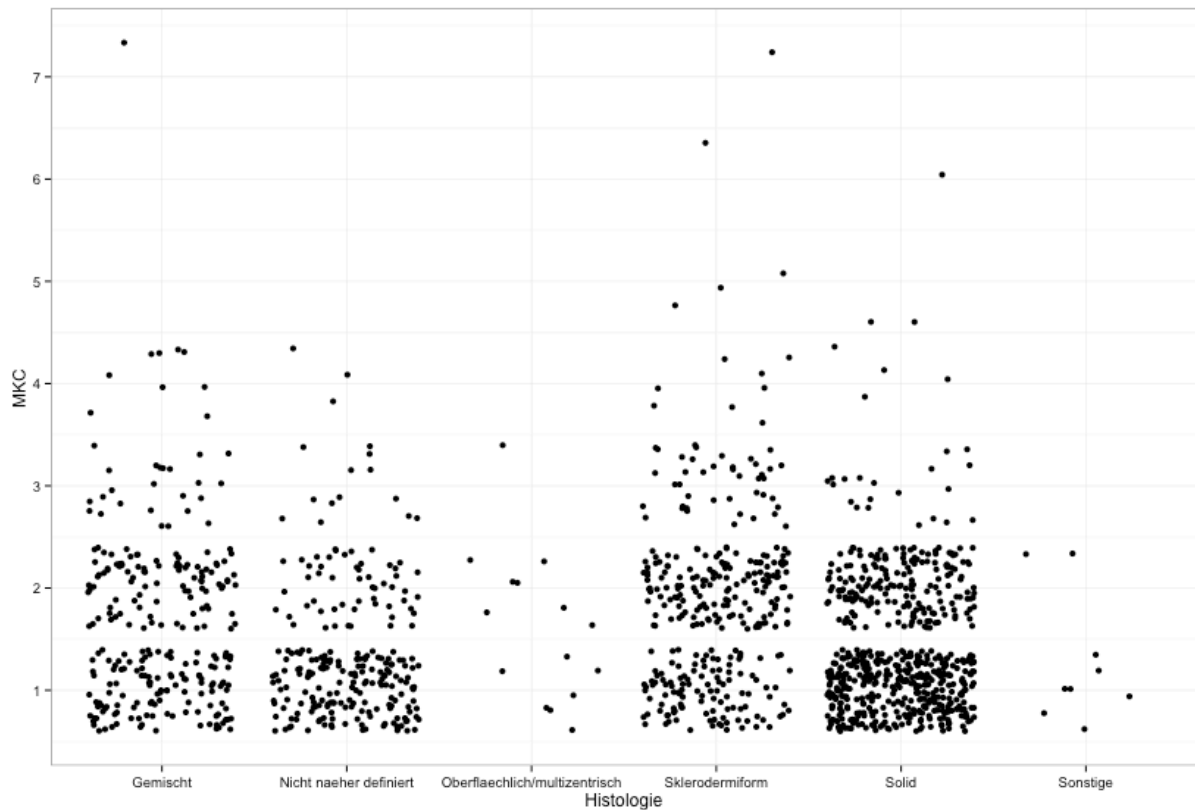


Abbildung 10: Zusammenhang der Histologie mit der Anzahl der notwendigen Exzisionen

3.7 Abhängigkeit der notwendigen Exzisionen von der Tumorgröße

Bezüglich der Tumorgröße lässt sich anhand der vorliegenden Daten kein signifikanter Zusammenhang zur Anzahl der notwendigen Exzisionen bis zur R0-Resektion erkennen. In der durchgeführten linearen Korrelationsanalyse war die Anzahl der benötigten Exzisionen mit der Tumorgröße zwar negativ korreliert ($\rho = -0,005948186$), der Korrelationskoeffizient allerdings nicht signifikant von 0 verschieden. Somit kann ein monotoner Zusammenhang zwischen beiden Variablen weder widerlegt werden, noch kann man überhaupt einen statistischen Zusammenhang der Variablen feststellen.

Abbildung 11 zeigt eine hyperbolische Verteilung der Größe der Exzidate.

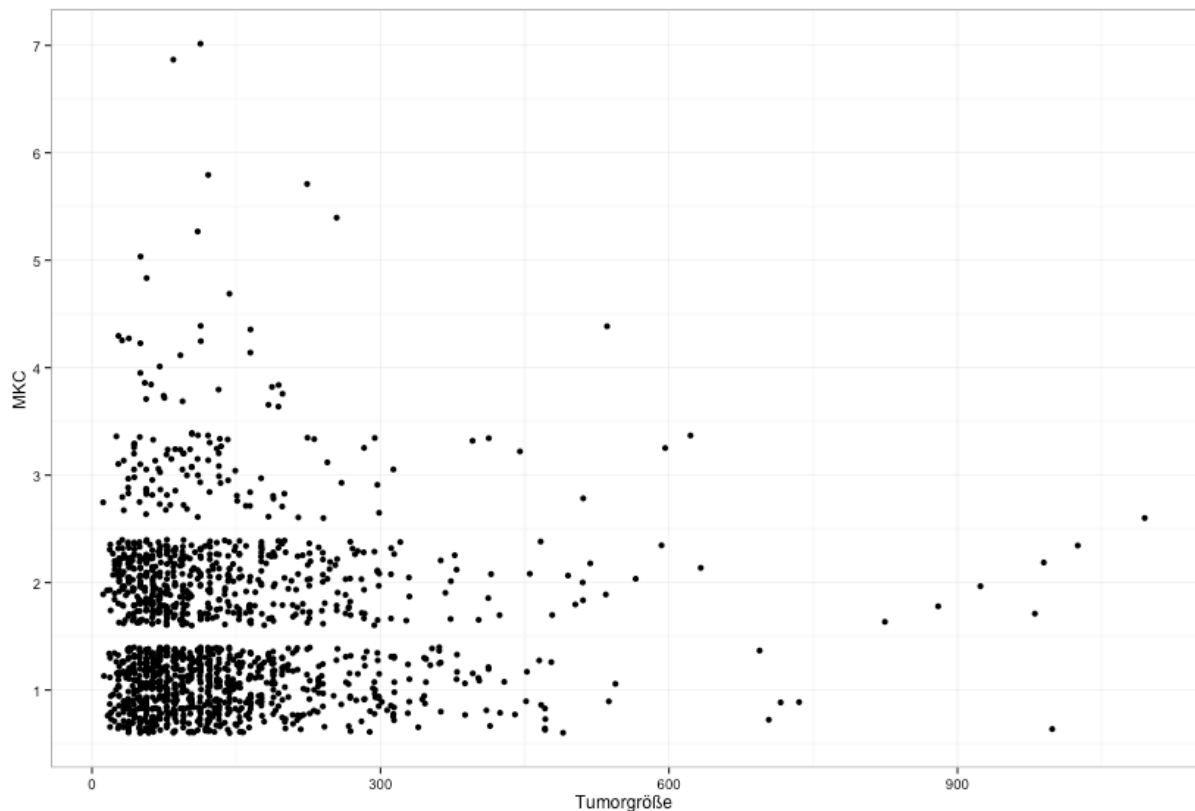


Abbildung 11: Zusammenhang Tumorgröße und Anzahl der notwendigen Schnitte

3.8 Binäre Untersuchung der Anzahl der notwendigen Exzisionen

Da sich aufgrund der Tatsache, dass aufwendige Mehrfacheingriffe meistens ab einem gewissen Zeitpunkt von sehr erfahrenen Operateuren übernommen werden und Tumoren, die mehrfache Eingriffe notwendig machten aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien dementsprechend nicht berücksichtigt wurden, kann es sein, dass die hier vorliegenden Ergebnisse eine Verzerrung aufweisen. Um dieses mögliche Bias mit einer Umgewichtung der untersuchten Daten auszugleichen, wurde die Anzahl der Schnitte in eine binäre Variable umcodiert. Die neue Variable hatte die Ausprägungen „eine Exzision“ und „mehr als eine Exzision“ bis zur RO-Resektion.

Zunächst wurden für alle vorher beschriebenen Variablen die univariablen Unterschiede zwischen einem und mehreren Schnitten untersucht. Im Anschluss wurde mittels binärer Regressionsanalyse eine multivariate Betrachtung durchgeführt.

Bei etwas mehr als der Hälfte des Patientenkollektivs konnte der gesamte Tumor mit einem Eingriff entfernt werden.

	Anzahl (Prozent)
Eine Exzision	802 (55,43 %)
Mehr als eine Exzision	645 (44,57 %)
Gesamtsumme	1447

Tabelle 19: MKC nach binärer Umkodierung

Der Zusammenhang zwischen der Einteilung der Anzahl der notwendigen Eingriffe und der Erfahrung des Operators war wie im stetigen Fall ebenfalls nicht signifikant (p-Wert Chi² Test=0,5782).

Erfahrenheit des Operators		Anzahl der benötigten Exzisionen		
		Eine Exzision	> eine Exzision	Gesamt
Operator	Erfahren	525 (36,28 %)	407 (28,13 %)	932 (64,41 %)
	Mittelgradig erfahren	101 (6,98 %)	82 (5,67 %)	183 (12,65 %)
	Unerfahren	176 (12,16 %)	156 (10,78 %)	332 (22,94 %)
Gesamt		802 (55,42 %)	645 (44,58 %)	1447

Tabelle 20: Erfahrungheit des Operators nach binärer Umkodierung (p=0,5782)

Das Geschlecht wies wieder einen signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl der benötigten Exzisionen auf (Chi² Test: p = 0,03363). Dieser Unterschied ist auch in der Abbildung 12 zu erkennen.

Geschlecht der Patienten		Anzahl der benötigten Exzisionen		
		Eine Exzision	> eine Exzision	Gesamt
Geschlecht	Männlich	444 (30,68 %)	320 (22,11 %)	764 (52,79 %)
	Weiblich	358 (24,74 %)	325 (22,46 %)	683 (47,20 %)
Gesamt		802 (55,42 %)	645 (44,57 %)	1447 (100 %)

Tabelle 21: Geschlechterverteilung nach binärer Umkodierung (p=0,03363)

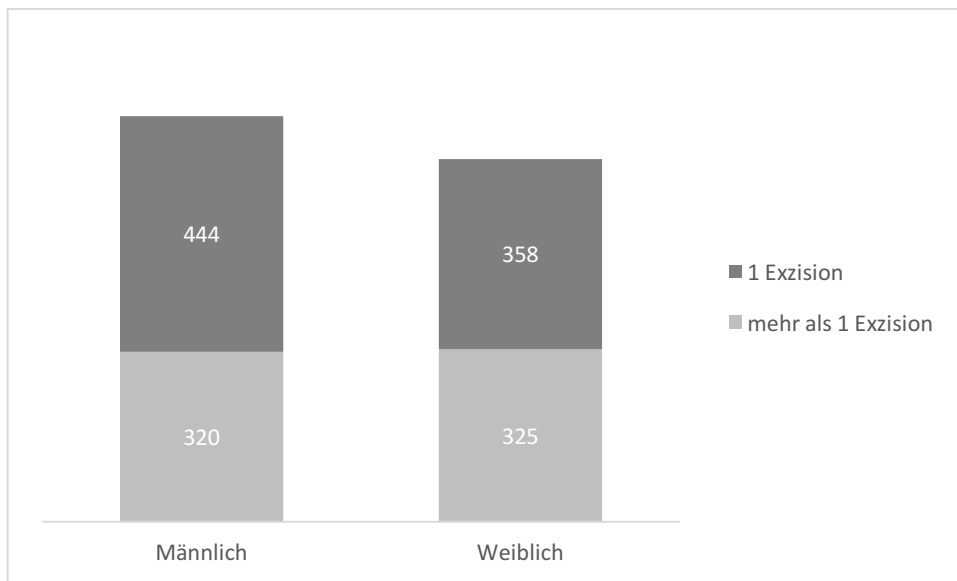


Abbildung 12: Balkendiagramm zur Geschlechterverteilung nach binärer Umkodierung

Die Lokalisation hatte bei der binären Einteilung der Anzahl der notwendigen Exzisionen einen signifikanten Einfluss ($p=0,0009144$). So bestätigte sich nach der Umgewichtung der bereits oben erwähnte Trend und die periorbitale Region, sowie das Ohr benötigten häufiger mehr als eine Operation bis zur vollständigen Exzision. Die prozentuale Aufteilung der Lokalisationen nach der Schnitzzahl ist Abbildung 7 zu entnehmen.

		Anzahl der benötigten Exzisionen		
		Eine Exzision	> eine Exzision	Gesamt
Lokalisation	Hals	6 (0,41 %)	0	6 (0,41 %)
	Kinn	11 (0,76 %)	11 (0,76 %)	22 (1,52 %)
	Kopfhaut	32 (2,21 %)	14 (0,97 %)	46 (3,18 %)
	Mund	28 (1,94 %)	21 (1,45 %)	49 (3,39 %)
	Nase	267 (18,45 %)	237 (16,38 %)	504 (34,83 %)
	Nasolabial	33 (2,28 %)	16 (1,11 %)	49 (3,39 %)
	Ohr	64 (4,42 %)	75 (5,18 %)	139 (9,61 %)
	Periorbital	63 (4,35 %)	74 (5,11 %)	137 (9,47 %)
	Schläfe	73 (5,04 %)	60 (4,15 %)	133 (9,19 %)
	Stirn	116 (8,02 %)	66 (4,56 %)	182 (12,85 %)
	Wange	109 (7,53 %)	71 (4,91 %)	180 (12,44 %)
Gesamt		802 (55,41 %)	645 (44,58 %)	1447

Tabelle 22: Lokalisationen nach binärer Umkodierung (p=0,0009144)

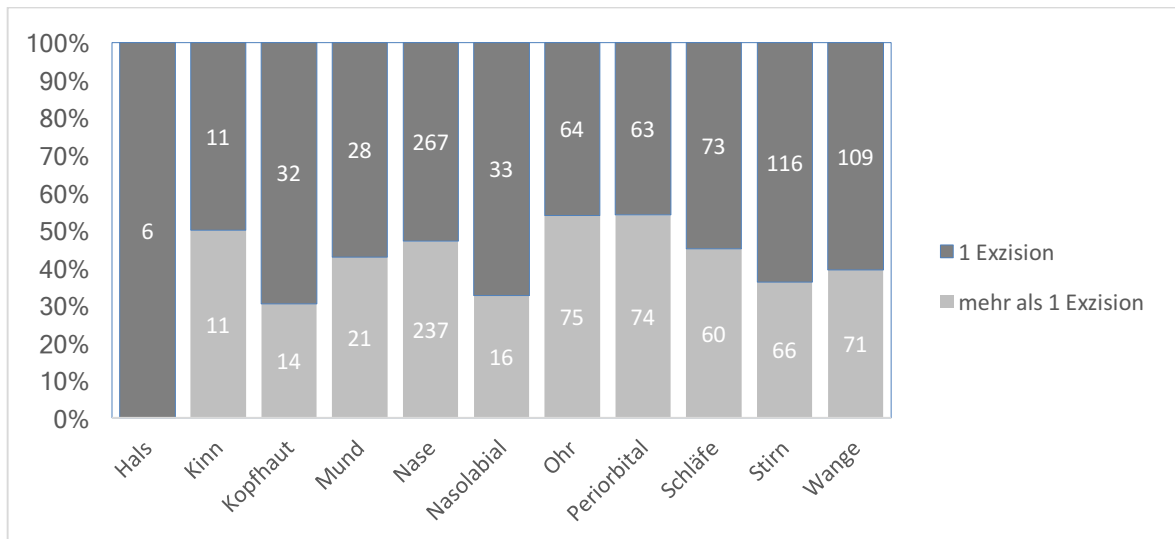


Abbildung 13: Prozentuale Aufteilung der Lokalisation nach binärer Umkodierung

Nach der Umkodierung zeigte sich kein statistischer signifikanter Zusammenhang zwischen Seite und Anzahl der notwendigen Exzisionen (p=0,3513).

		Anzahl der benötigten Exzisionen		
		Eine Exzision	> eine Exzision	Gesamt
Seite	Links	371 (25,64 %)	300 (20,73 %)	671 (46,37 %)
	Mittig	91 (6,29 %)	88 (6,08 %)	179 (12,37 %)
	Rechts	340 (23,50 %)	257 (17,76 %)	597 (41,26 %)
Gesamt		802 (55,43 %)	645 (44,57 %)	1447

Tabelle 23: Seitenverteilung nach binärer Umkodierung (p=0,3513)

Bei den sklerodermiformen und gemischten Tumoren wurde in über 50 % der Fälle mehr als eine Operation benötigt, um den Tumor vollständig zu entfernen. Der Zusammenhang zwischen der binären Schnitteinteilung und der Histologie war signifikant ($p < 0,0001$) und bestätigt erneut die Ergebnisse der ursprünglichen Daten. Abbildung 14 veranschaulicht die unterschiedliche Verteilung der Anzahl der notwendigen Exzisionen in den verschiedenen histologischen Untergruppen.

		Anzahl der benötigten Exzisionen		
		Eine Exzision	> eine Exzision	Gesamt
Histologie	Solid	378 (26,12 %)	221 (15,27 %)	599 (41,40 %)
	Sklerodermiform	115 (7,95 %)	211 (14,58 %)	326 (22,53%)
	Oberflächlich/ multizentrisch	7 (0,48 %)	7 (0,48 %)	14 (0,97 %)
	Gemischt	126 (8,71 %)	134 (9,26 %)	260 (17,97 %)
	Sonstige	7 (0,48 %)	2 (0,14 %)	9 (0,62 %)
	Nicht näher definiert	169 (11,68 %)	70 (4,84 %)	239 (16,52 %)
Gesamt		802 (55,43 %)	645 (44,57 %)	1447 (100 %)

Tabelle 24: Histologie nach binärer Umkodierung (p=<0,0001)

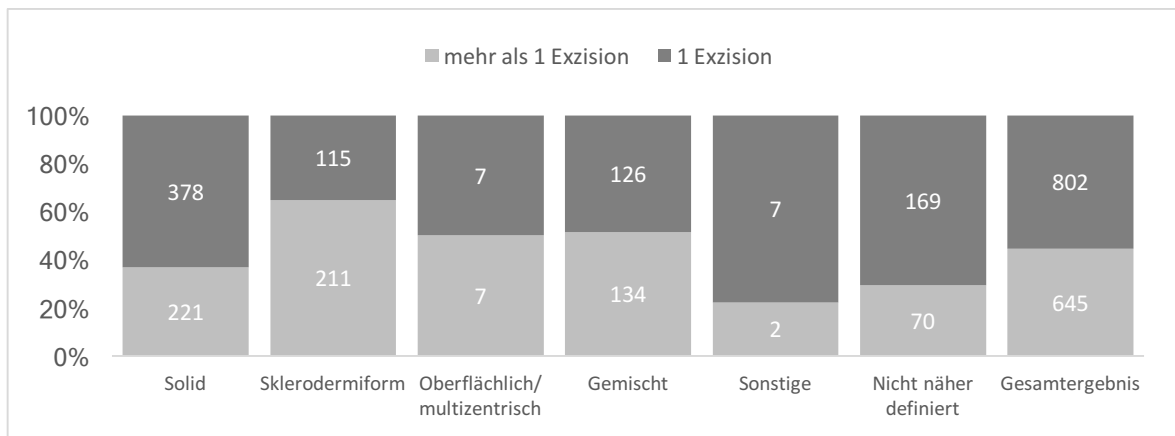


Abbildung 14: Histologie nach binärer Umkodierung

Bezüglich des Alters und der Tumorgöße konnte auch nach binärer Umkodierung keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0,1947$).

3.9 Multivariate Analysen

Um multivariate Zusammenhänge zwischen den Tumortypen und der Lokalisationen in Bezug auf die Anzahl der notwendigen Exzisionen zu untersuchen, wurden verschiedene binäre Regressionen berechnet.

Da die Tumoren am Hals im untersuchten Kollektiv immer bei der ersten Operation vollständig entfernt wurden, wurden diese bei den multivariaten Analysen nicht berücksichtigt.

Zunächst wurde die Lokalisation mit der Tumorseite kombiniert. Hier ergab sich ein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisation auf die Anzahl der notwendigen Exzisionen. Die Seite (rechts/links/mittig) hatte in dieser Untersuchung keinen Einfluss.

Als Referenzkategorie in der Lokalisation wurde die Kopfhaut gewählt. Gegenüber dieser Referenz hatten die Nase, die Periorbitalregion und das Ohr jeweils ein erhöhtes Risiko, mehr als eine Exzision zur R0-Resektion zu benötigen. Die Nase zeigte ein Odds Ratio von 2,064. Somit ist das Risiko mehr als eine Operation zur vollständigen Exzision zu benötigen im Vergleich zur Kopfhaut um das Doppelte erhöht, beim Ohr und der Periorbitalregion um etwa das dreifache (jeweils $OR = 2,923$). Schläfe, Stirn, Wange, Mund, Kinn und die Nasolabialregion zeigten zwar mit einem OR von >1 ein erhöhtes Risiko, allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant.

	p (Signifikanz- test)	Exp(B)=OR (Odds Ratio)
LOKALISATION (Kopfhaut)	<i>0,002</i>	n.a.
Schläfe	0,052	2,048
Stirn	0,407	1,344
Periorbital	<i>0,004</i>	2,923
Nase	0,03	2,064
Ohr	<i>0,003</i>	2,923
Wange	0,177	1,624
Nasolabial	0,666	1,212
Mund	0,157	1,85
Kinn	0,114	2,325
SEITE (mittig)	0,22	n.a.
links	0,153	0,772
rechts	0,082	0,728

Tabelle 25: Regressionsanalyse Tumorlokalisierung und Seite mit Angabe der Odds Ratios; in Klammern angegeben sind die Referenzvariable: Kopfhaut (bei Lokalisation) und mittig (bei Seite); signifikante Werte sind kursiv gedruckt

Anschließend wurden alle vorher aufgezählten Variablen in das Regressionsmodell mit aufgenommen. Dies waren die OP-Erfahrung, das Geschlecht und Alter des Patienten, die Lokalisation, die Seite, die Histologie und die Tumorgöße. Als Referenzwerte (fett gedruckt) dienten hier erneut die Kopfhaut (Lokalisation), die nicht näher bezeichneten Tumoren (Histologie), die Mitte (Seite), sowie die erfahrenen Operateure (Erfahrenheit des Operateurs).

	p (Signifikanz- test)	Exp(B)=OR (Odds Ratio)
OPERATEUR (Unerfahren)	0,529	
Erfahren	0,288	0,864
Mittelgradig erfahren	0,822	0,957
GESCHLECHT	0,549	1,073
LOKALISATION (Kopfhaut)	<0,0001	
Schläfe	0,122	1,810
Stirn	0,645	1,187
Periorbital	<i>0,002</i>	<i>3,382</i>
Nase	<i>0,051</i>	<i>1,991</i>
Ohr	<i>0,006</i>	<i>2,858</i>
Wange	0,267	1,517
Nasolabial	0,624	1,258
Mund	0,214	1,768
Kinn	0,130	2,342
SEITE (mittig)	0,549	
Links	0,481	0,875
Rechts	0,287	0,816
ALTER	0,607	1,003
GRÖSSE MKC 1	0,412	1,000
HISTOLOGIE (Nicht näher bezeichnet)	<0,0001	
Solid	0,072	1,356
Sklerodermiform	<i>0,000</i>	<i>4,681</i>
Oberflächlich/multizentrisch	0,108	2,499
Gemischt	<i>0,000</i>	<i>2,687</i>
Sonstige	0,550	0,613

Tabelle 26: Regressionsanalyse aller Variablen mit Angabe der Odds Ratios; in Klammern angegeben sind die Referenzvariablen; signifikante Werte sind kursiv gedruckt

Die Lokalisation und die Histologie der Tumore zeigten einen signifikanten Einfluss in der binären Regression. Bei der Lokalisation hatten wieder das Ohr, die periorbitale Region und die Nase erhöhte Risiken, die Odds Ratios waren denen der vorhergegangenen Untersuchung sehr ähnlich (OR 2,9, 3,4 und 1,9). Bei der Histologie zeigten die sklerodermiformen und die gemischten Tumortypen mit einer Odds Ratio von 4,7 bzw. 2,7 ein erhöhtes Risiko. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Histologie zu bestimmen wurde eine binäre Regression mit einem Interaktionsterm dieser beiden Variablen berechnet. Hierbei waren wieder die Kopfhaut und die nicht näher definierten Tumoren die Referenzen. Der übersichtlicheren Darstellung halber sind in Tabelle 28 nur die signifikanten Parameter dargestellt, deren Kombinationen ein erhöhtes Risiko für mehrere Exzisionen bedeuten. Die übrigen Analysen ergaben keine Signifikanzen in Bezug auf Histologie und Lokalisation.

		Signifikanz -test	Exp(B) =OR
Histologie (nicht näher bezeichnet)	Lokalisation (Kopfhaut)		
Solid	Periorbital	0	2,746
Solid	Ohr	0,003	2,415
Sklerodermiform	Schläfe	0	4,824
Sklerodermiform	Stirn	0,001	2,987
Sklerodermiform	Periorbital	0,001	14,473
Sklerodermiform	Nase	0	5,185
Sklerodermiform	Ohr	0	8,617
Sklerodermiform	Wange	0,003	2,948
Sklerodermiform	Mund	0,015	5,628
Gemischt	Schläfe	0,004	2,714
Gemischt	Stirn	0,042	1,993
Gemischt	Periorbital	0,107	2,172
Gemischt	Nase	0	3,582
Gemischt	Ohr	0,003	3,154
Gemischt	Wange	0,045	2,129

Tabelle 27: Regressionsanalyse zum Vergleich von Lokalisation und Histologie; in Klammern die Referenzvariablen angegeben; nur signifikante Werte dargestellt

Somit sind besonders die Kombinationen des sklerodermiformen Tumors periorbital und der sklerodermiforme Subtyp am Ohr als Risikotumoren zu betrachten. Die Kombination des periorbitalen sklerodermiformen Tumors erhöhte die Wahrscheinlichkeit, mehr als eine Exzision zu benötigen, um das 14,5-fache, ein sklerodermiformer Tumor am Ohr um das 8,6-fache.

4 Diskussion

4.1 Auswertung des Patientenguts

Das Durchschnittsalter der Patienten in dieser Untersuchung lag bei 72 Jahren und liegt damit etwas über den meisten bisher veröffentlichten Daten [150-155]. Hier ist zu beachten, dass 90% der Patienten unter stationären Bedingungen operiert wurden, das heißt, dass in vielen Fällen weitere Risikofaktoren neben dem fortgeschrittenen Lebensalter vorlagen. Eberle et al erreichten bei ihrer Studie 2014, die ebenfalls stationäre Patienten aus der Hautklinik Tübingen umfasste, ein Durchschnittsalter von 71 Jahren [156].

Frauen und Männer waren wie in den oben genannten Studien etwa gleich häufig betroffen, was sich mit anderen Untersuchungen deckt [69, 155]. Das Alter der Patienten hatten in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Anzahl der notwendigen Exzisionen bis zur R0-Resektion. Allerdings waren bei Frauen signifikant mehr Eingriffe notwendig als bei den Männern. Aufgrund des bei Frauen häufig gesteigerten kosmetischen Anspruchs ist eine zurückhaltende Herangehensweise des Operateurs in Betracht zu ziehen, um den Defekt so klein wie möglich zu halten. Außerdem zeigten sich bei Frauen in dieser Studie signifikant mehr sklerodermiforme Basalzellkarzinome, was sich mit anderen Studien deckt [153, 157]. Rezidive waren in nur 5,8 % dokumentiert, was vor allem für stationär operierte Fälle wenig erscheint. Allerdings kann hier aufgrund der retrospektiven Auswertung auch eine Verzerrung vorliegen. Es ist nicht sicher davon auszugehen, dass jeder Patient für das MKC-Protokoll ausdrücklich befragt wurde oder sich an eine Voroperation erinnern konnte. Einigen Patienten, vor allem mit mehreren Tumoren, ist oft nicht klar, wo vorangegangene Hautveränderungen lagen und welche Stellen voroperiert wurden. In 6,7 % der Protokolle wurde keinerlei Angabe zum Rezidiv gemacht.

Auffällig war bereits bei den ausgeschlossenen Fällen, dass sich in 111 Fällen (1,7 % aller ursprünglich erfassten Tumoren) in der Erstexzision kein Resttumor mehr befand. Gründe hierfür können sowohl die Tatsache sein, dass fast alle Patienten bereits vorbiopsiert wurden und ein Tumor auch durch eine Biopsie schon entfernt werden kann. Andererseits lässt sich diskutieren, ob die Biopsie durch eine reaktive Entzündungsreaktion sekundär zur Komplettremission geführt haben kann. In mehreren Studien, die sich mit histologischer Untersuchung der Exzidate befassten, zeigten sich Werte zwischen 36 und 54 % für Resttumor im Nachexzidat nach vorher histologisch bestätigten positiven Schnitträndern

[158-160]. Leider wird nicht erwähnt, in welchem Zeitraum nach der ersten Operation die Nachexzisionen durchgeführt wurden. Swetter et al. zeigten eine höhere Heilungsrate für spinözelluläre Karzinome als Basalzellkarzinome, allerdings signifikant vermehrt nach einer Flachexzision als nach einer Stanzbiopsie [161]. Nouri et al. zeigten in einer Studie mit 29 Basalzellkarzinomen, dass die Heilungsrate drei Monate nach einer Therapie mittels Kürettage und Elektrodesikkation keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Heilungsrate direkt nach dem Eingriff aufwies [162]. Allerdings scheinen immunologische Vorgänge in der Entstehung und Therapie des Basalzellkarzinoms eine Rolle zu spielen. Die Daten bezüglich eines präventiven Nutzens durch die Einnahme von NSARs sind divergent; Muranushi et al. konnten in einer Metanalyse eine Risikoreduktion um 10% bei Risikopatienten in Bezug auf die Entwicklung von Basalzellkarzinomen darstellen [163]. Zusätzlich legt die Wirksamkeit des Nukleosidanalogons Imiquimod durch die Stimulation von dendritischen Zellen eine immunologische Komponente nahe.

4.2 Benötigte Exzisionen

Insgesamt waren durchschnittlich 1,57 Exzisionen notwendig. Hier könnte die tatsächliche Zahl etwas höher sein, da aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien Fälle mit verschiedenen erfahrenen Operateuren ausgeschlossen wurden und vor allem bei mehrfach nötigen Nachexzisionen häufig ein erfahrener Operateur übernimmt. Andererseits ist wie oben erwähnt in 111 Fällen mikroskopisch kein Tumor bei der Exzision gesehen worden. Nach erfolgter Biopsie mit nicht schnittfreien Rändern ist die Exzision von Basalzellkarzinomen im Gesicht die Therapie der Wahl, unabhängig vom histologischen Ergebnis postoperativ. Daher werden durch das Ausschließen dieser Fälle die notwendigen Exzisionen insgesamt erhöht.

Nach der Erstexzision waren mit 55,4 % bereits über die Hälfte der Tumoren vollständig erfasst, nach der ersten Nachexzision schon 90,8 % und nach insgesamt vier Schnitten sind 99,4 % der Basalzellkarzinome in toto exzidiert.

Interessant erscheint hier ein Vergleich mit der operativen Sanierung nach Mohs Methode, wie sich hauptsächlich in den USA angewandt wird. Smeets et al. sahen in einer retrospektiven Literaturrecherche einen Durchschnitt von 1,77 benötigten Operationen bis zur R0-Resektion [164]. Tabelle 29 fasst einige Arbeiten bezüglich der Anzahl der benötigten Exzisionen zusammen.

Arbeit	R0-Resektion nach 1. Operation	nach 2. Operation	Durchschnitt	Betrachtete Tumore	Form der Datensammlung	Anzahl der Patienten/Tumoren
Bialy et al., USA, 2004 [165]	n. b.	n. b.	1,5	NMSC	prospektiv	98/98
Batra et al., USA, 2002 [153]	28 %	78 %	2,06	NMSC	retrospektiv	n.b./1131
Smeets et al., Niederlande, 2004 [164]	25 %	71 %	n. b.	BZK	retrospektiv	620/720
Smeets et al., Niederlande, 2004 [69]	n. b.	92 %	n. b.	BZK	prospektiv	565/612
Leibovitch et al., Australien, 2005 [152]	n. b.	n. b.	1,73	BZK	prospektiv	11127/11127
Merritt et al., USA, 2012 [166]	n. b.	n. b.	1,6	NMSC	prospektiv	1550/1792
Kimyai-Asadi et al., USA, 2005 [167]	n. b.	n. b.	1,7	NMSC	retrospektiv	1540/1540
Hoorens et al., Belgium, 2016 [168]	25,2 %	80,7%	2,01	BZK	prospektiv	1062/1062
Flohil et al., Niederlande, 2013 [169]	43,5 %	n. b.	n. b.	BZK	retrospektiv	1174/1464
Cook et Zitelli, USA, 1998 [170]	67 %	90 %	1,5	NMSC	prospektiv	n.b./400
Alam et al., USA, 2010 [171]	42 %	83 %	1,9	BZK, SZK	retrospektiv	2000/2000
Mulvaney et al., USA, 2014 [172]	n. b.	84 %	n. b.	BZK	retrospektiv	7732/7732
Orengo et al., USA, 1997 [155]	29,8 %	74,3 %	n. b.	BZK	retrospektiv	342/342
Steinman et al., USA, 2016 [173]	49,6 %	88,7 %	1,66	BZK, AK, SZK	retrospektiv	n.b. / 1834
Aktuelle Studie	55,4 %	90,8 %	1,57	BZK	retrospektiv	1283/1447

Tabelle 28: Studien zur Anzahl der benötigten Operationszyklen bis zur R0-Resektion bei Mohs Chirurgie

Die Untersuchungen sind wie diese teils retrospektiv durchgeführt wurden. Bei den o. g. Untersuchungen (die aktuelle Studie ausgeschlossen), bei denen die durchschnittliche Exzisionszahl angegeben wurde, ergibt sich ein Durchschnitt von 1,74 OP-Zyklen.

Ein Vergleich zu den oben genannten prospektiven Studien ist sicherlich fehleranfällig.

Allerdings wird aufgrund der hohen Kostenintensität nicht jeder Patient mit Mohs Technik behandelt, so dass bei den betrachteten Tumoren meist weitere Risikofaktoren (histologischer Subtyp, Lokalisation) vorliegen. Erschwert wird der Vergleich zusätzlich durch die Tatsache, dass auch andere nonmelanozytäre Tumoren mit Mohs Methode exzidiert werden, während in dieser Arbeit ausschließlich Basalzellkarzinome betrachtet wurden.

Dies ist die erste Untersuchung, die sich mit den benötigten Exzisionen für Basalzellkarzinome nach der Münchener Methode beschäftigt. Im Vergleich zu Mohs Chirurgie sind die Daten, vor allem nach der zweiten Exzision, nach der in unserer Untersuchung 90,8 % aller Basalzellkarzinome vollständig exzidiert waren und mit einem Durchschnitt von 1,57 zu den o. g. 1,74 Exzisionen, besser. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die senkrechte Schnittführung der Münchener Methode bei tiefenausgedehnten Tumoren gewebesparender ist gegenüber der Mohs Chirurgie. Boehring et al. verglichen in einer prospektiven Studie die histologische Untersuchung mit Brotlaibtechnik mit einer 3D-Aufarbeitung und zeigten dabei signifikant höhere Raten an R1-Resektionen bei der 3D-Technik bei gleicher Tumorverteilung, was die diagnostische Überlegenheit der 3D-Technik hervorhebt [174]. Frühere Studien, die die Resektionsränder bei der klassischen histologischen Aufarbeitung betrachteten werden in Tabelle 29 bezüglich der R0-Resektion nach histologischer Aufarbeitung zusammengefasst. Bei einem einzeitigen Operationsvorgehen ist eine Resektion in sano bei der Erstexzision anstrebenwert, da die Operationswunden auch direkt, im Gesicht teils kompliziert, verschlossen werden. Die Daten dieser Studien unterscheiden sich in Bezug auf die angewandten klinischen Resektionsränder zwischen 2 und 5 mm, was erneut die Notwendigkeit der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie bei Basalzellkarzinomen im Gesicht unterstreicht. Die klinische Einordnung der tatsächlichen Größe bleibt eine große Herausforderung, weshalb die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei Basalzellkarzinomen im Gesicht laut Leitlinie auch der Goldstandard ist.

Arbeit	R0-Resektion	Betrachtete Tumoren	Lokalisation der Tumoren	Form der Datenerhebung	Anzahl der Tumoren
Patel et al., UK, 2013 [159]	89 %	BZK	Ganzer Körper (Gesicht und Hals 94%)	retrospektiv	247
Boehringer et al., Deutschland, 2015 [174]	78,1 %	BZK	Gesicht und Hals	prospektiv	283
Bisson et al., UK, 2002 [175]	96 %	BZK	Ganzer Körper	prospektiv	100
Fleischer et al., USA, 2001 [176]	83,4 %	BZK	Ganzer Körper	retrospektiv	1459
Laloo et Sood, UK, 2000 [177]	95 %	(gut abgrenzbare) BZK	Gesicht und Hals	prospektiv	63
Wilson et al., UK, 2004 [158],	93,8 %	BZK	Gesicht und Hals	retrospektiv	3795
Farhi et al., Frankreich, 2007 [178]	89,7 %	BZK	Ganzer Körper (52,7 % Gesicht)	retrospektiv	284
Griffiths, UK, 1999 [160]	93 %	BZK	Ganzer Körper (85,5 % Kopf und Hals)	retrospektiv	1392
Bogdanov-Berezovsky et al., Isreal, 2001 [179]	89,2 %	BZK	Ganzer Körper	retrospektiv	1478
Kumar et al., UK, 2000 [180]	95,3 %	BZK	Gesamter Körper (85 % Kopf und Hals)	retrospektiv	879

Tabelle 29: Studien zur R0-Resektion bei klassisch histologischer Aufarbeitung

4.3 Erfahrungheit des Operateurs

Die Erfahrungheit des Operateurs zeigte in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der notwendigen Exzisionen. Dies bestätigt die Ergebnisse von zwei früheren Studien, die die Erfahrungheit und den Ausbildungsweg der Operateure bei Mohs Chirurgie untersucht haben [171, 173]. Auch bei zwei großen retrospektiven Untersuchungen von histologisch untersuchten Exzidaten konnte kein Unterschied in der Erfahrungheit des Operateurs gezeigt werden [176, 180]. Es gibt unseres Wissens nach bislang keine Studien, die sich mit dem Erfahrungsgrad der Operateure bei der in Deutschland bevorzugten 3D-Methoden beschäftigen.

Steinman et al. sahen allerdings einen Unterschied der zu behandelnden Tumoren. Die Daten legten nahe, dass kompliziertere Tumoren eher bei vermeintlich besser ausgebildeten

Chirurgen exzidiert werden [173]. In unserem Fall wurde keine explizite Auswahl des Operateurs abhängig von der Tumorbeschaffenheit getroffen. Aber auch hier könnte ein ähnliches Bias vorliegen, da schwierig zu operierende Lokalisationen oder besonders große Tumoren von vornherein von einem erfahrenen Operateur adressiert werden, beziehungsweise im Verlauf von einem erfahrenen Operateur übernommen und in dieser Studie daher ausgeschlossen wurden. Insgesamt haben die erfahrenen Operateure auch am häufigsten operiert.

Einerseits lässt sich annehmen, der erfahrene Operateur erkennt Tumorgrenzen eventuell besser als der unerfahrene, allerdings weisen unerfahrene Operateure sicherlich eine höhere Divergenz in ihrem operativen Herangehen aus. Während der eine zögerlicher und mit klinisch kleinerem Sicherheitsabstand exzidiert, wird der andere versuchen, einen Nachschnitt möglichst zu vermeiden.

Ältere Studien, die die Resektionsränder bei der histologischen Aufarbeitung untersuchten, zeigen große Varianzen bei den empfohlenen klinischen Sicherheitsabständen [158, 175, 178, 181]. Bei Kimyal-Asadi et al. zeigten sich bei Mohs Chirurgie sogar weniger Tumoren nach der ersten Operation non in sano exzidiert bei 1 mm Sicherheitsabstand als bei 2 mm [167]. Das legt nahe, dass die Einschätzung der tatsächlichen Tumorgrenzen auch bei sehr erfahrenen Operateuren schwierig ist.

Fleischer et al. sahen in ihrer Studie, dass plastische Chirurgen und HNO-Ärzte signifikant häufiger eine inkomplette Resektion erreichten als Allgemeinchirurgen und Dermatologen, in der Subanalyse konnte die Signifikanz für plastische Chirurgen aber nicht bestätigt werden [176].

4.4 Histologie

Fast die Hälfte aller Tumoren in dieser Untersuchung war vom soliden Subtyp, was sich mit anderen Studien deckt [174, 175]. Bei Leibovitch et al. war diese Zahl mit 70 % sogar noch deutlich höher [152]. Bei Farhi et al. zeigten sich genauso viele noduläre wie superfizielle Tumoren, aber nur die Hälfte der betrachteten Tumoren befand sich am Kopf [178]. In anderen quantitativen Studien lagen in 40 % der untersuchten Tumoren gemischte Subtypen vor [46].

Nur 1 % der Basalzellkarzinome waren vom oberflächlichen Subtyp. Diese Unterart kommt allerdings auch am häufigsten am Stamm vor und ist auch aufgrund der topischen

Therapiemöglichkeiten eine gesonderte Entität und wird nur sehr selten mittels mikroskopisch kontrollierter Chirurgie behandelt.

Der sklerodermiforme Subtyp ist bezüglich der Ausdehnung klinisch am schwierigsten einzuschätzen. Dies bestätigte sich auch in dieser Untersuchung. Es waren signifikant mehr Exzisionen bis zur R0-Resektion nötig im Vergleich zu den nicht näher definierten und auch dem soliden Typ. Letzterer zeigte mit durchschnittlich 1,43 Operationen auch im Vergleich zu den gemischten Subtypen ein signifikant günstigeres Ergebnis.

Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Vergleichsstudien [152, 153, 168, 178]

4.5 Lokalisation

Die am häufigsten betroffenen Region in dieser Arbeit war die Nase, was sich mit anderen Studien deckt [152-154, 182, 183]. Da an der Nase der Verschluss eines Defekts häufiger mit einer komplizierteren Lappenplastik oder einer fragilen Vollhauttransplantation erfolgen muss, werden diese Eingriffe auch eher im stationären Rahmen durchgeführt. Einzelne Studien zeigen, dass Basalzellkarzinome überproportional häufig in den embryonalen Fusionszonen des Gesichts (Augeninnenwinkel, Nasenabhänge und paranasale Region, Falten der Nasenflügel und Philtrum) liegen [150].

Auffällig war, dass alle (wenn auch insgesamt nur 6) in dieser Untersuchung betrachteten Fälle von Basalzellkarzinomen am Hals bei der Erstexzision vollständig entfernt wurden. Hier wären größere prospektive Studien sinnvoll für eine generelle Empfehlung, diese Tumoren mit direktem Wundverschluss zu entfernen und eine formalinfixierte histologische Aufarbeitung abzuwarten.

In unserer Untersuchung zeigte sich zunächst in der Regressionsanalyse zwar eine Signifikanz bezüglich der notwendigen Exzisionen abhängig von der Lokalisation, aber aufgrund der Vielzahl an unterschiedenen Lokalisationen war die hier betrachtete Fallzahl zu klein, eine Differenzierung zu finden. Nach Umkodieren auf eine binäre Betrachtung (eine Exzision der mehr als eine Exzision notwendig) und somit einer Verlagerung der Gewichtung zeigte sich, dass das Ohr und die Periorbitalregion signifikant mehr Exzisionszyklen benötigten. Dies deckt sich mit anderen Studien [153].

In Kombination mit den histologischen Subtypen potenzierten sich diese Zusammenhänge noch weiter: das periorbitale sklerodermiforme Basalzellkarzinome erwies sich im Vergleich zum nicht näher definierten Basalzellkarzinom an der Kopfhaut mit einem Odds

Ratio von 14,5 als Risikotumor, ebenso wie das sklerodermiforme Basalzellkarzinome am Ohr (OR=8,6). Mulvaney et al. zeigte, dass auch bei der Moh's Chirurgie Basalzellkarzinome am Ohr signifikant mehr Operationszyklen erfordern als Tumoren, die nicht am Ohr liegen [172]. Von Leibovitch et al. konnte in einer großen prospektiven multizentrischen Studie mit 11127 Patienten gezeigt werden, dass Tumoren an den Schläfen, den Ohren, periokulär, der Nase, am Hals und am Stamm eine signifikant größere Ausdehnung hatten als klinisch präoperativ angenommen [152].

Entgegen der klinischen Erfahrung zeigte sich in dieser Studie kein erhöhtes Risiko nasolabial aufgrund der Embryonalfalte, wo Basalzellkarzinome häufiger tief in die Muskulatur infiltrieren. Dies könnte daran liegen, dass an dieser Stelle von vorne herein tiefer greifend geschnitten wird.

4.6 Größe

Obwohl sich bei der Korrelationsanalyse ein Zusammenhang zwischen größeren Tumoren und mehreren Schnitten zeigte, war dieser nicht signifikant. Bezüglich der Tumorgöße sind vorangegangene Studienergebnisse nicht übereinstimmend. Smeets et al. sahen ebenfalls keinen Zusammenhang [69], wohingegen andere Studien eine signifikante Korrelation zwischen der präoperativen Tumorgöße und der Anzahl der benötigten Exzisionszyklen nach Moh's Chirurgie bei nichtmelanozytären Tumoren darstellten [153, 168]. Allerdings wurden bei Batra et al. auch basosquamöse Karzinome erfasst, die, wie auch in den Ergebnissen ersichtlich, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine größere subklinische Tumorausdehnung haben. In Studien mit histologischer Aufarbeitung konnte ein Zusammenhang der Größe des Exzidats mit histologisch bestätigten R1-Resektionen nachgewiesen werden [174, 181].

In der vorliegenden Untersuchung wurden Fälle von Patienten eingeschlossen, die sich nach Überweisung durch einen niedergelassenen Hautfacharzt zur Operation vorstellten. Somit können vorangegangene Probiopsien die Befunde bereits verkleinert haben. Kleinere Tumoren werden von vielen niedergelassenen Dermatologen auch ambulant exzidiert und nicht zur mikroskopisch kontrollierten Chirurgie vorgestellt, was eine weitere Verzerrung bewirken könnte.

Gegebenenfalls beeinflusst die präoperative Tumorgöße auch die Herangehensweise des Operateurs: ist aufgrund der Tumorgöße ohnehin ein Wundverschluss mittels Transplantat

geplant, kann die Erstexzision größer erfolgen, um dem Patienten weitere Eingriffe zu ersparen.

5 Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom ist bereits heute die häufigste Form des Hautkrebses bei hellhäutigen Menschen und die Inzidenz steigt weiter. Aufgrund des invasiven Wachstums mit möglicher Infiltration von Gefäßen, Knorpel, Nerven und Knochen kann es trotz seiner geringen Metastasierungsraten lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sein. Daher ist eine adäquate Therapie essentiell. Inzwischen liegen quantitativ und qualitativ hochwertige Daten zu den verschiedenen Therapiemöglichkeiten abhängig vom histologischen Subtyp und Lokalisation vor. Für invasive Tumoren im Gesichtsbereich ist die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie der Goldstandard. In Deutschland werden hierfür verschiedene Aufarbeitungs- und Untersuchungsmethoden angewandt, es gibt bislang wenig Daten, um die Methoden untereinander zu vergleichen. In dieser Arbeit wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die notwendige Anzahl von Exzisionen bis zur R0-Resektion bei der MKC nach der Münchener Methode betrachtet. Es wurden insgesamt 1447 Basalzellkarzinome am Kopf und Hals an 1283 Patienten retrospektiv anhand der MKC-Protokolle untersucht. Bei der Auswahl der Tumoren fiel auf, dass knapp 10 % der gescreenten Tumoren bereits bei der ersten Exzision keine Tumorreste zeigten und das obwohl viele Tumoren vorher bereits histologisch durch Probebiopsie bestätigt worden waren. Dies könnte, wie bereits vermutet und durch die mögliche Lokalthherapie von superfiziellen Basalzellkarzinomen mittels Imiquimod letztendlich auch bestätigt, erneut Hinweise auf einen immunologischen Prozess geben.

Bezüglich der Tumorlokalisierung und der histologischen Subtypen bestätigen sich bereits bekannte Risikofaktoren. In der vorliegenden Untersuchung waren der sklerodermiforme Subtyp präoperativ bezüglich der Tumorgrenzen am schwierigsten einzuschätzen, der solide Subtyp benötigte durchschnittlich am wenigsten Exzisionen. Das Ohr und die Periorbitalregion erhöhten das Risiko signifikant, mehr als eine Exzision zur R0-Resektion zu benötigen. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom am Ohr und periorbital waren die beiden Kombinationen mit der höchsten Odds Ratio. Entgegen der klinischen Erfahrung zeigte sich hier allerdings kein erhöhtes Risiko nasolabial aufgrund der Embryonalfalte, wo Basalzellkarzinome häufiger tief in die Muskulatur infiltrieren. Am Hals hingegen ist zu diskutieren, ob die weniger aufwendige Operation mit konventioneller Histologie eine Alternative zur MKC darstellt. Allerdings wurden in dieser Studie nur 6 Tumoren am Hals eingeschlossen.

Keinen Einfluss auf die Anzahl der Operationen hat nach dieser Untersuchung der Erfahrungsgrad des Operateurs.

Interessant wäre ein Vergleich innerhalb der in Deutschland verbreiteten, teils unterschiedlichen Aufarbeitungsmethoden der MKC.

Es bleibt abzuwarten, ob sich die Erwartungen an die optische Kohärenztomographie in den kommenden Jahren bestätigen und sich die Methode als ergänzendes Verfahren zur genaueren Darstellung der Tumorgrenzen vor einer Operation etablieren kann. Hierfür wäre aber eine Kennzeichnung bei Auflage des Tomographen nötig, was aktuell nicht möglich ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1069-80.
2. Robert-Koch-Institut, e.V. GdeKiD. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin, 2013: 128.
3. Christenson L, Borrowman T, Vachon C. Incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA.* 2005; 294: 681-90.
4. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, Chinni LM, Gobello T, Mazzanti C, Puddu P, Pasquini P. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 1162-8.
5. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer--a case-control study. *Int J Cancer.* 1991; 48: 650-62.
6. Gallagher R, Hill G, Najdik C. Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995; 131: 157-63.
7. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, Franceschi S, Gafa L, Perea E, Navarro C, Laurent R, Schrameck C, Talamini R, Tumino R, Wechsler J. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996; 73: 1447-54.
8. Reifenberger J, Wolter M, Knobbe CB, Köhler B, Schönicke A, Scharwächter C, Kumar K, Blaschke B, Ruzicka T, Reifenberger G. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 43-51.
9. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet.* 2010; 375: 673-85.
10. Sozialgericht Aachen, Urteil vom 16. März 2012 - S 6 U 63/10 -, Juris.
11. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer.* 1998; 78: 144-8.
12. Boyd AS, Shyr Y, King Jr LE. Basal cell carcinoma in young women: An evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 706-09.

13. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 224-26.
14. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 552-62.
15. Bakos RM, Kriz M, Mühlstadt M, Kunte C, Ruzicka T, Berking C. Risk factors for early-onset basal cell carcinoma in a German institution. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 705-9.
16. Brin L, Zubair A, Brewer J. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15: 339-56.
17. Molina BD, Leiro MG, Pulpon LA, Mirabet S, Yanez JF, Bonet LA, Vilchez FG, Delgado JF, Manito N, Rabago G, Arizon JM, Romero N, Roig E, Blasco T, Pascual D, de la Fuente L, Muniz J. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplantation proceedings.* 2010; 42: 3001-5.
18. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 1221-26.
19. 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: 498-504.
20. Tilli CM, Van Steensel MA, Krekels GA, Neumann HA, Ramaekers FC. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1108-24.
21. Moloney FJ, Comber H, Conlon PJ, Murphy GM. The role of immunosuppression in the pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 790-91.
22. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2006; 54: 189-206.
23. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 758-63.
24. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, Stevens MM. Risk of basal cell carcinoma and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1848-53.
25. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1007-11.

26. Ron E, Preston D, Mabuchi K, Tokuoka S, Kishikawa M, Iseki M, Kobuke T, Tokunaga M. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control*. 1998; 9: 393-401.
27. Sugiyama H, Misumi M, Kishikawa M, Iseki M, Yonehara S, Hayashi T, Soda M, Tokuoka S, Shimizu Y, Sakata R, Grant EJ, Kasagi F, Mabuchi K, Suyama A, Ozasa K. Skin Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors from 1958 to 1996. *Radiat Res*. 2014; 181: 531-39.
28. Steinert M, Weiss M, Gottlober P, Belyi D, Gergel O, Bebesko V, Nadejina N, Galstian I, Wagemaker G, Fliedner TM, Peter RU. Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 417-23.
29. Gottlober P, Steinert M, Weiss M, Bebesko V, Belyi D, Nadejina N, Stefani FH, Wagemaker G, Fliedner TM, Peter RU. The outcome of local radiation injuries: 14 years of follow-up after the Chernobyl accident. *Radiat Res*. 2001; 155: 409-16.
30. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 231-8.
31. Milan T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 115-23.
32. Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya NP, Subramaniam P, Thompson BS, Neale RE, Green AC, Whiteman DC. Cigarette Smoking and the Risks of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 1700-08.
33. Wesseling C, Antich D, Hogstedt C, Rodríguez AC, Ahlbom A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *Int J Epidemiol*. 1999; 28: 365-74.
34. Gallagher RP, Bajdik CD, Fincham S, Hill GB, Keefe AR, Coldman A, McLean DI. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5: 419-24.
35. Fabbrocini G, Triassi M, Mauriello MC, Torre G, Annunziata MC, Vita VD, Pastore F, D'Arco V, Monfrecola G. Epidemiology of skin cancer: role of some environmental factors. *Cancers (Basel)*. 2010; 2: 1980-9.
36. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, Gurzau E, Rudnai P, Koppova K, Févotte J, Vahter M, Leonardi G, Goessler W, Kumar R, Fletcher T. Occupational exposure to arsenic and risk of nonmelanoma skin cancer in a multinational European study. *Int J Cancer*. 2013; 133: 2182-91.
37. Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ. Evidence that arsenite acts as a cocarcinogen in skin cancer. *TAAP*. 2004; 198: 394-404.

38. Berneburg M. Genodermatosen. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin Heidelberg: Springer, 2012: 922-27.
39. Luande J, Henschke CI, Mohammed N. The Tanzanian human albino skin. Natural history. *Cancer*. 1985; 55: 1823-8.
40. Hornstein OP, Weidner F. Histopathologie der Haut. Teil 2. Stoffwechselerkrankungen und Tumoren: Tumoren der Haut. C Basaliome. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E: Spezielle pathologische Anatomie. Berlin Heidelberg: Springer, 1979: 190-206.
41. Buettner PG, Raasch BA. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer*. 1998; 78: 587-93.
42. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 1-6.
43. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, Hou J, Wang L, Yue H, Hauschild A. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 774-83.
44. Robinson JK, Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 643-8.
45. McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, Amdur RJ, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Skin cancer of the head and neck with clinical perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47: 89-93.
46. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23: 1118-26.
47. Hautklinik Erlangen. Solides Basalzellkarzinom. 2016.
48. Hautklinik Erlangen. Sklerodermiformes Basalzellkarzinom. 2016.
49. Jadotte Y, Sarkissian N, Kadrie H, Lambert W. CASE REPORT Superficial spreading basal cell carcinoma of the face: a surgical challenge. *Eplasty*. 2010; 10:e46.
50. Hautklinik Erlangen. Superfizielles Basalzellkarzinom. 2016.
51. Deppe R, Pullmann H, Steigleder G. Dopa-positive cells and melanin in basal cell epithelioma (BCE). *Arch Derm Res*. 1976; 256: 79-83.
52. Maloney ME, Jones DB, Sexton FM. Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27: 74-8.
53. Aoyagi S, Nouri K. Difference between pigmented and nonpigmented basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 1375-9.

54. Hautklinik Erlangen. Pigmentiertes Basalzellkarzinom. 2016.
55. Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal Cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 423-25.
56. Suppa M, Micantonio T, Di Stefani A, Soyer HP, Chimenti S, Fargnoli MC, Peris K. Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 1732-41.
57. Carducci M, Bozzetti M, De Marco G, Foscolo AM, Betti R. Usefulness of margin detection by digital dermoscopy in the traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck including infiltrative/morpheaform type. *J Dermatol.* 2012; 39: 326-30.
58. Pelosini L, Smith HB, Schofield JB, Meeckings A, Dhital A, Khandwala M. In vivo optical coherence tomography (OCT) in periocular basal cell carcinoma: correlations between in vivo OCT images and postoperative histology. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97: 890-4.
59. Ulrich M, von Braunmuehl T, Kurzen H, Dirschka T, Kellner C, Sattler E, Berking C, Welzel J, Reinhold U. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol.* 2015; 173: 428-35.
60. Ruini C, Hartmann D, Saral S, Krammer S, Ruzicka T, von Braunmuehl T. The invisible basal cell carcinoma: how reflectance confocal microscopy improves the diagnostic accuracy of clinically unclear facial macules and papules. *Lasers med Sci.* 2016; 31: 1727-32.
61. Maier T, Kulichova D, Ruzicka T, Kunte C, Berking C. Ex vivo high-definition optical coherence tomography of basal cell carcinoma compared to frozen-section histology in micrographic surgery: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28: 80-5.
62. Meekings A, Utz S, Ulrich M, Bienenfeld A, Nandanan N, Fisher J, McKenzie G, Siegel DM, Feldman E, Markowitz O. Differentiation of basal cell carcinoma subtypes in multi-beam swept source optical coherence tomography (MSS-OCT). *J Drugs Dermatol.* 2016; 15: 545-50.
63. Schule D, Breuninger H, Schippert W, Dietz K, Moehrle M. Confocal laser scanning microscopy in micrographic surgery (three-dimensional histology) of basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 698-700.
64. Ziefle S, Schule D, Breuninger H, Schippert W, Moehrle M. Confocal laser scanning microscopy vs 3-dimensional histologic imaging in basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2010; 146: 843-7.
65. Moehrle M, Käflein L, Ziefle S, Metzler G. Rapid lump examination (RLE) - a new tool for Mohs surgery? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; 9: 534-8.

66. Veenstra M, Ostertag J, Verhaegh M, Nuessle N, Moehrle M. Rapid Lump Examination as a new aid to speedup Mohs micrographic surgery: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2016; 42: 665-71.
67. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1177-83.
68. Telfer NR, Colver GB, Morton CA, Dermatologists BAo. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 35-48.
69. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Neumann HA. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 1766-72.
70. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifenberger J, Dirschka T, Tischendorf L, Becker JC, Löser C, Vordermark D, Bootz F, Pistner H, Grabbe S, Garbe C. S2-Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11: 10-15
71. Löser C, Rompel R, Möhrle M, Häfner H-M, Kunte C, Hassel J, Hohenleutner U, Podda M, Sebastian G, Hafner J, Kaufmann R, Breuninger H. S1-Leitlinie Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13: 942-51.
72. Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg*. 1941; 42: 279-81.
73. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF, Jr. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 79-97.
74. Tromovitch TA, Stegman AJ. Microscopically controlled exzision of skin tumors: chemosurgery (Mohs): fresh tissue technique. *Arch Dermatol*. 1974; 110: 231-2.
75. Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg*. 1975; 1: 21-4.
76. Drepper H. Die systematische histologische Kontrolle des Tumorbettes als Fortschritt bei der operativen Entfernung des tiefgreifenden Gesichtskrebses der Haut. *Hautarzt*. 1963; 14: 420-3.
77. Breuninger H. Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol*. 1984; 10: 724-8.
78. Breuninger H, Holzschuh J. Die lückenlose histologische Darstellung der Schnittränder eines Hauttumorexzidates (3D-Histologie) in einer Schnittebene mittels 'Flunderteknik'. *Akt Dermatol*. 1994; 20: 7-10.
79. Moehrle M, Breuninger H. Die Muffin-Technik – eine Alternative zur Mohs' Chirurgie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006; 4: 1080-84.

80. Mahoney MH, Joseph M, Temple CL. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. *J Surg Oncol.* 2005; 91: 120-5.
81. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, Lowe L. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: The "square" procedure. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 758-64.
82. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA, International Society for Photodynamic Therapy in D. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 125-43.
83. Abramson AK, Krasny MJ, Goldman GD. Tangential Shave Removal of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Surg.* 2013; 39: 387-92.
84. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence Rates of Treated Basal Cell Carcinomas: Part 2: Curettage-Electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991; 17: 720-26.
85. Sheridan AT, Dawber RP. Curettage, electrosurgery and skin cancer. *Australas J Dermatol.* 2000; 41: 19-30.
86. Plewig G, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T. Braun-Falco's *Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* In: *J R: Basalzellkarzinom.* Berlin, 2012: 1633-44.
87. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie.* Elsevier, München, 2010.
88. Schulte KW, Lippold A, Auras C, Bramkamp G, Breitkopf C, Elsmann HJ, Habenicht EM, Jasnoch V, Muller-Pannes H, Rupprecht R, Suter L. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 993-1001.
89. van Hezewijk M, Creutzberg CL, Putter H, Chin A, Schneider I, Hoogeveen M, Willemze R, Marijnen CA. Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: Analysis of 434 cases. *Radiother Oncol.* 2010; 95: 245-9.
90. Zablow AI, Eanelli TR, Sanfilippo LJ. Electron beam therapy for skin cancer of the head and neck. *Head Neck.* 1992; 14: 188-95.
91. Sedda AF, Rossi G, Cipriani C, Carrozzo AM, Donati P. Dermatological high-dose-rate brachytherapy for the treatment of basal and squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33: 745-9.
92. Guix B, Finestres F, Tello J, Palma C, Martinez A, Guix J, Guix R. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47: 95-102.

93. Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 377-88.
94. Ballester-Sanchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, Celada-Alvarez FJ, Barker CA, Tormo-Mico A, Perez-Calatayud J, Botella-Estrada R. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. *Journal of contemporary brachytherapy.* 2016; 8: 48-55.
95. Kramkimel N, Dendale R, Bolle S, Zefkili S, Fourquet A, Kirova YM. Management of advanced non-melanoma skin cancers using helical tomotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28: 641-50.
96. Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, Guillaume JC, Chalon R, Petit JY, Sancho-Garnier H, Prade M, Bouzy J, Chassagne D. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997; 76: 100-6.
97. Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo TCS. Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: review. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 968-73.
98. Zouboulis CC. Kryochirurgie. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M: *Tumoren der Haut Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010: 107-19.
99. Joosten JJ. In vivo destruction of tumor tissue. *Cryobiol.* 2001; 42: 49-58.
100. Gaitanis G, Alexopoulos EC, Bassukas ID. Cryosurgery is more effective in the treatment of primary, non-superficial basal cell carcinomas when applied during and not prior to a five week imiquimod course: a randomized, prospective, open-label study. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 952-8.
101. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, Berretty PJ, Neumann HA. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 759-64.
102. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* 2004; 30: 297-300.
103. Kavoussi H, Ebrahimi A. Treatment and cosmetic outcome of superpulsed CO2 laser for basal cell carcinoma. *Acta dermatovenerologica Alp Pannonica Adriat.* 2013; 22: 57-61.
104. Humphreys TR, Malhotra R, Scharf MJ, Marcus SM, Starkus L, Calegari K. Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ with a high-energy pulsed carbon dioxide laser. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1247-52.
105. Campolmi P, Brazzini B, Urso C, Ghersetich I, Mavilia L, Hercogova J, Lotti T. Superpulsed CO2 laser treatment of basal cell carcinoma with intraoperative histopathologic and cytologic examination. *Dermatol Surg.* 2002; 28: 909-11; discussion 12.

106. Karsai S, Friedl H, Buhck H, Junger M, Podda M. The role of the 595-nm pulsed dye laser in treating superficial basal cell carcinoma: outcome of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014; 172: 677-83.
107. Shah SM, Konnikov N, Duncan LM, Tannous ZS. The effect of 595 nm pulsed dye laser on superficial and nodular basal cell carcinomas. *Lasers Surg Med.* 2009; 41: 417-22.
108. Konnikov N, Avram M, Jarell A, Tannous Z. Pulsed dye laser as a novel non-surgical treatment for basal cell carcinomas: response and follow up 12-21 months after treatment. *Lasers Surg Med.* 2011; 43: 72-8.
109. El-Tonsy MH, El-Domyati MM, El-Sawy AE, El-Din WH, Anbar TD, Raouf HA. Continuous-wave Nd:Yag laser hyperthermia: a successful modality in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Online J.* 2004; 10: 3.
110. Moskalik K, Kozlov A, Demin E, Boiko E. The efficacy of facial skin cancer treatment with high-energy pulsed neodymium and Nd:YAG lasers. *Photomed Laser Surg.* 2009; 27: 345-9.
111. Hibler BP, Sierra H, Cordova M, Phillips W, Rajadhyaksha M, Nehal KS, Rossi AM. Carbon dioxide laser ablation of basal cell carcinoma with visual guidance by reflectance confocal microscopy: a proof-of-principle pilot study. *Br J Dermatol.* 2016; 174: 1359-64.
112. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, Schnitzer RJ, Plevin E, Scheiner J. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957; 179: 663-6.
113. Longley DB, Boyer J, Allen WL, Latif T, Ferguson PR, Maxwell PJ, McDermott U, Lynch M, Harkin DP, Johnston PG. The Role of Thymidylate Synthase Induction in Modulating p53-regulated Gene Expression in Response to 5-Fluorouracil and Antifolates. *Cancer Res.* 2002; 62: 2644-49.
114. Ju J, Schmitz JC, Song B, Kudo K, Chu E. Regulation of p53 Expression in Response to 5-Fluorouracil in Human Cancer RKO Cells. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 4245-51.
115. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3: 330-38.
116. Mohs FE, Jones DL, Bloom RF. Tendency of fluorouracil to conceal deep foci of invasive basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 1021-2.
117. Chitwood K, Etzkorn J, Cohen G. Topical and Intralesional Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer: Efficacy and Cost Comparisons. *Dermatol Surg.* 2013; 39: 1306-16.
118. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome and patient satisfaction. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 433-40.

119. Sidky YA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MJ, Hatcher JF, Bryan GT. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res.* 1992; 52: 3528-33.
120. Hurwitz DJ, Pincus L, Kupper TS. Imiquimod: a topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 1347-50.
121. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 571-7.
122. Berman B, Sullivan T, De Araujo T, Nadji M. Expression of Fas-receptor on basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream or vehicle. *Br J Dermatol.* 2003; 149 Suppl 66: 59-61.
123. Schon M, Bong AB, Drewniok C, Herz J, Geilen CC, Reifenberger J, Benninghoff B, Slade HB, Gollnick H, Schon MP. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1138-49.
124. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatology.* 2002; 47: 390-98.
125. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 722-33.
126. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, Breuninger H, Caroli UM, Mohrle M, Radny P, Garbe C. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 616-21.
127. Brinkhuizen T, Frencken KJ, Nelemans PJ, Hoff ML, Kelleners-Smeets NW, Zur Hausen A, van der Horst MP, Rennspiess D, Winnepenninckx VJ, van Steensel MA, Mosterd K. The effect of topical diclofenac 3% and calcitriol 3 mug/g on superficial basal cell carcinoma (sBCC) and nodular basal cell carcinoma (nBCC): A phase II, randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 126-34.
128. Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM, Giercksky K-E. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol.* 2001; 62: 140-45.
129. Fritsch C. Biochemische Grundlagen, Photosensibilisatoren und Lichtquellen. *Akt Dermatol.* 2005; 31: 198-201.
130. Hunger RE, Kernland Lang K, Braathen LR. Photodynamische Therapie (PDT). In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M: Tumoren der Haut Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010: 159-64.

131. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, Wong GA, Richard MA, Anstey A, Wolf P. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007; 143: 1131-6.
132. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky K-E, Nesland JM. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Cancer*. 1997; 79: 2282-308.
133. Cosgarea R, Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 980-84.
134. Lippert J, Smucler R, Vlk M. Fractional carbon dioxide laser improves nodular basal cell carcinoma treatment with photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinate. *Dermatol Surg*. 2013; 39: 1202-8.
135. Roozeboom MH, Nelemans PJ, Mosterd K, Steijlen PM, Arits AH, Kelleners-Smeets NW. Photodynamic therapy versus topical imiquimod for treatment of superficial basal cell carcinoma: a subgroup analysis within a non-inferiority randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015; 172: 739-45.
136. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, Sommer A, Essers BA, de Rooij MJ, Quaevlieg PJ, Steijlen PM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Three-year follow-up results of photodynamic therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: A single-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol*. 2016; 136: 1568-74.
137. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, Kaufmann R, De Rie M, Legat FJ, Stender IM, Solér AM, Wennberg AM, Wong GAE, Larkö O. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 1242-49.
138. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, Quinn AG, Myers RM, Cox DR, Epstein EH, Scott MP. Human Homolog of patched, a Candidate Gene for the Basal Cell Nevus Syndrome. *Science*. 1996; 272: 1668-71.
139. Caro I, Low JA. The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 3335-9.
140. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang ALS, Low JA, Mackey HM, Yauch RL, Graham RA, Reddy JC, Hauschild A. Efficacy and Safety of Vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2171-79.
141. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, Coppola C, Chanana AM, Marji J, Bickers DR, Epstein EH. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2180-88.

142. Saintes C, Saint-Jean M, Brocard A, Peuvrel L, Renaut JJ, Khammari A, Quereux G, Dreno B. Development of squamous cell carcinoma into basal cell carcinoma under treatment with Vismodegib. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 1006-9.
143. Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, Stoller RG, Turtschi CP, Baselga J, Sarantopoulos J, Mahalingam D, Shou Y, Moles MA, Yang L, Granvil C, Hurh E, Rose KL, Amakye DD, Dummer R, Mita AC. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothed inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 1900-9.
144. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, Herd RM, Kudchadkar R, Trefzer U, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Kaatz M, Loquai C, Stratigos AJ, Schulze HJ, Plummer R, Chang AL, Cornelis F, Lear JT, Sellami D, Dummer R. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 716-28.
145. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, Herd RM, Kaatz M, Loquai C, Stratigos AJ, Schulze HJ, Plummer R, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Chang AL, Cornelis F, Kudchadkar R, Trefzer U, Lear JT, Sellami D, Migden MR. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75: 113-25.e5.
146. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, Fury MG. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 70.
147. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, Esandrio J, Xu H, Brothers P, Schollenberger M, Sharfman WH, Taube JM. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*. 2017; 5: 23.
148. Kulichová D GT, Mühlstädt M, Ruzicka T, Kunte C. Surgical site infections in skin surgery: a single center experience. *J Dermatol*. 2013; 40: 779-85.
149. Wolberink EA PM, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013: 985-89.
150. Newman JC, Leffell DJ. Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007; 33: 957-65.
151. Mina MA, Picariello A, Fewkes JL. Superficial basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg*. 2013; 39: 1003-8.
152. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 445-51.

153. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1043-51.
154. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, Steijlen PM, Neumann HA, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. 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: 3011-20.
155. Orenge IF, Salasche SJ, Fewkes J, Khan J, Thornby J, Rubin F. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 395-7.
156. Eberle FC, Kanyildiz M, Maria Schnabl S, Schulz C, Hafner HM, Adam P, Breuninger H. 3D-Histologie: ein Leitfaden für die tägliche Praxis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12: 1028-35.
157. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 41-7.
158. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, Macpherson D, Grant J, Pratt CA, Townend JV. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 2004; 42: 311-4.
159. Patel SS, Cliff SH, Ward Booth P. Incomplete removal of basal cell carcinoma: what is the value of further surgery? *Oral Maxillofacial Surg.* 2013; 17: 115-8.
160. Griffiths RW. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *Br J Plast Surg.* 1999; 52: 24-8.
161. Swetter SM, Boldrick JC, Pierre P, Wong P, Egbert BM. Effects of biopsy-induced wound healing on residual basal cell and squamous cell carcinomas: rate of tumor regression in excisional specimens. *J Cut Pathol.* 2003; 30: 139-46.
162. Nouri K, Spencer JM, Taylor JR, Hayag M, DeVoursney J, Shah N. Does wound healing contribute to the eradication of basal cell carcinoma following curettage and electrodesiccation? *Dermatol Surg.* 1999; 25: 183-7; discussion 87-8.
163. Muranushi C, Olsen CM, Green AC, Pandeya N. Can oral nonsteroidal antiinflammatory drugs play a role in the prevention of basal cell carcinoma? A systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 108-19.e1.
164. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, Neumann HA. 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: 141-7.
165. Bialy TL, Whalen J, Veledar E, Lafreniere D, Spiro J, Chartier T, Chen SC. Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: a cost comparison analysis. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 736-42.

166. Merritt BG, Lee NY, Brodland DG, Zitelli JA, Cook J. The safety of Mohs surgery: a prospective multicenter cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 1302-9.
167. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR, Silapint S, Jih MH. The incidence of major complications from Mohs micrographic surgery performed in office-based and hospital-based settings. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 628-34.
168. Hoorens I, Batteuw A, Van Maele G, Lapiere K, Boone B, Ongenae K. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread. *Br J Dermatol.* 2016; 174: 847-52.
169. Flohil SC, van Dorst AM, Nijsten T, Martino Neumann HA, Munte K. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: appropriateness of 'Rotterdam' criteria and predictive factors for three or more stages. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1228-35.
170. Cook J, Zitelli JA. Mohs micrographic surgery: a cost analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 698-703.
171. Alam M, Berg D, Bhatia A, Cohen JL, Hale EK, Herman AR, Huang CC, Jiang SI, Kimyai-Asadi A, Lee KK, Levy R, Rademaker AW, White LE, Yoo SS. Association between number of stages in Mohs micrographic surgery and surgeon-, patient-, and tumor-specific features: a cross-sectional study of practice patterns of 20 early- and mid-career Mohs surgeons. *Dermatol Surg.* 2010; 36: 1915-20.
172. Mulvaney PM, Higgins HW, 2nd, Dufresne RG, Jr., Cruz AP, Lee KC. Basal cell carcinomas of the ear are more aggressive than on other head and neck locations. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 924-6.
173. Steinman HK, Clever H, Dixon A. The characteristics of Mohs surgery performed by dermatologists who learned the procedure during residency training or through postgraduate courses and observational preceptorships. *Proceedings.* 2016; 29: 119-23.
174. Boehringer A, Adam P, Schnabl S, Hafner HM, Breuninger H. Analysis of incomplete excisions of basal-cell carcinomas after breadloaf microscopy compared with 3D-microscopy: a prospective randomized and blinded study. *J Cut Pathol.* 2015; 42: 542-53.
175. Bisson MA, Dunkin CS, Suvarna SK, Griffiths RW. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *Br J Plast Surg.* 2002; 55: 293-7.
176. Fleischer AB, Jr., Feldman SR, Barlow JO, Zheng B, Hahn HB, Chuang TY, Draft KS, Golitz LE, Wu E, Katz AS, Maize JC, Knapp T, Leshin B. The specialty of the treating physician affects the likelihood of tumor-free resection margins for basal cell carcinoma: results from a multi-institutional retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 224-30.

177. Lalloo MT, Sood S. Head and neck basal cell carcinoma: treatment using a 2-mm clinical excision margin. *Clin Otolaryngol All Sciences*. 2000; 25: 370-3.
178. Farhi D, Dupin N, Palangie A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg*. 2007; 33: 1207-14.
179. Bogdanov-Berezovsky A, Cohen A, Glesinger R, Cagnano E, Krieger Y, Rosenberg L. Clinical and pathological findings in reexcision of incompletely excised basal cell carcinomas. *An Plast Surg*. 2001; 47: 299-302.
180. Kumar P, Orton CI, McWilliam LJ, Watson S. Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *Br J Plast Surg*. 2000; 53: 563-6.
181. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991; 17: 574-8.
182. Genders RE, Kuizinga MC, Teune TM, van der Kruijk M, van Rengen A. Does biopsy accurately assess basal cell carcinoma (BCC) subtype? *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 758-60.
183. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, Green AC. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *Journal Invest Dermatol*. 2009; 129: 323-8.

7 Anhänge

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom)
AK	Aktinische Keratose
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BZK	Basalzellkarzinom
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GGR	Globale Genomreparatur
FU	Flourouracil
HD	High Definition
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IFN	Interferon
LM	Lentigo maligna
LMM	Lentigo maligna Melanom
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MKC	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
MTA	Medizinisch-technische Angestellte
n. b.	nicht benannt
NMSC	Non-melanoma skin cancer (Nichtmelanozytärer Hautkrebs)
NSARs	Nicht steroidale Antirheumatika
OCT	Optical Coherence Tomography (Optische Kohärenztomographie)
OR	Odds Ratio
PDT	Photodynamische Therapie
PTCH1	Protein Patched Homolog 1
RNA	Ribonukleinsäure
SZK	Spinozelluläres Karzinom
Std. Abw.	Standardabweichung
TER	Transitionsgekoppelte Reparatur
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland)
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolett A
UVB	Ultraviolett B
XP	Xyroderma pigmentosa
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chirurgische Therapie des Basalzellkarzinoms nach Lokalisation und histologischem Subtyp	13
Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen operativen Verfahren der mikrographisch kontrollierten Chirurgie [71].....	19
Tabelle 3: Therapiealternativen beim Basalzellkarzinom und ihre Indikationen	28
Tabelle 4: Ausschlusskriterien und Anzahl der betroffenen Fälle.....	30
Tabelle 5: Aufteilung der Lokalisationen	37
Tabelle 6: Aufteilung der Seiten bei den paarig angelegten Partien (inkl. Nase und Hals; $p=0,9428$).....	38
Tabelle 7: Aufteilung der Seiten bei den nicht paarig angelegten Lokalisationen ($p=0,052$)	38
Tabelle 8: Verteilung der Zahl der notwendigen Exzisionen bei MKC im gesamten Kollektiv	38
Tabelle 9: Histologische Subtypen	39
Tabelle 10: Verteilung der Anzahl der erforderlichen Schnitte zur vollständigen Tumorexzision bei MKC abhängig von der Erfahrung des Operateurs.....	40
Tabelle 11: Absolute Anzahl der notwendigen Exzisionen nach Erfahrung des Operateurs und Prozentsätze.....	41
Tabelle 12: Zusammenhang Geschlecht und Anzahl der notwendigen Exzisionen ($p=0,021$).....	41
Tabelle 13: Zusammenhang Lokalisation und Zahl der Exzisionen ($p=0,00866$).....	44
Tabelle 14: Zusammenhang Körperseite des Tumors und Anzahl der notwendigen Exzisionen ($p=0,3103$).....	45
Tabelle 15: Basalzellkarzinome abhängig von der Seite der Lokalisation ($p=<0,0001$).....	45
Tabelle 16: Abhängigkeit der Anzahl der notwendigen Exzisionen von der Lokalisation und Seite im Mittelwert (p -Wert links= $0,136$; rechts= $0,037$; mittig= $0,362$).....	47
Tabelle 17: Anzahl der notwendigen Exzisionen nach histologischem Subtyp unterteilt ($p<0,0001$).....	48
Tabelle 18: Post-hoc-Analyse der histologischen Subtypen.....	48
Tabelle 19: MKC nach binärer Umkodierung	51
Tabelle 20: Erfahrung des Operateurs nach binärer Umkodierung ($p=0,5782$).....	51
Tabelle 21: Geschlechterverteilung nach binärer Umkodierung ($p=0,03363$)	51

Tabelle 22: Lokalisationen nach binärer Umkodierung (p=0,0009144).....	53
Tabelle 23: Seitenverteilung nach binärer Umkodierung (p=0,3513)	54
Tabelle 24: Histologie nach binärer Umkodierung (p=<0,0001)	54
Tabelle 25: Regressionsanalyse Tumorlokalisierung und Seite mit Angabe der Odds Ratios; in Klammern angegeben sind die Referenzvariable: Kopfhaut (bei Lokalisation) und mittig (bei Seite); signifikante Werte sind kursiv gedruckt.....	56
Tabelle 26: Regressionsanalyse aller Variablen mit Angabe der Odds Ratios; in Klammern angegeben sind die Referenzvariablen; signifikante Werte sind kursiv gedruckt	57
Tabelle 27: Regressionsanalyse zum Vergleich von Lokalisation und Histologie; in Klammern die Referenzvariablen angegeben; nur signifikante Werte dargestellt	59
Tabelle 28: Studien zur Anzahl der benötigten Operationszyklen bis zur R0-Resektion bei Mohs Chirurgie	62
Tabelle 29: Studien zur R0-Resektion bei klassisch histologischer Aufarbeitung	64

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Solides Basalzellkarzinom [47]	8
Abbildung 2: Sklerodermiformes Basalzellkarzinom [48]	9
Abbildung 3: Superfiziellles Basalzellkarzinom [50]	10
Abbildung 4: Pigmentiertes Basalzellkarzinom [54]	10
Abbildung 5: Aufteilung der Lokalisationen	33
Abbildung 6: Aufteilung der Lokalisationen	37
Abbildung 7: Anzahl der notwendigen Exzisionen bei MKC abhängig von der Erfahrung des Operateurs	40
Abbildung 8: Streudiagramm zum Zusammenhang Geschlecht und Anzahl der notwendigen Exzisionen	42
Abbildung 9: Zusammenhang Alter der Patienten und Anzahl der notwendigen Exzisionen	43
Abbildung 10: Zusammenhang der Histologie mit der Anzahl der notwendigen Exzisionen	49
Abbildung 11: Zusammenhang Tumorgröße und Anzahl der notwendigen Schnitte	50
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Geschlechterverteilung nach binärer Umkodierung .	52
Abbildung 13: Prozentuale Aufteilung der Lokalisation nach binärer Umkodierung	53
Abbildung 14: Histologie nach binärer Umkodierung	55

Danksagung und Widmung

Meine Dissertation widme ich Victoria, der besten Freundin, die sich ein Mensch wünschen kann. Ohne ihre nicht in Worte zu fassende Motivation und Unterstützung wäre diese Arbeit zum heutigen Zeitpunkt sicher nicht abgeschlossen.

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Kunte, nicht nur als Mentor für eine tiefgreifende fachliche und menschliche Ausbildung, sondern auch für seine immerwährende Unterstützung, Motivation und schnelle Rückmeldung zu allen meinen Anliegen und Korrekturen.

Zusätzlich gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Ruzicka, der mich in die Dermatologie führte und nun auch diese Arbeit bis zu seiner Emeritierung begleitet hat. Ich danke Herrn Privatdozent Dr. Flaig für die unkomplizierte Zusammenarbeit und den Zugriff auf die Operationsberichte und alle Schnitte, sowie dem kompletten Team des dermatohistologischen Labors in der Thalkirchner Straße für die außerordentlich hilfsbereite Aufnahme und unzähligen Erklärungen.

Des Weiteren danke ich nicht minder meinen Eltern, meiner Schwester Antonia und meinen beiden Großmüttern, von denen eine die Fertigstellung leider nicht mehr miterleben kann, die mich mit viel Liebe und Geduld unterstützt haben und entschuldige mich für etwaige ungerechte Antworten auf kritische Nachfragen bezüglich des Voranschreitens dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Freunden, die mein schlechtes Gewissen beruhigt oder zur richtigen Zeit verstärkt haben und sich jedes Jahr zu Sylvester den gleichen Vorsatz für das nächste Jahr anhören mussten.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand