

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum für Chirurgie  
Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Robert Sader

**„Rezidivhäufigkeit der Basalzellkarzinome im Gesichts- und Kopfbereich  
in Abhängigkeit der Lokalisation und des Resektionsstatus im Vergleich  
zur Literatur“**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Deborah Lina Salewski

aus Wolfenbüttel

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:

Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referent:

Prof. Dr. Dr. Shahram Ghanaati

Korreferent/in:

Prof. Dr. Roland Kaufmann

Tag der mündlichen Prüfung:

03.05.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Das Basalzellkarzinom	1
1.2	Risikofaktoren	4
1.3	Histologische Subtypen	5
1.4	Das Basalzellkarzinom im Gesichts- und Kopfbereich	7
1.5	Risikofaktoren ein Rezidiv zu entwickeln	8
1.6	Chirurgische Therapie des Basalzellkarzinoms	10
1.6.1	Konventionelle Chirurgie	11
1.6.2	Mikrographisch kontrollierte Exzision	13
1.6.3	Horizontale Exzision	15
1.7	Alternative Therapiemethoden des Basalzellkarzinoms	16
<b>2</b>	<b>Materialien und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1	Primär- und Sekundärfälle	21
2.2	Alter	22
2.3	Geschlecht	22
2.4	Anatomische Lokalisation	22
2.4.1	Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung	23
2.5	Histopathologischer Subtyp	23
2.5.1	Geschlechtsspezifische Verteilung histopathologischer Subtyp	23
2.6	Tumordurchmesser	23
2.7	Therapieart	24
2.8	OP-Vorgehensweise	24
2.9	Resektionsstatus	24
2.10	Nachresektion bei positivem Schnittrand	24
2.11	Lokalisation des positiven Schnittrandes	25
2.12	Anatomische Lokalisation bei positivem Schnittrand	25
2.13	Histologische Subtyp bei positivem Schnittrand	25
2.14	R1 resezierte Basalzellkarzinome	25
2.15	Rezidiv Entwicklung	25
2.16	Risikofaktoren der Rezidive	26

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1	Verteilung Primär- und Sekundärfälle	26
3.2	Altersverteilung	27
3.3	Geschlechterverteilung	28
3.4	Anatomische Lokalisation	28
3.4.1	Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung	30
3.5	Verteilung des histopathologischen Subtypen	31
3.5.1	Geschlechterspezifische Verteilung des histologischen Subtypes	34
3.6	Tumordurchmesser	35
3.7	Verteilung der Therapieart	36
3.8	Verteilung der OP-Vorgehensweise	36
3.9	Verteilung des Resektionsstatus	38
3.10	Nachresektion bei positivem Schnittrand	40
3.11	Lokalisation des positiven Randschnittes	41
3.12	Anatomische Verteilung bei positivem Randschnitt	42
3.13	Histopathologischer Subtyp bei positivem Randschnitt	43
3.14	Eigenschaften der abschließend R1 resezierten Basalzellkarzinome	44
3.15	Rezidiventwicklung	45
3.16	Risikofaktoren der Rezidive	46
3.16.1	Rezidiventwicklung und Resektionsstatus	46
3.16.2	Rezidiventwicklung und anatomische Lokalisation	47
3.16.3	Rezidiventwicklung und Ulzerationen/Perineuralscheideninvasion	48
3.16.4	Rezidiventwicklung und Defektdeckung	49
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
4.1	Primär und sekundär therapierte Basalzellkarzinome im Vergleich zur Literatur	50
4.2	Altersverteilung im Vergleich zur Literatur	52
4.3	Geschlechterverteilung im Vergleich zur Literatur	53
4.4	Anatomische Lokalisation und geschlechtsspezifische Verteilung der Basaliome im Vergleich zur Literatur	53
4.5	Histopathologischer Subtyp und geschlechtsspezifische Verteilung der Basaliome im Vergleich zur Literatur	56
4.6	Tumordurchmesser der Basaliome im Vergleich zur Literatur	59
4.7	Therapieart und OP-Vorgehensweise der Basaliome im Vergleich zur Literatur	60

4.8	Resektionsstatus im Vergleich zur Literatur	63
4.9	Nachresektion bei positivem Randschnitt im Vergleich zur Literatur	64
4.10	Lokalisation des positiven Randschnittes im Vergleich zur Literatur	66
4.11	Anatomische Lokalisation bei positivem Randschnitt im Vergleich zur Literatur	67
4.12	Histologischer Subtyp bei positivem Randschnitt im Vergleich zur Literatur	68
4.13	Abschließend R1 resezierte Basaliome im Vergleich zur Literatur	69
4.14	Rezidiv Entwicklung im Vergleich zur Literatur	72
4.15	Risikofaktoren der Rezidive im Vergleich zur Literatur	72
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Summary</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Kritische Beurteilung der Daten</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>Schriftliche Erklärung</b>	<b>89</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>90</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b>	<b>91</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Risikozonenverteilung der Basalzellkarzinome im Gesichts- und Kopfbereich nach <i>Frerich et al. (2020)</i> <sup>20,55</sup> .....	9
Abb. 2: Brotlaibtechnik nach <i>Löser et al. (2009)</i> .....	13
Abb. 3: Tübinger Torten Verfahren nach <i>Löser et al. (2009)</i> .....	15
Abb. 4: Mohs Chirurgie Verfahren nach <i>Löser et al. (2009)</i> .....	15
Abb. 5: Primärtherapie der sekundären Basalzellkarzinome .....	27
Abb. 6: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs .....	28
Abb. 7: Primärfälle: Anatomische Lokalisation .....	29
Abb. 8: Sekundärfälle: Anatomische Lokalisation .....	29
Abb. 9: Primärfälle: Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung ( <i>Eigene Zeichnung</i> ) <sup>20</sup> .....	30
Abb. 10: Sekundärfälle: Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung ( <i>Eigene Zeichnung</i> ) <sup>20</sup> .....	31
Abb. 11: Primärfälle: Wachstumsmuster der histologischen Subtypen im Hinblick auf die Risikozonen .....	32
Abb. 12: Sekundärfälle: Wachstumsmuster der histologischen Subtypen im Hinblick auf die Risikozonen .....	33
Abb. 13: Verteilung des histologischen Subtypes .....	34
Abb. 14: Primärfälle: Geschlechtsspezifische Verteilung des histologischen Subtypes	34
Abb. 15: Sekundärfälle: Geschlechtsspezifische Verteilung des histologischen Subtypes .....	35
Abb. 16: Verteilung der Tumorgröße .....	36
Abb. 17: Primärfälle: Durchgeführte Defektdeckung.....	37
Abb. 18: Sekundärfälle: Durchgeführte Defektdeckung .....	38
Abb. 19: Primärfälle: Resektionsstatus nach Anzahl durchgeführter Operationen.....	39
Abb. 20: Sekundärfälle: Resektionsstatus nach Anzahl durchgeführter Operationen ..	39
Abb. 21: Primärfälle: Anzahl der Nachresektionen bei positivem Schnitttrand .....	40
Abb. 22: Primärfälle: Nachweis von Tumorausläufern im Nachresektat .....	40
Abb. 23: Sekundärfälle: Anzahl der Nachresektionen bei positivem Schnitttrand .....	41
Abb. 24: Sekundärfälle: Nachweis von Tumorausläufern im Nachresektat .....	41
Abb. 25: Verteilung des positiven Schnitttrandes .....	42

Abb. 26: Anatomische Lokalisation bei positivem Schnittrand.....	43
Abb. 27: Histologischer Subtyp bei positivem Randschnitt nach der ersten Operation	44
Abb. 28: Primärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R0-Situation.....	46
Abb. 29: Primärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R1-Situation.....	46
Abb. 30: Sekundärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R0-Situation .....	47
Abb. 31: Sekundärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R1-Situation .....	47
Abb. 32: Sekundärfälle: Rezidiventwicklung und Lokalisation.....	48
Abb. 33: Sekundärfälle: Nachweis von Ulzerationen und Perineuralscheideninvasion	49
Abb. 34: Defektdeckung bei Rezidiventwicklung des gesamten Patientenkollektivs....	50
Abb. 35: Anatomische Lokalisation im Vergleich zur Literatur .....	55
Abb. 36: Histologischer Subtyp im Vergleich zur Literatur .....	57
Abb. 37: Tumordurchmesser im Vergleich zur Literatur.....	60
Abb. 38: Defektdeckung im Vergleich zur Literatur .....	62
Abb. 39: R0-Resektion nach Anzahl von Operationen .....	64
Abb. 40: Lokalisation des positiven Schnittrandes nach dem ersten operativen Eingriff im Vergleich zur Literatur .....	67
Abb. 41: Primärfälle: Eigenschaften der Rezidive.....	75
Abb. 42: Sekundärfälle: Eigenschaften der Rezidive.....	75

## Abkürzungsverzeichnis

BCC ..... Basalzellkarzinom  
PLE Ca ..... Plattenepithelkarzinom



# 1 Einleitung

## 1.1 Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom zählt mit dem spinözellulären Karzinom zu den nicht melanozytären Hauttumoren.<sup>1</sup> Mit 80% der gesamten weißen Hautkrebsarten ist das Basaliom die häufigste Hautkrebsart der kaukasischen Bevölkerung.<sup>1-3</sup>

In dunkleren Hauttypen ist die Tumorart durch den schützenden Effekt von Eumelanin seltener vertreten und beträgt nur 4% aller Hautkrebse dieser Bevölkerungsgruppe.<sup>4,5</sup> Phäomelanin, welches in helleren Hauttypen vermehrt vorkommt, schützt kaum vor UV Strahlung, sondern reagiert mit einer Produktion von freien Radikalen auf UV Strahlung. Eumelanin hingegen, welches das Hauptpigment in dunkleren Hauttypen ist, absorbiert UV-Strahlen bereits in den oberen Hautschichten und trägt so zu einer Eliminierung von freien Radikalen bei.<sup>5</sup>

In Deutschland beträgt die Inzidenz des Basalzellkarzinom über 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei eine steigende Tendenz dokumentiert wird.<sup>6</sup> Dies lässt sich durch das Freizeitverhalten der Menschen sowie dem Verlangen nach einem ästhetisch ansehnlichen, gebräunten Teint erklären.<sup>7</sup> Das männliche und weibliche Geschlecht sind gleich häufig betroffen, mit einem erhöhten Vorkommen im Alter von über 50 Jahren.<sup>8,9</sup> Jedoch wird in einigen Studien dem männlichen Geschlecht eine höhere Inzidenz nachgesagt.<sup>7</sup>

Histogenetisch kann das Basalzellkarzinom sowohl aus entarteten Zellen der äußeren Haarwurzelscheide als auch aus entarteten epidermalen Basalzellen der Haut entstehen.<sup>3,10-12</sup> So tritt das Basalzellkarzinom nur an Hautarealen auf, an denen Haarfollikel existieren.<sup>6</sup>

Die Pathogenese, welche zur Entartung der Zellen führt, ist multifaktoriell, wobei die Exposition von ultraviolettem Licht eine besondere Rolle spielt.<sup>13</sup> Daraus lässt sich ableiten, dass die häufigste Lokalisation der Basalzellkarzinome sonnenexponierte Hautareale wie der Gesichts- und Kopfbereich sind.<sup>8,14</sup> Hier finden sich etwa 80% aller Basaliome, gefolgt von Rumpf und Extremitäten.<sup>8</sup>

Das Basalzellkarzinom wird histologisch in verschiedene Subtypen klassifiziert, welche sich anhand ihres Wachstumsmusters in aggressivere und indolente Typen einteilen

lassen.<sup>15</sup> Histopathologisch ähnelt das Basalzellkarzinom häufig verschiedenen Hautanhängseln, so dass neben den häufiger vorkommenden Typen, wie das solide oder sklerodermiforme Basalzellkarzinom, viele weitere Differenzierungsformen existieren.<sup>7</sup> Jedoch sind Tumore, die mehr als einen histopathologischen Subtyp aufweisen, nicht selten und werden als gemischter Subtyp bezeichnet.<sup>16</sup>

Die standardisierte TNM Klassifikation von Tumoren wird bei Basalzellkarzinomen kaum angewendet, da Metastasen und der Befall von Lymphknoten selten auftreten und die klassische Tumordurchmesser Klassifikation bei häufig sehr kleinen Befunden als zu grob bezeichnet wird.<sup>17,18</sup>

Die Diagnose des Basalzellkarzinoms lässt sich in der Regel klinisch durch sein Erscheinungsbild belegen.<sup>19</sup> Dabei ist die non-invasive Dermatoskopie ein unersetzbares diagnostisches Werkzeug.<sup>14</sup> Jedoch sollte die Diagnose ebenfalls histologisch, durch eine Stanz- oder Exzisionsbiopsie gesichert werden, da das klinische Erscheinungsbild eines Basalzellkarzinoms keinen Hinweis darauf gibt, ob es sich um einen eher aggressiven oder indolenten Subtyp handelt.<sup>17,20</sup>

Klinisch imponiert das Basaliom meist als rosafarbenes Knötchen mit perlschnurartigen Rändern und Teleangiektasien.<sup>21,22</sup> Je nach Ausbreitungsstadium und histologischem Subtyp bestehen ebenfalls klinische Differenzen. So hat das pigmentierte Basalzellkarzinom ein bräunlicheres Erscheinungsbild durch eine erhöhte Anzahl von Melanozyten im Tumorbett.<sup>21</sup> Aggressiveren, histologischen Subtypen wird in der Dermatoskopie ein blasseres Erscheinungsbild zugeschrieben, ohne Blutgefäße im Tumorzentrum.<sup>23</sup> In fortgeschrittenen, aggressiveren Stadien zeigt sich hingegen häufig eine zentrale Erosion, die auch die unterliegende Hautschicht sowie angrenzende Strukturen infiltrieren kann.<sup>6,21</sup> Sklerodermiforme Basaliome können hingegen klinisch mit ihrem weißlich, atrophem Erscheinungsbild häufig mit Narbengewebe verwechselt werden.<sup>6</sup>

Das Basalzellkarzinom zeichnet sich durch sein langsam und lokal destruierendes Wachstumsmuster aus, welches in der Regel asymptomatisch ist.<sup>24</sup> Klinische Symptome, wie rezidivierende Blutungen oder juckende Verkrustungen, treten häufig erst in einem fortgeschrittenen oder im Rezidiv-Stadium auf.<sup>25</sup> Eine Verdopplung des

Tumordurchmessers ist nach etwa sechs Monaten zu erwarten.<sup>25</sup> So kann sich aus einem initialen, kleinen Knötchen über Jahre hinweg ein großer ulzerierender Tumor entwickeln, welcher ebenfalls Knochen und Knorpel infiltrieren kann.<sup>6</sup> Die Mortalität des Basalzellkarzinoms ist gering, jedoch ist die Morbidität, durch das lokal zerstörende und infiltrierende Wachstum der Tumorart, welches zu Entstellung und Funktionseinschränkung führen kann, deutlich erhöht.<sup>13</sup> Ein über Jahre ungehindertes Wachstum kann zu einer Invasion von lebenswichtigen Strukturen führen.<sup>6</sup> In sehr seltenen Fällen wird ebenfalls eine intrakranielle Infiltration beschrieben.<sup>6,26</sup> Das infiltrative Wachstumsmuster ist charakterisiert durch fingerartige Ausläufer, welche sich aus dem Tumorzentrum erstrecken und sich, abhängig vom histopathologischen Subtyp, bis zu mehrere Millimeter in das umgebende, gesunde Gewebe erstrecken können.<sup>19</sup>

Trotz seines häufigen Vorkommens und infiltrierenden Wachstumsmusters sind Metastasen des Basalzellkarzinoms mit unter 1% vergleichsweise selten zu beobachten.<sup>1,2,10,24,27</sup> Dies lässt sich unter anderem anhand der geringen Gefäßinfiltrationstendenz der Hautkrebsart erklären.<sup>27</sup> Verhältnismäßig häufig kann eine perineurale und perivaskuläre Infiltration bei metastasierten Basaliomen beobachtet werden.<sup>2,19</sup> So tritt eine hämatogene oder lymphogene Metastasierung eher bei aggressiveren, weit fortgeschrittenen Läsionen auf.<sup>2,28,29</sup> Dabei sind die loko regionären Lymphknoten, Lunge, Knochen und Nebenschilddrüse die am häufigsten betroffenen Organe.<sup>2,30</sup> *Ozgediz et al.* (2008) beschreiben einen Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser und dem Risiko einer Metastasierung. So bestehe bei Basalzellkarzinomen mit einem Durchmesser kleiner als 3 cm ein Metastasierungsrisiko von 2%. Bei Läsionen größer als 10 cm bestehe bereits ein 50%iges Risiko der Metastasierung.<sup>29,31</sup> Bei Erkrankung an einem metastasierten Basalzellkarzinom variiert die durchschnittliche Überlebensrate aufgrund neuer Therapieoptionen zwischen einem und acht Jahren.<sup>32</sup>

Aufgrund der seltenen Entwicklung von Metastasen ist eine bildgebende Diagnostik, wie CT oder MRT, bei der Diagnose eines Basalzellkarzinoms zum Ausschluss von Metastasen nicht zwingend notwendig und sollte nur bei sehr weit fortgeschrittenen Tumoren und dem klinischen Verdacht einer Metastasierung durchgeführt werden.<sup>17</sup>

## 1.2 Risikofaktoren

Am häufigsten tritt das Basalzellkarzinom an sonnenexponierten Arealen der Haut auf.<sup>3,11</sup> Insbesondere das UVB-Licht mit einer Wellenlänge von 290-315 nm hat eine besondere Bedeutung in der Pathogenese von Sonnenstrahlen induzierten Hauterkrankungen.<sup>5,8,33</sup> UVB-Licht führt durch eine Punktmutation im Gen p53 zu einer Veränderung der Zell-DNA, welche zu einem entarteten Wachstum der Hautzellen führen kann.<sup>6,34,35</sup> Diese typische UVB-Licht induzierte Genmutation findet sich in vielen Arten von Hautkrebs und in etwa 50% aller Basalzellkarzinome.<sup>7</sup>

Weitere mögliche zelluläre Mutationen, die in der Pathogenese des Basalzellkarzinoms involviert sind, führen zu einer chronischen Aktivierung des Sonic Hedgehog Signaltransduktionsweges.<sup>36,37</sup> Unter physiologischen Umständen ist das Hedgehog Gen in der Entwicklung und Ausreifung von verschiedenen Gewebearten, wie beispielsweise der Haarfolikeldifferenzierung oder Knorpelentwicklung, beteiligt.<sup>7</sup> Eine Mutation im PTCH Gen, welches in der Transduktionsübermittlung involviert ist und zu einer Heraufreglung des Sonic Hedgehog Signalweges führt, kann unter anderem ein entartetes Wachstum durch eine herbeigeführte Apoptoseresistenz begünstigen.<sup>24,36</sup> Daher wird die chronische Sonnenstrahlenexposition, insbesondere im Kindesalter, als bedeutungsvollster Risikofaktor bewertet.<sup>19</sup>

Neben UV-Exposition ist eine genetische Prädisposition einer der wichtigsten ätiologischen Faktoren.<sup>19</sup> Generell ist das Auftreten von Basalzellkarzinomen vor dem 20. Lebensjahr eher selten zu beobachten.<sup>4</sup> Präsentiert sich jedoch ein Patient mit multiplen Basalzellkarzinomen, insbesondere im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt, sollten bestimmte Syndrome wie das Gorlin-Goltz Syndrom oder Xeroderma pigmentosum ausgeschlossen werden.<sup>4</sup>

Das Gorlin-Goltz Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit, welche durch eine Mutation des bereits genannten Tumorsupressor Gens PTCH verursacht wird.<sup>4,5,38</sup> Mit einer Prävalenz von 1:60.000 Erkrankten weltweit, ist das Syndrom eher selten zu beobachten.<sup>4</sup> Ein typisches klinisches Erscheinungsbild beinhaltet multiple Basalzellkarzinome, odontogene Zysten oder auch Schädel-Hirn Anomalien.<sup>4</sup>

Zu den exogenen Karzinogenen zählen die Exposition gegenüber Arsen und Steinkohleteer sowie chronische Traumata, verursacht durch Verbrennungen oder

Ulzera.<sup>1,4,36,39</sup> Darüber hinaus zählt eine erhöhte ionisierende Strahlenbelastung, insbesondere nach durchgemachter Strahlentherapie, zu den Risikofaktoren ein Basalzellkarzinom zu entwickeln, welche zudem dazu neigen auf ehemals bestrahlter Haut vermehrt zu rezidivieren.<sup>24</sup> Dieses Risiko sollte insbesondere in der Therapieplanung von Basalzellkarzinomen berücksichtigt werden.

Endogene Risikofaktoren beinhalten einen hellen Hauttyp (Typ I-II nach Fitzpatrick) sowie die Tendenz Sommersprossen zu entwickeln.<sup>10,12,36</sup> Auch Immunsuppression ist ein bedeutender Risikofaktor an einem Basalzellkarzinom zu erkranken. So konnte in Studien nachgewiesen werden, dass Organ transplantierte Patienten sowohl ein erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome als auch spinozelluläre Karzinome bergen.<sup>5</sup> Auch an HIV oder Leukämie erkrankte Menschen entwickeln vergleichsweise häufiger Basalzellkarzinome als die gesunde Bevölkerung.<sup>5,7</sup> Zudem treten die Hauttumore häufiger auch an nicht sonnenexponierten Arealen wie der Haut des Rumpfes und an den oberen Extremitäten auf.<sup>40</sup>

Ebenso prädisponiert ein Basalzellkarzinom zu entwickeln ist das männliche Geschlecht, insbesondere im Alter von über 40 Jahren.<sup>1,27</sup> Jedoch erhöht sich heutzutage die Inzidenzrate des Basalzellkarzinoms in jüngeren Menschen.<sup>12</sup>

Neben dem Risiko nach einem Basalzellkarzinom weitere Basaliome zu entwickeln, steigt ebenfalls das Risiko einen weiteren Hauttumor zu entwickeln um 30%, wie beispielsweise ein Malignes Melanom, aufgrund des gemeinsamen Risikofaktors der intermittierenden UV-Exposition.<sup>19,41</sup>

### **1.3 Histologische Subtypen**

Gemäß der World Health Organization (WHO) werden die histopathologischen Subtypen des Basalzellkarzinoms wie folgt eingeteilt:<sup>36</sup>

- superfizielles Basalzellkarzinom
- noduläres oder auch solides Basalzellkarzinom
- mikronoduläres Basalzellkarzinom
- infiltratives Basalzellkarzinom
- fibroepitheliales Basalzellkarzinom, sogenannter Pinkus-Tumor
- Basalzellkarzinom mit Adnexdifferenzierung

- Basosquamöses Karzinom
- Keratotisches Basalzellkarzinom

Jedoch existieren ebenfalls einfachere histologische Klassifikationen, wie die nach *Stadler et al. (2003)*, die sich auf die am meisten vertretenen Subtypen fokussieren, welche das solide, das sklerodermiforme, das superfizielle sowie Sonderformen des Basalzellkarzinoms beinhalten.<sup>42</sup>

Der histologische Subtyp des Basalzellkarzinoms beeinflusst das Wachstumsverhalten des Tumors.<sup>43</sup> Anhand des histopathologischen Subtypes lassen sich Basalzellkarzinome in aggressivere Formen, die häufiger dazu neigen ein Rezidiv zu entwickeln und tendenziell metastasieren, und weniger aggressive Subtypen unterteilen.<sup>24</sup> So werden dem superfiziellen und dem nodulären/soliden Basalzellkarzinom weniger aggressive und den mikronodulären, infiltrativen und basosquamösen Karzinom aggressivere Wachstumseigenschaften zugeschrieben.<sup>17,20</sup> Das basosquamöse Karzinom nimmt in der histologischen Klassifizierung eine Sonderstellung ein und stellt eine Mischform zwischen dem eher niedrig malignen Basalzellkarzinom und dem aggressiven Plattenepithelkarzinom dar.<sup>20</sup> Bei diesem Subtyp ist neben einem aggressiven Wachstumsverhalten, ein erhöhtes Metastasierungspotential sowie die Neigung zum Lokalrezidiv zu erwarten.<sup>20</sup>

Das noduläre Basalzellkarzinom ist, mit etwa 75% aller Basalzellkarzinome, der am häufigsten vorkommende morphologische Subtyp und besonders auf sonnenexponierten Hautarealen wie dem Gesicht zu finden.<sup>14,22,44</sup>

Der superfizielle Subtyp macht etwa 10-30% aller Basalzellkarzinome aus und findet sich hingegen auf Hautarealen, die weniger häufig Sonnenstrahlung ausgesetzt sind.<sup>22,44</sup> Bevorzugte Lokalisationen des superfiziellen Basalzellkarzinoms beinhalten die Extremitäten und den Rumpf.<sup>8,14</sup>

Das fibroepitheliale, oder auch Pinkus-Tumor genannte, Basalzellkarzinom befindet sich gehäuft in der Lumbalregion und ähnelt klinisch einer seborrhoischen Keratose.<sup>14</sup>

Aggressivere histologische Subtypen, wie das infiltrative Basalzellkarzinom zeigen keine bevorzugte Lokalisation und treten gleichmäßig verteilt am ganzen Körper auf, sodass bei diesem Subtyp eine andere Pathogenese vermutet werden kann, als eine chronische UV-Belastung.<sup>22</sup>

Abschließend ist zu erwähnen, dass eine eindeutige Subtypen Zuordnung histopathologisch häufig nicht möglich ist, da die Mehrzahl der Basalzellkarzinome sich als sogenannte Mischtypen präsentieren und morphologische Merkmale von zwei oder mehreren Subtypen besitzen können.<sup>6</sup> So berichten Studien darüber, dass der histologische Subtyp, welcher initial in einer Probebiopsie festgestellt wurde, nur in 42% mit dem Subtyp des definitiven histopathologischen Präparates übereinstimmt.<sup>22,43</sup>

Der morphologische Subtyp ist nicht nur wichtig, um das Wachstumsverhalten des Basalzellkarzinoms zu präzisieren, sondern auch für Therapieplanung und Heilungschancen von großer Bedeutung. Da aggressivere Subtypen in der Regel tiefer in das umliegende Gewebe infiltrieren und auch Knorpel und Periost arrodieren, sollte hier ein größerer Sicherheitsabstand bei einer chirurgischen Exzision angestrebt werden.<sup>45</sup> In einer Studie von *Orengo et al.* (1997) zeigte das noduläre Basalzellkarzinom durchschnittlich subklinische Ausläufer von etwa 2 mm, wohingegen das infiltrative Basalzellkarzinom weitaus längere Ausläufer von bis zu über 7 mm aufzeigte.<sup>43</sup> Daher sollte der histologische Befund neben dem morphologischen Subtyp immer eine Angabe über den vertikalen Tumordurchmesser sowie über die Resektionsränder beinhalten, um eine optimale Therapie sowie eine vollständige Entfernung des Basalzellkarzinoms zu gewährleisten.<sup>6</sup>

#### **1.4 Das Basalzellkarzinom im Gesichts- und Kopfbereich**

Insgesamt sind etwa 70% der Basalzellkarzinome im Kopf- und Halsbereich lokalisiert, was auf die chronische UV-Exposition dieser Körperregion zurückzuführen ist.<sup>10,12</sup> Am häufigsten betroffen ist der nasale und periorbitale Bereich des Gesichtes, gefolgt von Wangen- und frontotemporal Region.<sup>39</sup> Insbesondere beim weiblichen Geschlecht wird ein erhöhtes Vorkommen von Basalzellkarzinomen im Gesichtsbereich beschrieben.<sup>4,46</sup> Der histologische Subtyp des nodulären, gefolgt von dem sklerodermiformen Basalzellkarzinom, findet sich am häufigsten im Gesicht.<sup>46</sup> Eine erhöhte Prävalenz vom sklerodermiformen Basalzellkarzinom zeigt sich insbesondere präaurikulär sowie an Stirn, Schläfe und Nasenhaut.<sup>4,24</sup> Im Vergleich zu anderen Körperregionen zeigt sich im Gesichtsbereich die größte Inzidenz von aggressiven histopathologischen Subtypen.<sup>23</sup> Dies spiegelt sich in der Aussage von *Smith et al.* (2011) wider, die aufzeigten, dass bei Basalzellkarzinomen des Gesichtes häufiger histologisch subklinische Tumorausläufer

gefunden werden als in anderen Lokalisationen.<sup>47</sup> Dies stellt besonders in der chirurgischen Therapie, welche die Standardtherapie bei weißem Hautkrebs ist, eine Herausforderung dar.<sup>40,48-51</sup> Aufgrund der häufig ausgedehnten Infiltrationstiefe des Tumors im Gesichtsbereich gestaltet sich die Therapie von Basalzellkarzinomen im Gesicht im Vergleich zu anderen Körperregionen schwieriger, da eine Resektion mit ausreichend Sicherheitsabstand häufig das Risiko der Entstellung mit sich bringt.<sup>52</sup> Daher ist eine frühe Diagnose des Tumors sehr wichtig, um ein tiefreichendes Wachstum und eine Infiltration von vitalen Strukturen zu verhindern.<sup>40</sup> Eine Infiltration der Orbita wird in der Literatur bei weniger als 5% aller periorbitalen Basalzellkarzinome beschrieben.<sup>26</sup> Mögliche Ursache hierfür ist neben einem kontinuierlichen Wachstum in das Orbitagewebe ein perineurales Wachstumsmuster, welches insbesondere bei Basaliomen im Gesichts- und Kopfbereich gehäuft beobachtet wird.<sup>6,26</sup> Anzeichen einer Orbitainfiltration kann unter anderem eine eingeschränkte Motilität des Bulbus.<sup>6</sup> Trotz tendenziell geringem Risiko der Metastasierung fanden *Puig et al. (2015)* heraus, dass etwa 85-90% aller metastasierten Basalzellkarzinome in der Kopf-Hals Region lokalisiert waren.<sup>30</sup> Insbesondere die Präsenz von multiplen Basalzellkarzinomen im Gesicht ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung von Metastasen.<sup>30</sup> Ziel der Therapie des Basalzellkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich ist es, neben der vollständigen Entfernung des Tumors, ein ansehnliches kosmetisches Ergebnis zu erzielen sowie extreme Entstellung und lokale Rezidive zu vermeiden.<sup>53</sup>

### **1.5 Risikofaktoren ein Rezidiv zu entwickeln**

Anhand der Lokalisation werden Basalzellkarzinome, risikostratifiziert ein Rezidiv zu entwickeln, in eine H-Zone mit hohem Risiko, eine M-Zone mit mittlerem Rezidivrisiko und eine L-Zone mit niedrigem Risiko eingeteilt. Die H-Zone beinhaltet die perinasale, periorbitale, periorale, periaurikuläre und temporale Region.<sup>46,54</sup> Zu der M-Zone zählen Wangen, Stirn, Kapillitium und der Hals.<sup>20,24</sup> Der Körperstamm und die Extremitäten zählen zur L-Zone mit einem niedrigen Rezidivrisiko.<sup>20,24</sup>



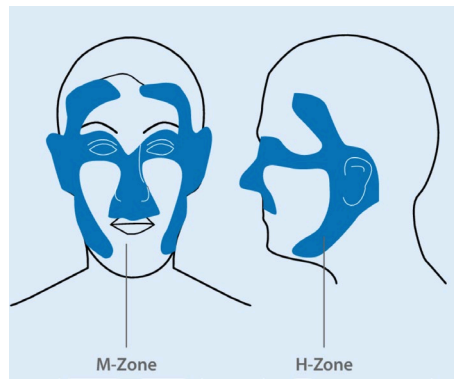


Abb. 1: Risikozonenverteilung der Basalzellkarzinome im Gesichts- und Kopfbereich nach *Frerich et al. (2020)*<sup>20,55</sup>

Auch die Tumorgöße wird als Risikofaktor zur Entwicklung eines Lokalrezidivs beschrieben.<sup>20</sup> Bei Basalzellkarzinomen von über 2 cm Durchmesser wird eine deutlich erhöhte Infiltrationstiefe sowie das gehäufte Vorkommen von subklinischen Ausläufern dokumentiert.<sup>20</sup> *Bogelund et al. (2007)* fanden heraus, dass das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln mit jedem Millimeter des Tumordurchmessers um etwa 7% steigt.<sup>52</sup>

Neben dem Tumordurchmesser geben histopathologische Eigenschaften Hinweise auf ein erhöhtes Rezidivrisiko. Zu den histologischen Subtypen, die häufiger wiederkehren, gehören das sklerosierende, das ulzerierende, das infiltrative sowie das mikronoduläre Basalzellkarzinom.<sup>13</sup> *Pyne et al. (2018)* beobachteten eine erhöhte Rezidivneigung bei Basaliomen, die eine Perineuralscheideninvasion aufwiesen.<sup>16</sup> Auch eine vaskuläre Infiltration erhöht die Gefahr eines Lokalrezidivs.<sup>19</sup>

Ein weiterer prognostischer Faktor ist die Erfolgsrate der primär gewählten Tumorthherapie.<sup>19</sup> Bereits rezidierte Basalzellkarzinome sind weitaus schwieriger zu therapieren als primäre Basaliome und benötigen in der chirurgischen Therapie einen ausgedehnteren Resektionsabstand. Zudem ist das erneute Rezidivrisiko deutlich erhöht.<sup>19</sup>

Die Gefahr an einem weiteren Basalzellkarzinom zu erkranken beträgt nach Diagnose eines Basalioms in den ersten drei Jahren bis zu 44%.<sup>24</sup> Etwa 5% aller Patienten, die an einem Basaliom erkrankten, entwickeln im Verlauf ein spinözelluläres Karzinom.<sup>17</sup> Auch immunsupprimierte Patienten neigen zu der Ausbildung von Zweitkarzinomen.<sup>24</sup> Patienten, die hingegen an einer chronischen Hauterkrankung, wie Psoriasis oder einer ektopischen Dermatitis leiden, haben ein geringeres Rezidivrisiko.<sup>52</sup>

Das männliche Geschlecht wird in der Literatur ebenfalls als separater Risikofaktor gewertet, da Männer seltener eine Selbstuntersuchung ihrer Haut durchführen und häufig die Warnzeichen eines Rezidivs nicht wahrnehmen.<sup>25</sup>

Zur frühzeitigen Erkennung von Rezidiven und Zweitkarzinomen sollte bei primären Basaliomen eine jährliche Nachsorge erfolgen.<sup>36</sup> Therapierte Rezidivtumore sollten in den ersten drei Jahren stattdessen halbjährlich kontrolliert werden und dann auf eine jährliche Nachsorge ausgeweitet werden.<sup>36</sup> Da der basosquamöse Subtyp des Basalzellkarzinoms im Wachstumsmuster eher an das aggressive spinozelluläre Karzinom erinnert, sollte dieser histologische Subtyp eine individuelle Nachsorge erhalten.<sup>36</sup>

## **1.6 Chirurgische Therapie des Basalzellkarzinoms**

Gemäß der Leitlinie über die Behandlung des Basalzellkarzinoms gehört die chirurgische Resektion des Tumors zur effektivsten Therapie und wird als Goldstandard angesehen.<sup>24,40</sup> Es sollte immer eine sparsame Resektion des Basalzellkarzinoms im Gesunden angestrebt werden.<sup>40</sup> Vorteile der Resektion beinhalten neben dem Erlangen eines Präparates zur detaillierten histopathologischen Aufbereitung und Beurteilung des Resektionsstatus, ein gutes kosmetisches Ergebnis sowie ein niedriges Rezidivrisiko.<sup>40</sup> So beträgt die Gesamtrezidivrate von chirurgisch resezierten Basalzellkarzinomen in der Literatur zwischen 2% und 8% bei primär therapierten Tumoren, sodass nach einer vollständigen Resektion lediglich eine regelmäßige Nachsorge indiziert ist.<sup>3,15,19,24</sup>

Häufige Grundlage für Diskussionen ist die Nachresektion von R1-resezierten Basaliomen. Nicht alle Autoren sind einstimmiger Meinung, dass R1-resezierte, niedrig maligne Basalzellkarzinome zwingend nachreseziert werden müssen.<sup>17</sup> Eine vollständige Exzision ist erstrebenswert und sollte immer empfohlen werden, jedoch kann dem Patienten bei Nachweis eines indolenten Subtypes ebenfalls ein non invasives Vorgehen bei R1-Resektion angeboten werden.<sup>24</sup> Dies beinhaltet sowohl topische Verfahren, wie die Behandlung mit Imiquimod oder die photodynamische Therapie, als auch eine engmaschige, klinische Verlaufskontrolle.<sup>24</sup> Unabhängig des Subtypes sollten Tumore die in einer Hoch-Risiko-Zone lokalisiert sind, wie perinasal oder periorbital gelegene Basalzellkarzinomen, immer nachreseziert werden.<sup>17</sup> Auch bei unvollständig

resezierten, aggressiven Subtypen und Rezidiv-Tumoren empfiehlt sich diese Vorgehensweise, da in 24% aller R1-resezierten Basaliome in der Rezidivsituation ein aggressiverer Subtyp entsteht.<sup>47</sup> Dies hätte im Falle einer Re-Operation eine weitaus größere Resektionsgrenze zur Folge, was insbesondere in den funktionellen Bereichen des Gesichtes, zu ästhetischen und funktionellen Einbußen führen kann, sodass primär immer eine totale Resektion anzustreben ist.<sup>47,53</sup>

In seltenen Fällen wird auf eine vollständige Resektion des Tumorbefundes zur Verhinderung der Mutilation verzichtet.<sup>36</sup> In diesen Situationen sollte interdisziplinär über das weitere Therapieregiment, im Sinne einer adjuvanten Strahlentherapie, entschieden werden.<sup>36</sup> Trotz erschwerter Balance zwischen vollständiger Resektion und Funktionserhaltung beträgt die Inzidenzrate von unvollständig resezierten Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals Bereich lediglich 20%, wobei diese gehäuft bei weiblichen Patienten dokumentiert wird.<sup>56,57</sup> Als Nachteile der operativen Therapie von Basaliomen sind lediglich die allgemeinen Operationsrisiken zu nennen, welche unter anderem Nachblutungen, Wundheilungsstörungen und störende Narben beinhalten.<sup>36</sup>

In Krankheitsfällen, bei denen eine vollständige Resektion des Befundes mit einer starken Deformierung einhergeht oder der Patient sich in einem verminderten Allgemeinzustand befindet, sollte von einer operativen Therapie abgesehen werden und eine nicht chirurgische Alternative mit dem Patienten besprochen werden.<sup>36</sup>

Die chirurgische Exzision des Tumors kann durch verschiedene Methoden erfolgen. Man unterscheidet zwischen einer konventionellen, chirurgischen Exzision mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand, einer mikrographisch kontrollierten Exzision mit systematischer Randschnittaufarbeitung sowie der horizontalen Exzision, der sogenannten Shave-Exzision.<sup>20</sup>

### **1.6.1 Konventionelle Chirurgie**

Bei der konventionellen Chirurgie erfolgt die Exzision des Tumors mit einem Sicherheitsabstand, der sich am Durchmesser des Tumorbefundes orientiert.<sup>36</sup> Ein angestrebter Sicherheitsabstand bei einer lokalen Exzision von Tumoren kleiner als 2 cm mit niedrigem Rezidivrisiko beträgt 4 mm.<sup>11</sup> Bei Tumoren größer als 2 cm mit erhöhtem Rezidivrisiko wird hingegen ein Sicherheitsabstand von 10 mm empfohlen.<sup>11,24,27</sup> *Breuninger et al. (1991)* fanden in ihrer Studie über konventionell resezierte

Basalzellkarzinome mit einem Tumordurchmesser von maximal 10 mm heraus, dass ein Sicherheitsabstand von 2 mm etwa 70% der Tumore vollständig exziiert. Ein Abstand von 3 mm erhöhte den Anteil von R0-Resektionen bereits auf 84% und mit einem Abstand von 5 mm konnten 95% aller Basalzellkarzinome in toto reseziert werden.<sup>58</sup>

Postoperativ erfolgt in der konventionellen Chirurgie eine histopathologische Aufarbeitung des Präparates durch eine quere Lamellierung des Präparates.<sup>20</sup> Die sogenannte „Brotlaibtechnik“ ist ein Standardverfahren für die histologische Beurteilung von Resektionsrändern bei Präparaten durch Schnitttrandkontrolle, bei dem das chirurgische Präparat, wie ein Brotlaib, vertikal in dünne Scheiben geschnitten wird (Abb.1).<sup>59</sup> Dabei liegen die Scheiben etwa 2 mm auseinander, sodass keine kontinuierliche, sondern eine punktuelle Resektionsranddarstellung erfolgt, was häufig als Nachteil dieser Zuschneidetechnik genannt wird.<sup>24,59</sup> Verringert man jedoch den Abstand der Scheiben durch die Anfertigung von sequentiellen Nachschnitten, so entspricht auch diese Methode den Anforderungen der mikrographischen Chirurgie.<sup>20,59</sup> Sofern ein linearer Verschluss möglich ist, kann die Wunde primär verschlossen werden oder mit einem Hauttransplantat gedeckt werden. Ist kein primärer Wundverschluss möglich und eine Defektdeckung mittels Rotationslappenplastik indiziert, sollte ein zweizeitiges Vorgehen durchgeführt werden, um vor der Defektdeckung die Tumorfreiheit sicherzustellen.<sup>7</sup> Im Falle einer unvollständigen Resektion kann durch die intraoperative Markierung der Resektionsränder und histologische Aufarbeitung des Präparates in einem zweiten Eingriff oder im Rahmen der Defektdeckung eine gezielte Nachresektion erfolgen.<sup>36</sup> Trotz größerem Resektionsabstand können mit einer konventionellen Exzision und anschließender Defektdeckung mittels Rotationslappenplastik oder Voll- und Spalthauttransplantaten ästhetisch ansehnliche Ergebnisse erzielt werden.<sup>47</sup> Unvollständige Resektionen in der konventionellen Chirurgie werden mit 5% bis 24% angegeben. Jedoch berichten viele Studien darüber, dass Basalzellkarzinome trotz R1-Resektion innerhalb der nächsten fünf bis zehn Jahre nicht wiederkehren.<sup>24</sup> So entsteht nur in 26% bis 51% aller R1-resezierten Tumore ein Rezidiv. Studien belegen, dass in den meisten Fällen nach erfolgter Nachresektion kein Tumor mehr im Wundbett nachgewiesen werden konnte.<sup>24</sup> Ursache hierfür könnte sein, dass der Tumor im Präparat an den Schnitttrand heranragt, ihn jedoch nicht überschreitet.<sup>25</sup> Eine weitere Theorie ist, dass die sich im Schnitttrand befindenden

Tumorzellen durch eine elektrische Kauterisation bei der Blutstillung zerstört wurden.<sup>25</sup> Daher beträgt die Rezidivrate von unvollständig resezierten Basalzellkarzinomen ungefähr 30-38% in der 5-Jahres Nachsorge.<sup>19</sup>

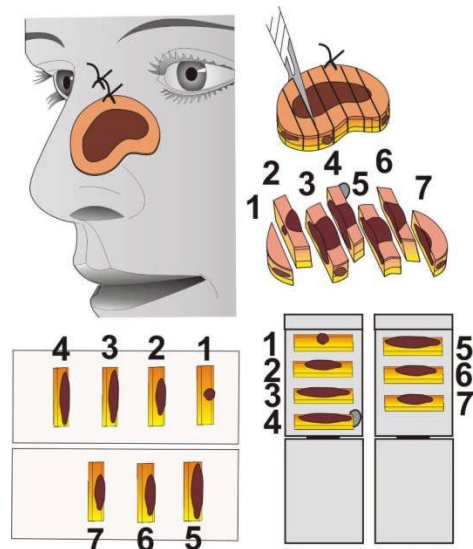


Abb. 2: Brotlaibtechnik nach Löser et al. (2009)<sup>60</sup>

### 1.6.2 Mikrographisch kontrollierte Exzision

Um eine sparsame Exzision des Basalzellkarzinoms und somit ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen, werden Basalzellkarzinome im Gesichts- und Halsbereich häufig durch eine mikrographisch kontrollierte Exzision exzidiert.<sup>24</sup> Neben der sogenannten Mohs Chirurgie, welche 1941 vom Chirurgen Frederick Mohs entwickelt wurde und heutzutage ausschließlich in spezialisierten Mohs Zentren in den USA genutzt wird, existieren noch weitere mikroskopisch kontrollierte Aufarbeitungsmethoden.<sup>20,60,61</sup> Hierzu zählt unter anderem die „Tübinger Torte“, bei der ein etwa 2 mm breiter Randstreifen vom Tumoraufpräparat sowie die Tumorbasis nach Exzision entfernt und separat untersucht wird (Abb.2) oder auch das „La Galette“ Verfahren.<sup>20,59</sup> Hierbei werden nach einer sparsamen Tumorexzision die Wundbetränder und die Basis im Anschluss nachreseziert und histologisch untersucht.<sup>60</sup>

Das Mohs Verfahren unterscheidet sich von anderen mikrographisch kontrollierten Verfahren durch die besondere Schnittführung.<sup>59,60</sup> Im ersten Schritt der Mohs Chirurgie erfolgt eine zentrale Kürettage des Tumors, um das Volumen des Tumors zu verringern.<sup>20,57,59,61</sup> Daraufhin werden die Ränder und der Tumorgrund, wie ein umgekehrter Kegel, in einem 45 Grad Winkel exzidiert.<sup>20,60</sup> Nun wird der abgeschrägte

Schnitttrand des Kegels auf eine Gefrierplatte gedrückt, sodass sowohl die Basis des Exzidates als auch der Randschnitt in einer gemeinsamen Ebene auf der Platte aufliegt.<sup>60</sup> Das Präparat wird dann mithilfe eines Kryostat Schnittsystems horizontal aufgeschnitten (Abb. 3).<sup>17,60</sup> Bei der Mohs Technik erfolgt die histologische Befundung des Präparates in der Regel intraoperativ durch den Chirurgen oder einen Pathologen innerhalb von wenigen Stunden, sodass eine notwendige Nachresektion innerhalb kürzester Zeit durchgeführt werden kann.<sup>60</sup> Die horizontale Lamellierung erlaubt eine lückenlose Randschnittbeurteilung des Tumors.<sup>47,49</sup> Daher ist die mikrographisch kontrollierte Exzision insbesondere bei Tumoren indiziert, welche eine erhöhte Rezidivneigung haben, gehäuft subklinische Ausläufer entwickeln oder an sensiblen anatomischen Lokalisationen liegen.<sup>24</sup> Jedoch werden für die Mohs Chirurgie Labore mit spezieller Schnitttechnik sowie spezialisiertes Personal benötigt.<sup>46,62</sup>

So wird das Mohs Verfahren nur von sogenannten Mohs Chirurgen durchgeführt.<sup>60</sup> Mohs Chirurgen werden in der Regel Dermatologen genannt, die nach der Facharztausbildung noch eine Zusatzausbildung für die Mohs Chirurgie absolviert haben.<sup>60</sup>

Welche chirurgische Methode bevorzugt werden sollte, orientiert sich anhand des Rezidivrisikos des Tumors.<sup>24</sup> Eindeutig begrenzte Basalzellkarzinome mit niedrigem Rezidivrisiko können problemlos konventionell exzidiert werden. Fortgeschrittene Tumore, Rezidive und Basaliome in Lokalisationen mit erhöhtem Rezidiv Vorkommen sollten hingegen mikrographisch kontrolliert exzidiert werden, um das Risiko einer unvollständigen Resektion zu vermindern.<sup>24</sup>

*Smith et al. (2011)* kamen zu dem Ergebnis, dass die 5-Jahres Rezidiv Rate bei komplett resezierten Basalzellkarzinomen bei der konventionellen Exzision bei 10% liegt, wohingegen die der mikrographisch kontrollierte Exzision bei 6,5% liegt.<sup>47</sup> In einer Studie von *von Loo et al. (2014)* konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der mikrographisch kontrollierten und konventionellen Chirurgie bei der Therapie von primären Basalzellkarzinomen in Hinblick auf die postoperative Rezidivrate festgestellt werden. Jedoch zeigte sich bei der Therapie der Rezidiv-Basalzellkarzinome eine positive Tendenz zugunsten der mikrographisch kontrollierten Chirurgie.<sup>50</sup>

In Bezug auf Aufwand und Kosten ist die konventionelle Chirurgie der Mohs Chirurgie deutlich überlegen.<sup>50,63</sup> Zudem konnte durch eine evidenzbasierte Anpassung der

Resektionsgrenze in der konventionellen Chirurgie ein deutlicher Rückgang der unvollständig resezierten Basalzellkarzinome beobachtet werden. Daher sollte die Mohs Chirurgie nur für Indikationen genutzt werden, bei denen sich die Vorzüge dieser Vorgehensweise exakt nutzen lassen.<sup>49,50</sup>

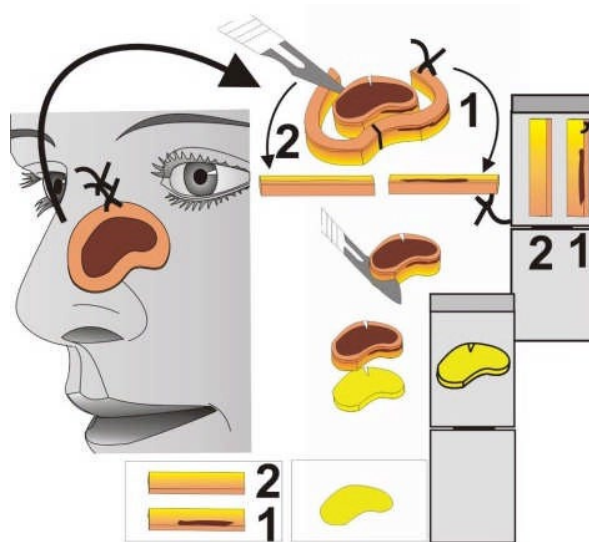


Abb. 3: Tübinger Torten Verfahren nach Löser et al. (2009)<sup>60</sup>

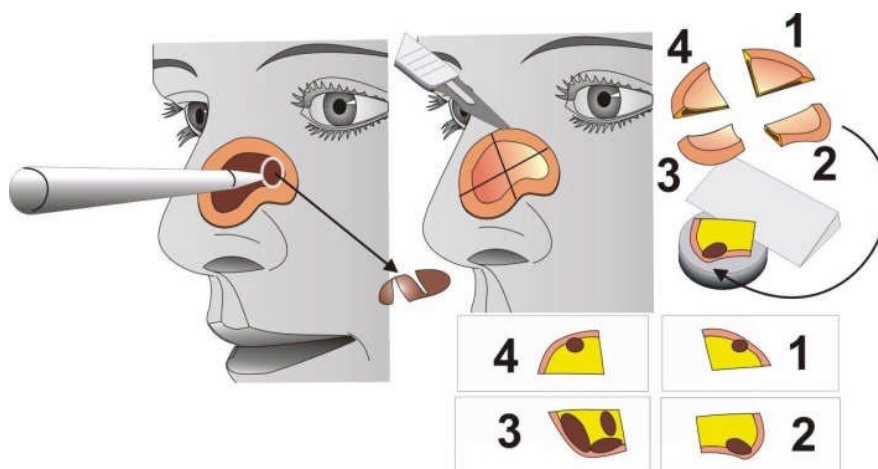


Abb. 4: Mohs Chirurgie Verfahren nach Löser et al. (2009)<sup>60</sup>

### 1.6.3 Horizontale Exzision

Als dritte chirurgische Therapievariante existiert die horizontale Exzision oder auch „Shave Exzision“ genannt. Hierbei wird der Tumor durch seitlichen Fingerdruck oder eine Pinzette angehoben und mit einem Skalpell tangential auf dem Dermisniveau entfernt.<sup>20</sup> Um eine histopathologische Aufarbeitung des Präparates zu gewährleisten sollte der Tumor in einem Stück durch vorsichtiges Hin- und Herschieben der Klinge

entfernt werden.<sup>64</sup> Dadurch entsteht eine Art Schürfwunde, welche in der Regel nur mit einem Klammerpflaster versorgt wird und der sekundären Wundheilung überlassen wird.<sup>64</sup> Da jedoch bei dieser Methode Hypopigmentierungen im Bereich des Wundbettes zu erwarten sind, ist diese Technik nicht für Tumore im Gesichtsbereich geeignet und sollte nur bei oberflächlichen, superfiziellen Basalzellkarzinomen benutzt werden.<sup>20</sup> Die horizontale Exzision wird bevorzugt in der Dermatochirurgie angewendet.

## **1.7 Alternative Therapiemethoden des Basalzellkarzinoms**

Zu den nicht chirurgischen Therapieoptionen der Basalzellkarzinome zählen die Strahlentherapie, die Therapie mit Hedgehog Inhibitoren, eine lokal medikamentöse Therapie mit Imiquimod oder 5-FU Creme sowie lokal destruktive Verfahren mit Kürettage oder Kryotherapie.<sup>10,20,24,34,65</sup> Aufgrund der Behandlungsvielfalt von Basalzellkarzinomen ist eine prätherapeutische Evaluation des Tumorbefundes unerlässlich.<sup>22</sup> Bevorzugt werden die nicht chirurgischen Behandlungsalternativen als primäres Therapiekonzept in der Dermatologie angewendet.

Für oberflächliche, niedrig maligne Basalzellkarzinome besteht die Kryotherapie oder Kürettage als Therapiealternative.<sup>17,61</sup>

Bei der Kryotherapie wird extreme Kälte eingesetzt um die Tumorzellen abzutöten.<sup>40,61,66</sup> Dabei wird flüssiger Stickstoff auf das Basaliom appliziert und somit eine Nekrose der proliferierenden Tumorzellen induziert.<sup>67</sup> Als Vorteile dieser Methode sind die Selektivität für Tumorzellen, die Schonung von benachbarten Strukturen wie Nerven und Blutgefäße sowie ein gutes kosmetisches Ergebnis zu nennen.<sup>67,68</sup> Es können auch problemlos mehrere Läsionen gleichzeitig behandelt werden.<sup>40</sup>

Die Kürettage von Basalzellkarzinomen ist die am häufigsten angewendete, alternative Behandlungsmethode zur chirurgischen Exzision in Europa.<sup>52</sup> Dabei wird der Tumor mit einer Kürette oder einem scharfen Löffel abgetragen.<sup>69</sup> In der Regel sind ein bis zwei Arbeitsschritte notwendig, um den Tumor zu entfernen.<sup>69</sup> Im Anschluss erfolgt die Elektrokauterisation des Wundbettes, was einerseits zu einer Verödung von Blutgefäßen führt und das Blutungsrisiko verringert, andererseits die Zerstörung von noch verbliebenen Tumorzellen zur Folge hat.<sup>69</sup>



Jedoch ist eine Rezidivrate von bis zu 30% nicht selten und kann durch eine falsche Kürettage-technik oder auch eine falsche Indikationsstellung, wie beispielsweise die Kürettage von Rezidiv-Basalzellkarzinomen, erklärt werden.<sup>52</sup>

Imiquimod Creme, 5-Fluorouracil und die photodynamische Therapie sind als topische Therapie für die Behandlung von Basalzellkarzinomen zugelassen.<sup>36</sup>

Imiquimod ist ein sogenannter *immune response modifier*. Durch eine Stimulierung bestimmter körpereigener Rezeptoren kommt es zu einer Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Mediatoren sowie zur Chemotaxis von Immunzellen, durch die eine Zerstörung des Tumorgewebes induziert wird.<sup>36</sup> Auch Imiquimod sollte bevorzugt zur Behandlung von niedrig malignen Basalzellkarzinomen mit einer maximalen Größe von bis zu 20 mm, welche außerhalb der Hoch-Risiko-Zonen lokalisiert sind, eingesetzt werden.<sup>36</sup> Geisse et al. (2004) berichten über eine 80%ige Rückbildungsrate bei superfiziellen Basalzellkarzinomen, welche mit Imiquimod 5% Creme therapiert wurden.<sup>65,70</sup>

5-Fluorouracil gehört als Pyrimidinanalogon zu den Zytostatika und wird ebenfalls in Form von Cremes mit einer Konzentration von 5% angewendet.<sup>36</sup> Der Wirkungsmechanismus von 5-FU beruht auf einer selektiven Hemmung des Zellwachstums und Induktion der Apoptose in Gewebe mit einer hohen Proliferationsrate.<sup>36,71</sup> In der Behandlung von superfiziellen Basalzellkarzinomen kann so ein Therapieerfolg von 90% erzielt werden.<sup>71</sup>

Auch die photodynamische Therapie (PTD) weist eine selektive Wirkungsweise an Tumorzellen auf.<sup>36</sup> So werden bei der Therapie bestimmte Photosensibilisatoren oberflächlich auf den Tumor appliziert und durch die Addition von Licht wird eine zytotoxische Reaktion in den Tumorzellen hervorgerufen.<sup>36,61</sup>

In einer Studie von Bogelund et al. (2007) wurde jedoch ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko bei der Therapie von aggressiveren Basaliom Subtypen mit Kürettage oder photodynamischer Therapie beobachtet, insbesondere wenn der Eingriff durch weniger erfahrene Behandler durchgeführt wurde.<sup>52</sup>

Die Strahlentherapie wird als gute Alternative für die Therapie von größeren Basalzellkarzinomen bei älteren Patienten angesehen, bei denen das Narkoserisiko aufgrund von Allgemeinerkrankungen deutlich erhöht ist.<sup>52,61</sup> Jedoch wird die Strahlentherapie auch bei fortgeschrittenen oder inoperablen Tumoren eingesetzt, bei denen eine chirurgische Resektion zu einer Mutilation führen würde.<sup>19,40,52</sup> Die Strahlentherapie wird auch adjuvant bei aggressiven, unvollständig resezierten Tumoren eingesetzt. Die Häufigkeit einer langfristigen Heilung bei einer primären Strahlentherapie wird mit 84-96% in der Literatur angegeben.<sup>24</sup>

Die Nebenwirkungen einer Bestrahlung werden als relativ gering beschrieben und beinhalten unter anderem eine chronische Strahlendermatitis und postradiogene Vernarbungen.<sup>10</sup> Jedoch ist die chirurgische Resektion der Strahlentherapie im Hinblick auf das ästhetische Ergebnis deutlich überlegen.<sup>4,25</sup> In einer Studie von *Avril et al. (1997)*, in der unter anderem das kosmetische Ergebnis nach Bestrahlung und Operation bei an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten evaluiert wurde, waren nach vier Jahren 87% der Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation zufrieden, wohingegen lediglich 69% der bestrahlten Patienten zufrieden waren.<sup>10</sup>

Trotz guten Ansprechens einer Strahlentherapie bei inoperablen oder auch R1-resezierten Basalzellkarzinomen, wird diskutiert, ob die erhöhte Strahlenexposition zu einem erhöhten Rezidivrisiko führt und mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines aggressiveren histologischen Subtypes einhergeht.<sup>20</sup> Daher sollten jüngere Patienten von den Langzeitfolgen einer Strahlentherapie bewahrt werden.<sup>4,14</sup>

Als weitere Kontraindikation der Strahlentherapie ist zudem das vererbare Gorlin-Goltz-Syndrom zu nennen.<sup>24</sup>

Im Jahr 2012 wurde das Medikament *Vismodegib*, welches zur Gruppe der Hedgehog Inhibitoren gehört, für die Therapie von lokal fortgeschrittenen und metastasierten Basalzellkarzinomen zugelassen.<sup>3</sup> Der Hedgehog Signaltransduktionsweg spielt eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Zellpolarität und somit auch in der Pathogenese von Basalzellkarzinomen.<sup>3,40</sup> Eine chronische Aktivierung dieses Signaltransduktionsweges führt zu einem unkontrollierten Zellwachstum und begünstigt das Tumorstadium.<sup>72</sup> Das Therapiekonzept von *Vismodegib* setzt daher gezielt an der Pathogenese von Basalzellkarzinomen an und führt zu einer erneuten Inhibierung des Hedgehog

Signalweges an.<sup>32,40</sup> In einer multizentrischen Studie von *Sekulic et al. (2012)* wurde das Therapieansprechen mit *Vismodegib* in fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen mit 33% und in metastasierten Basalzellkarzinomen mit 48% dokumentiert.<sup>3,37,73</sup> Jedoch wurden in 30% der Patienten starke Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe und Haarausfall beobachtet.<sup>73</sup> Zudem wird Hedgehog Inhibitoren ein potentieller teratogener Effekt nachgesagt.<sup>36</sup>

Neben *Vismodegib* existieren weitere Hedgehog Inhibitor Präparate wie *Sonidegib* und *Taladegib*.<sup>32</sup> Jedoch sind noch nicht alle Präparate zugelassen und befinden sich in verschiedenen Stadien klinischer Studien.<sup>32</sup>

Trotz akzeptabler Ergebnisse der nicht chirurgischen Therapie der Basalzellkarzinome, ist als großer Nachteil der fehlende histopathologische Nachweis einer vollständigen Remission des Tumors zu nennen.<sup>34</sup> Welche Therapie letztendlich für den speziellen Patientenfall in Frage kommt, sollte anhand von Risikofaktoren, wie zum Beispiel der Aggressivität des histologischen Subtypes und der Lokalisation des Befundes, evaluiert werden.<sup>52</sup> Das Therapiekonzept bei lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden.<sup>24</sup>

Auch in Deutschland ist das Basalzellkarzinom die häufigste weiße Hautkrebsart.<sup>20</sup> Aufgrund der vielseitigen Lokalisation des Karzinoms wird das Basalzellkarzinom sowohl von Ophthalmologen, Dermatologen, plastischen Chirurgen und auch Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen behandelt. Der Goldstandard in der Therapie des Basalzellkarzinoms in Deutschland ist weiterhin die chirurgische Exzision.<sup>17,20</sup> Bisher konnten, verglichen mit der chirurgischen Exzision, keine niedrigeren Rezidivraten durch eine topische medikamentöse Therapie oder destruktive Verfahren erreicht werden.<sup>20</sup> Jedoch verzeichnen viele Fachabteilung mit ihren spezifischen Therapieregimen gute Ergebnisse in der Behandlung des Basalzellkarzinoms.<sup>34,70</sup>

Um den chirurgischen Behandlungsablauf und die Behandlungsergebnisse von Basalzellkarzinomen in Deutschland exemplarisch zu dokumentieren, hat die Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgische Abteilung der Universitätsklinik Frankfurt, retrospektiv die Behandlungsverläufe von primär und sekundär behandelten Basalzellkarzinomen der letzten zehn Jahre in der Klinik analysiert. Dabei wurde

besonderes Augenmerk auf die externe Primärbehandlung, die histopathologischen Eigenschaften des Basalzellkarzinoms, das chirurgische Ausmaß sowie die Anzahl und Eigenschaften von Rezidivtumoren in der Klinik gelegt.

## **2 Materialien und Methoden**

In dieser retrospektiven Studie der Abteilung für Mund-, Kiefer-, und plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Frankfurt wurden Patienten mit der Diagnose eines oder mehrerer Basalzellkarzinome im Gesichts- und Kopfbereich innerhalb der letzten zehn Jahre (Januar 2011 bis Dezember 2020) analysiert. Die Patienten wurden anhand ihres DRG Codes über die Suchfunktion im *Orbis* rekrutiert. Dabei wurden folgende DRG Codes für die Suche benutzt:

- C44.0 (sonstige bösartige Neubildungen: Lippenhaut)
- C44.1 (sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Augenlides, einschließlich Kanthus)
- C44.2 (sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Ohres und des äußeren Gehörganges)
- C44.3 (sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes)
- C44.4 (sonstige bösartige Neubildungen: behaarte Kopfhaut und Haut des Halses)
- C44.9 (bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet)

Anschließend erfolgte die manuelle Differenzierung zwischen anderen Hautkrebsarten und dem Basalzellkarzinom anhand des vorliegenden histopathologischen Befundes. Die Patientendaten wurden anonymisiert und in einer *Excel* Tabelle aufgelistet. Anhand des Aufnahmeprotokolls, des OP-Berichtes, des histopathologischen Befundes und der Krankenakte der Patienten im *Orbis* wurden zusätzlich folgende Parameter gefiltert: Primär- und Sekundärfälle, Geschlecht, Altersverteilung, Lokalisation, chirurgische und nicht chirurgische Therapie, operative Vorgehensweise, histologische Eigenschaften des Tumors und Rezidiventwicklung.

*Orbis* ist ein ganzheitliches Krankenhaus-Informationssystem, welches nicht nur die Patientenadministration, -dokumentation und -koordination ermöglicht, sondern auch

ein effizientes Management von Arbeits- und Klinikabläufen erlaubt.<sup>74</sup> Die Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte wiederum durch das Tabellenkalkulationsprogramm *Excel*.

Ziel der Studie ist es, die Eigenschaften und die Häufigkeit von Rezidiven der primär und sekundär therapierten Basalzellkarzinome unserer Klinik, insbesondere in Abhängigkeit der Lokalisation und des Resektionsstatus zu evaluieren und mit den Ergebnissen der Literatur zu vergleichen, um ein optimiertes chirurgisches Vorgehen zu sichern.

Dabei wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. R1 resezierte Basalzellkarzinome entwickeln häufiger ein Rezidiv als R0 resezierte Basalzellkarzinome.
2. Sekundär therapierte Basalzellkarzinome rezidivieren, trotz R0-Resektion, häufiger als primär therapierte Basalzellkarzinome.
3. In der H-Zone lokalisierte Basalzellkarzinome haben ein höheres Risiko ein Rezidiv zu entwickeln als in der M- und L- Zone.

## **2.1 Primär- und Sekundärfälle**

Anhand der Patientenanamnese wurde das Patientenkollektiv in Primär- und Sekundärfälle eingeteilt. Ein Primärfall entspricht einem erstdiagnostizierten Basalzellkarzinom, welches in der Universitätsklinik Frankfurt am Main oder *extern* histopathologisch durch eine Biopsie gesichert wurde. Als Sekundärfall wurden Patienten klassifiziert, welche *extern* an einem Basalzellkarzinom behandelt wurden und nun ein Rezidiv entwickelt haben oder eine unvollständige Resektion eines Basalzellkarzinoms in einer externen Klinik erfolgte und der Patient sich nun zur Nachresektion vorstellt. Im Fall der Sekundärtherapie erfolgte die Erfassung der überweisenden Fachabteilung in Chirurgen, Dermatologen, Hautarzt und Hausarzt.

Primärfall	Sekundärfall
Erstdiagnose eines Basalzellkarzinoms: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioptische Sicherung intern oder extern erfolgt</li> <li>• Bestehende klinische Verdachtsdiagnose</li> </ul>	Vorbehandeltes Basalzellkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärbasaliom extern R1 reseziert</li> <li>• Rezidivbasaliom nach externer Primärbehandlung</li> </ul>

Zudem wurde besonderes Augenmerk auf den Grund für die Überweisung gelegt. Es wurde dokumentiert, ob der überwiesene Patient an einem primären Basalzellkarzinom oder an einem Rezidiv erkrankt ist und welcher Resektionsstatus vorliegt. Entnommen wurden die Daten aus der digitalen Patientenakte im *Orbis*.

## 2.2 Alter

Das Alter der Patienten wurde anhand des in der Patientenakte angegebenen Geburtsdatums im *Orbis* in Jahren erfasst.

## 2.3 Geschlecht

Durch Einsicht der Patientenakte im *Orbis* wurde zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht differenziert.

## 2.4 Anatomische Lokalisation

Anhand der Risikozonen<sup>24</sup> wurde die Lokalisation der Basalzellkarzinome in eine H- (*high risk*) Zone, eine M- (*medium risk*) Zone und eine L- (*low risk*) Zone unterteilt. Die H-Zone beinhaltet die Lokalisationsangaben perioral, periorbital, nasal, temporal und auriculär.<sup>46,54</sup> Zu der M-Zone zählen die Lokalisation der Wangen, Stirn, Kapillitium und cervikal.<sup>20,24</sup> Da sich diese Studie nur Basalzellkarzinome im Gesichts- und Kopfbereich fokussiert, wurde die L-Zone, welche die Extremitäten und den Rumpf beinhaltet, nicht berücksichtigt. Entnommen wurde die anatomische Lokalisation anhand der Lokalisationsangabe im Patientenaufnahmeprotokoll.

### **2.4.1 Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung**

Unter Berücksichtigung der durch *Orbis* erfassten Geschlechterverteilung erfolgte eine gesonderte Untersuchung der anatomischen Lokalisation von Basalzellkarzinomen beim männlichen und weiblichen Geschlecht anhand der Lokalisationsangabe im Patientenaufnahmeprotokoll.

### **2.5 Histopathologischer Subtyp**

Die histopathologische Untersuchung des Präparates erfolgte postoperativ durch einen Pathologen der Universitätsklinik Frankfurt am Main.

In der Studie wurden die histologische Subtypen von Basalzellkarzinome gemäß der vereinfachten Klassifikation nach *Stadler et al. (2003)* in ein superfizielles, solides, sklerodermiformes und als Sonderform das metatypisches Basaliom eingeteilt.<sup>42</sup> Zusätzlich erfolgte die Erfassung von Plattenepithelkarzinomen mit basaloider Differenzierung bei vorangegangenem Basalzellkarzinom, da angenommen wird, dass es zu einer aggressiveren Subtypentstehung bei Rezidiventwicklung kommt.<sup>15</sup>

Basalzellkarzinomen bei denen keine Angabe zum Subtyp im histopathologischen Befund vorlag, wurden als Basalzellkarzinom ohne Angabe dokumentiert.<sup>24,36</sup>

#### **2.5.1 Geschlechtsspezifische Verteilung histopathologischer Subtyp**

Unter Berücksichtigung der durch *Orbis* erfassten Geschlechterverteilung erfolgte eine gesonderte Auswertung des histopathologischen Befundes der Basalzellkarzinome beim männlichen und weiblichen Geschlecht anhand des histopathologischen Befundes der Patientenakte im *Orbis*.

### **2.6 Tumordurchmesser**

Die Tumorgröße der untersuchten Basalzellkarzinome wurde aus dem histopathologischen Befund der resezierten Präparate entnommen. Die Tumorgröße der Befunde wurde vereinfacht als Tumordurchmesser in über 2 cm und unter 2 cm erfasst.<sup>11,24</sup>

## **2.7 Therapieart**

Es wurde zwischen einer chirurgischen Therapie, einer Strahlentherapie und einer Therapie mit Hedgehog Inhibitoren unterschieden.<sup>36</sup> Die chirurgische Therapie wurde zusätzlich in Operationen in Intubationsnarkose und Lokalanästhesie unterteilt.

## **2.8 OP-Vorgehensweise**

Die Exzision der Basalzellkarzinome erfolgte in unserer Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie durch ein konventionelles chirurgisches Verfahren, mit postoperativer histologischer Aufarbeitung des Präparates in Brotlaibtechnik.

Das operative Prozedere wurde in ein einzeitiges und zweizeitiges Vorgehen unterteilt. Ein einzeitiges Vorgehen beinhaltet die Resektion des Tumors und die Defektdeckung in einer Operation. Ein zweizeitiges Vorgehen beinhaltet eine Tumorsektion mit anschließender Defektdeckung im Verlauf. Die Art der Defektdeckung wurde eingeteilt in primären Wundverschluss, Rotationslappenplastik, Hauttransplantation, Kollageneinlage sowie eine Kombination von Kollageneinlage und Hauttransplantation.

## **2.9 Resektionsstatus**

Der Resektionsstatus des Tumors wurde bei vollständiger Resektion als R0 angegeben. Eine R1-Resektion gibt eine randbildende Resektion des Tumorbefundes an.

## **2.10 Nachresektion bei positivem Schnittrand**

Präparate mit positivem Randschnitt wurden Basalzellkarzinome bezeichnet, bei denen gemäß des histopathologischen Befundes nach dem ersten operativen Eingriff keine vollständige Resektion erzielt werden konnte. Anhand der OP-Protokolle wurde differenziert, wie viele der Patienten mit positivem Schnittrand eine Nachresektion und wie viele keine Nachresektion erhielten. Zudem wurde analysiert, bei wie vielen Patienten mit initial positivem Schnittrand bei durchgeführter Nachresektion noch Tumorausläufer im histopathologischen Präparat auffindbar waren.



## **2.11 Lokalisation des positiven Schnittrandes**

Aus dem histopathologischen Befund nach Resektion des Basalzellkarzinoms wurde, bei positivem Schnittrand nach der ersten Operation, die Lokalisation dokumentiert. Die Erfassung des positiven Schnittrandes erfolgte durch die Angabe lateral, tief sowie lateral und tief.

## **2.12 Anatomische Lokalisation bei positivem Schnittrand**

Bei allen Patienten mit positivem Schnittrand nach der ersten Operation erfolgte eine separate Erfassung der anatomischen Lokalisation des Tumorbefundes. Die anatomischen Lokalisationen wurde anhand der Riskozonen wie folgt eingeteilt:

- H-Zone: perioral, periorbital, nasal, temporal und aurikulär<sup>46,54</sup>
- M-Zone: Wangen, Stirn, Kapillitium und cervical<sup>20,24</sup>

## **2.13 Histologische Subtyp bei positivem Schnittrand**

Neben der Erfassung der anatomischen Lokalisation des Basalzellkarzinoms mit positivem Schnittrand nach der ersten Resektion, erfolgte ebenfalls die Dokumentation des histopathologischen Subtypes. Dies erfolgte erneut über den postoperativen histopathologischen Befund des Patienten.

## **2.14 R1 resezierte Basalzellkarzinome**

Es erfolgte die Erfassung aller Basalzellkarzinome, bei denen trotz Nachresektion bei positivem Randschnitt, abschließend keine vollständige Resektion erzielt werden konnte. Anhand des histopathologischen Befundes sowie des Patientenaufnahmeprotokolls in der digitalen Krankenakte im *Orbis*, erfolgte eine detaillierte Analyse dieser Patienten durch Dokumentation des Geschlechtes, der Tumorgöße, des histologischen Subtypes, der anatomischen Lokalisation und der Lokalisation positiven Randschnittes. Zudem wurde erfasst, bei wie vielen Patienten bei abschließender R1-Resektion eine adjuvante Therapie indiziert war.

## **2.15 Rezidiv Entwicklung**

Bei allen an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten wurde das Auftreten eines Rezidivs dokumentiert, sofern dies der Fall war. Entnommen wurde diese Information

aus der digitalen Patientenakte im *Orbis*, anhand von intern oder extern durchgeführten Biopsien oder einem definitiven histopathologischen Befund nach erneuter Resektion. Zusätzlich wurde das Jahr der Rezidiv Diagnose erfasst. Ebenso wurde erfasst, wie viele Patienten ein Basalzellkarzinom an einer anderen anatomischen Lokalisation, im Sinne eines Zweitkarzinoms, im untersuchten Zeitraum entwickelten.

## **2.16 Risikofaktoren der Rezidive**

Bei Auftreten eines Rezidivs wurde bei beiden Patientenkollektiven zunächst notiert, ob eine R0- oder R1-Situation abschließend vorlag. Im Anschluss erfolgte eine detaillierte Analyse im Hinblick auf vorhandene Risikofaktoren für die Rezidiventwicklung. Die Analyse beinhaltete den histologischen Subtyp, das Vorhandensein von Ulzerationen oder einer Perineuralscheideninvasion im histologischen Präparat, die Lokalisation des positiven Schnittrandes bei R1-Resektion, die anatomische Lokalisation des Tumors sowie die Therapieart und Defektdeckung bei erfolgter chirurgischer Therapie des Tumorbefundes. Alle Informationen wurden aus der Patientenakte im *Orbis* gefiltert.

## **3 Ergebnisse**

In dem Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2020 wurden in der Abteilung für Mund-, Kiefer-, und plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main 85 Patienten, die an einem oder mehreren Basalzellkarzinomen im Gesichts- oder Kopfbereich erkrankt waren, behandelt.

### **3.1 Verteilung Primär- und Sekundärfälle**

Von den 85 an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten wurden 40 Patienten (47%) als Primärfälle in unserer Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie behandelt. Wohingegen 45 Patienten als Sekundärfall (53%) in unsere Abteilung zur fortführenden Therapie überwiesen wurden.

Von den 45 Sekundärfällen wurden 24 Patienten (53%) aus einer externen chirurgischen oder auch dermatologischen Abteilung überwiesen. 18 Patienten (40%) wurden zur weiteren Behandlung aus der hausinternen Dermatologie überwiesen und zwei

Patienten (4%) aus der hiesigen Ophthalmologie. Ein Patient (2%) stellte sich nach bereits erfolgter Bestrahlung zur weiteren Therapie vor.

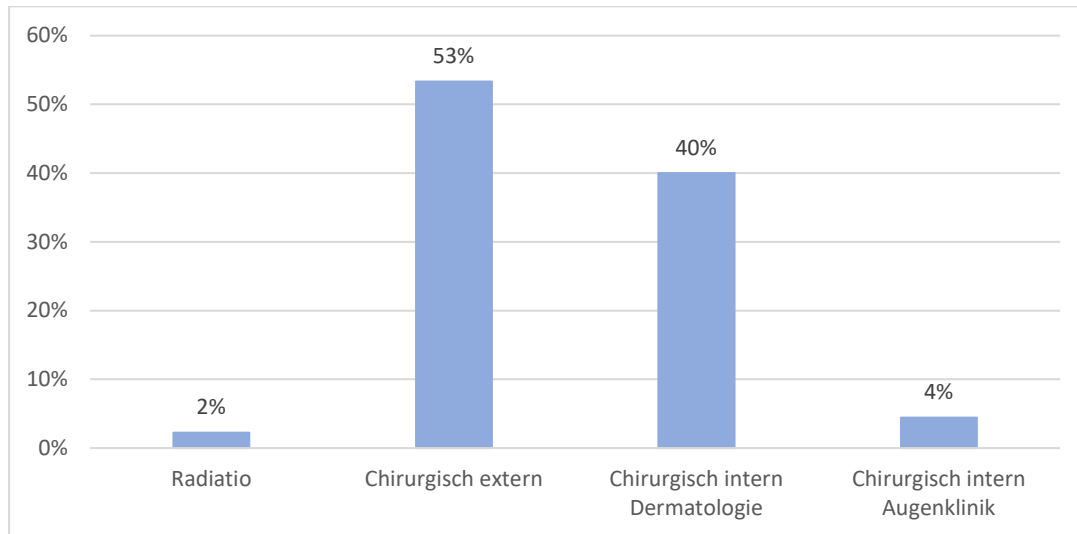


Abb. 5: Primärtherapie der sekundären Basalzellkarzinome

In der Gruppe der als Sekundärfall überwiesenen Patienten waren 42% der Patienten (n=19) an einem primären Basalzellkarzinom erkrankt. Bei allen primären Basalzellkarzinomen (n=19) war die Ursache für die Überweisung eine unvollständige Resektion des Tumorbefundes. Häufigste Lokalisation der unvollständig resezierten überwiesenen Primärfälle war die nasale Region (32%) gefolgt von der periorbital Region (26%).

58% der Patienten (n=26) die als Sekundärfall in unsere Klinik überwiesen wurden, waren an einem Rezidivbasaliom erkrankt. In 46% (n=12) war die Ursache für die Überweisung die unvollständige Resektion eines Rezidivs und in 31% (n=8) lag bereits ein zweites Rezidiv nach Resektion vor. Bei den restlichen Fällen (23%) handelte es sich um das erste Rezidiv von primären Basalzellkarzinomen (n=6). 43% der R1 resezierten Sekundärfälle, welche in unsere Klinik überwiesen wurden, waren in der nasalen Region angesiedelt, gefolgt von der Wangenregion in der 29% der Fälle dokumentiert wurden.

### 3.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung aller Patienten reichte von 42 bis 98 Jahre. Mit einem gesamten Durchschnittsalter von 73,6 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Operation der Primärfälle betrug 76,1 Jahre. Im Gegensatz zum Durchschnittsalter der Sekundärfälle, welches 71,4 Jahre betrug.

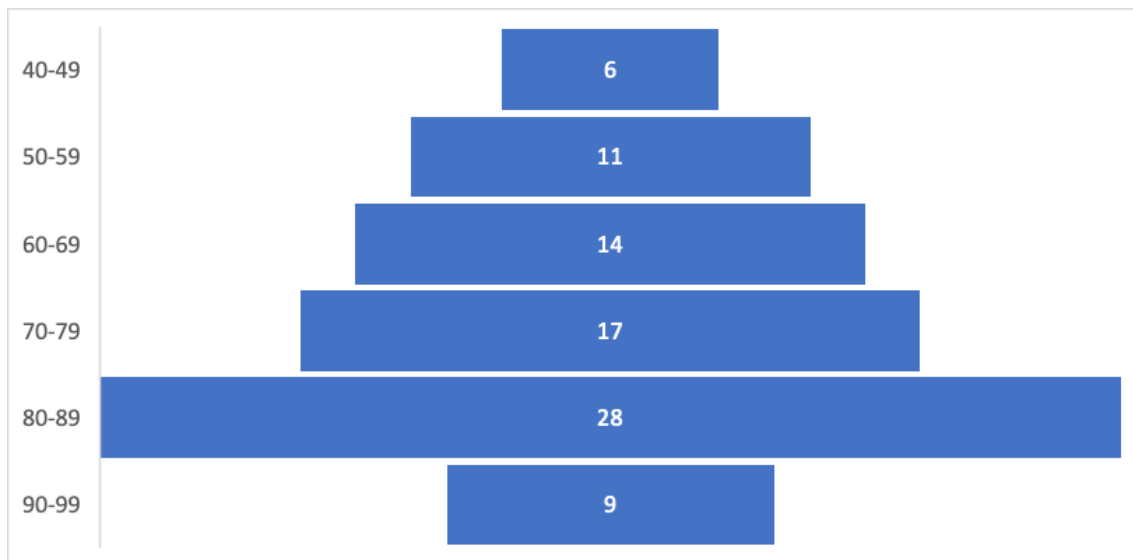


Abb. 6: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs

### 3.3 Geschlechterverteilung

Insgesamt waren 58% des an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patientenkollektivs männlich (n=49) und 42% weiblich (n=36).

Betrachtet man in die Geschlechterverteilung in Primär- und Sekundärfälle unterteilt, so waren 60% (n=24) der Primärfälle männlich und 40% (n=16) weiblich. In der Kategorie der Sekundärfälle waren 56% (n=25) der Patienten männlich und 44% (n=20) weiblich.

### 3.4 Anatomische Lokalisation

79% der gesamten Basalzellkarzinome die in unserer Abteilung behandelt wurden (n=67) waren im Bereich der H-Zone lokalisiert. 21% der gesamten Basalzellkarzinome (n=18) waren im Bereich der M-Zone lokalisiert. Keine Basalzellkarzinome waren im Bereich der L-Zone lokalisiert, da in diese Studie nur Basalzellkarzinome des Gesichts- und Kopfbereich eingeschlossen wurden.

Von den Primärfällen waren 33 der Basalzellkarzinome (83%) in der H-Zone lokalisiert. Die Verteilung der Lokalisationen in der H-Zone ergab sich wie folgt: Ohr 10% (n=4), Nase 30% (n=12), periorbital 33% (n=13), temporal 5% (n=2) und perioral 3% (n=1).

Die verbliebenen 8 Basalzellkarzinome (17%) der Primärfälle waren in der M-Zone lokalisiert: 10% im Bereich der Wange (n=4), 8% im Bereich der Stirn (n=3) und 3% im Bereich des Kapillitiums (n=1).

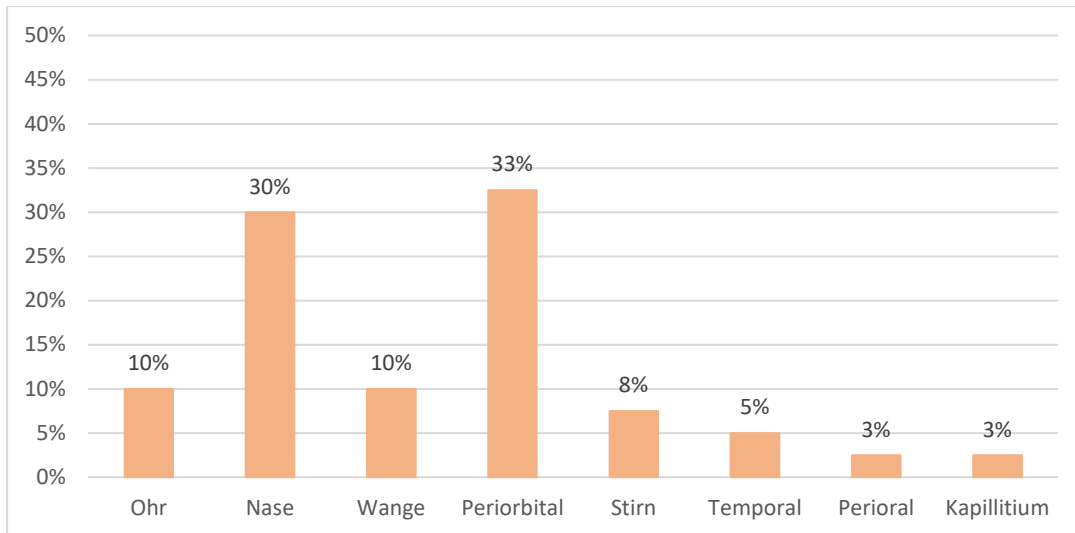


Abb. 7: Primärfälle: Anatomische Lokalisation

In der Gruppe der Sekundärfälle waren 76% (n=34) der Basalzellkarzinome in der H-Zone angesiedelt, welche sich auf folgende Lokalisation aufteilen lassen: Ohr 13% (n=6), Nase 33% (n=15), periorbital 18% (n=8), temporal 2% (n=1) und perioral 9% (n=4).

Die restlichen 11 Basalzellkarzinome (24%) der Sekundärfälle waren im Bereich der M-Zone angesiedelt. So waren 11% (n=5) im Bereich der Wange, 4% (n=2) im Bereich der Stirn, 2% (n=1) im Bereich des Kapillitiums und 7% (n=3) cervical lokalisiert.

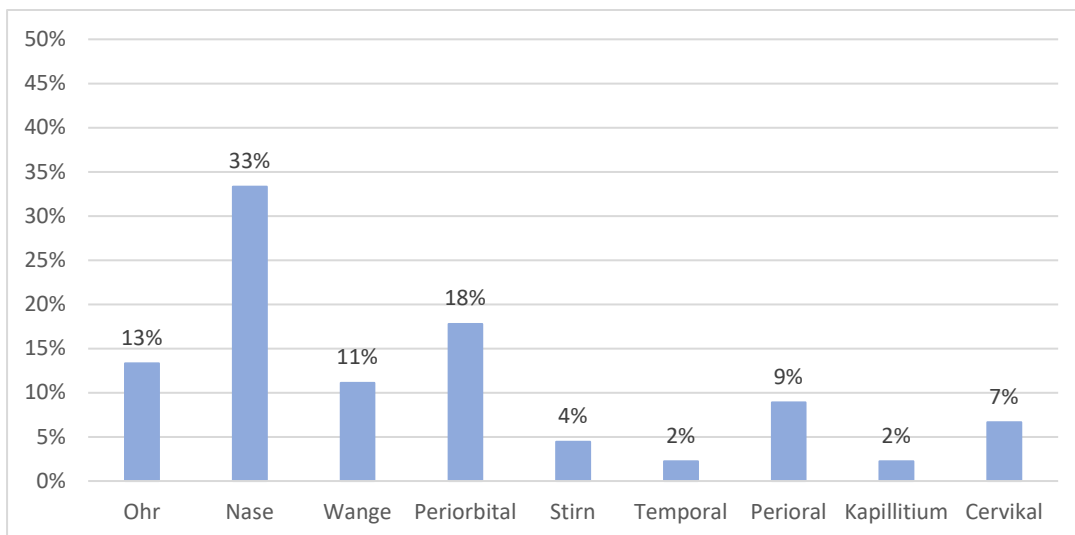


Abb. 8: Sekundärfälle: Anatomische Lokalisation

### 3.4.1 Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung

In der Gruppe der Primärfälle trat das Basalzellkarzinom beim männlichen Geschlecht mit 33% aller Fälle am häufigsten periorbital auf. Zweithäufigste Lokalisation war der nasale Bereich mit 29%. Mit 13% war die aurikuläre Region und mit jeweils 8% die temporale Region sowie die Stirn betroffen. Am seltensten waren primäre Basalzellkarzinome am Kapillitium und an der Wange (jeweils 4%). Bei Frauen gab es eine gleichhäufige Prävalenz von primären Basalzellkarzinomen an der Nase und periorbital (31%). Zweithäufigste Lokalisation war die Wangenregion mit 19%, gefolgt von Stirn, perioraler und aurikulärer Region mit jeweils 6%.

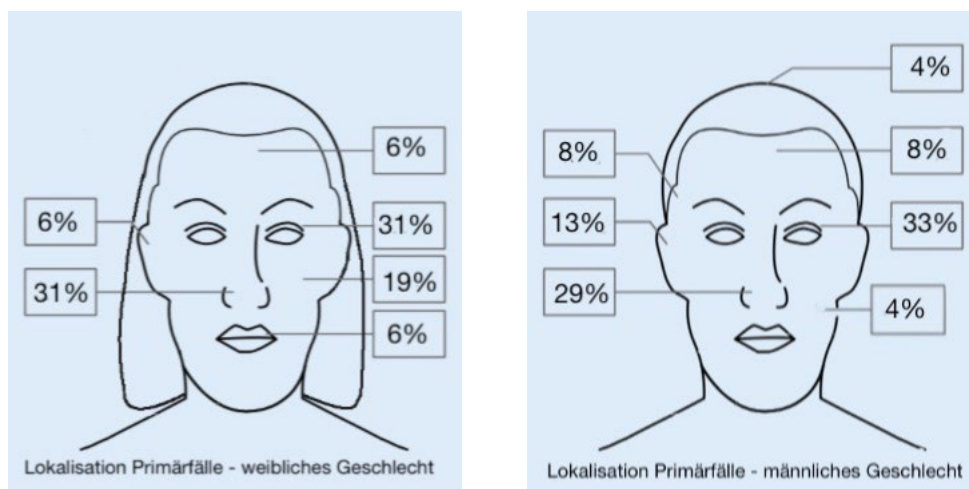


Abb. 9: Primärfälle: Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung (Eigene Zeichnung)<sup>20</sup>

In der Gruppe der sekundären Basalzellkarzinome war der Tumorbefund bei Männern am häufigsten an der Nase gelegen (20%), gefolgt von periorbitaler, aurikulärer und Wangenregion mit jeweils 16%. 12% der Sekundärfälle waren beim männlichen Geschlecht am Hals lokalisiert sowie 8% an der Stirn und perioral. Am seltensten betroffen war die Kopfhaut mit 4%.

Beim weiblichen Geschlecht war die Prävalenz der sekundären Basalzellkarzinome mit 50% am häufigsten ebenfalls an der Nase gelegen. Die periorbitale Region war mit 20% betroffen. Mit jeweils 10% waren die aurikuläre und periorale Region vertreten und mit jeweils 5% die Wangen- und temporal Region.

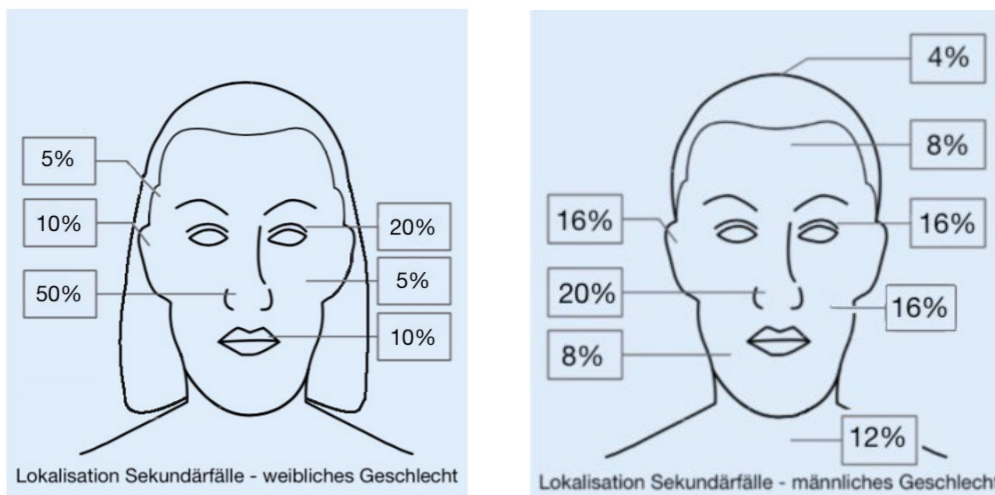


Abb. 10: Sekundärfälle: Geschlechtsspezifische anatomische Verteilung (*Eigene Zeichnung*)<sup>20</sup>

### 3.5 Verteilung des histopathologischen Subtypen

Anhand der vereinfachten Klassifizierung nach *Stadler et al. (2003)*<sup>42</sup> für Subtypen des Basalzellkarzinom ergab die histopathologische Untersuchung in 42 Patienten (49%) das solide Basalzellkarzinom und in 15 Patienten (18%) das sklerodermiforme Basalzellkarzinom. Gefolgt von dem basaloiden Plattenepithelkarzinom in vier Patienten (5%) und jeweils zwei Patientienten (2%) mit dem Subtyp den superfiziellen und des metatypischen Basalzellkarzinoms (2%). In 20 Fällen (24%) erfolgte keine Angabe des histologischen Subtyps im histopathologischen Befund.

Sowohl in der Gruppe der primär- als auch sekundär therapierten Basalzellkarzinome war der häufigste histopathologische Subtyp das solide Basalzellkarzinom. In den Primärfällen wurde es in 55% (n=22) der Fälle diagnostiziert, im Vergleich zu den Sekundärfällen, bei denen es in 44% (n=20) der Patienten nachgewiesen wurde.

In 38% der Primärfälle wurde im histologischen Präparat kein spezifischer Subtyp genannt (n=15) und in 5% konnte der aggressivere Subtyp des sklerodermiformen Basalioms aufgezeigt werden. Am seltensten wurde mit 3% das metatypische Basalzellkarzinom festgestellt.

In der Gruppe der Sekundärfälle wurden die aggressiveren Subtypen des sklerodermiformen Basalzellkarzinoms in 29%, das metatypische Basalzellkarzinom in 2% und das basaloide Plattenepithelkarzinom in 9% der Fälle nachgewiesen. In 11%

wurde ebenfalls kein histologischer Subtyp im Präparat klassifiziert und in 4% konnte der indolente Subtyp des superfiziellen Basalioms diagnostiziert werden.

Differenziert man das Wachstumsmuster der histologischen Subtypen in Bezug auf die Risikozone, so finden sich in der H-Zone der Primärfälle am häufigsten Basalzellkarzinome mit indolentem Wachstumsmuster (58%). Ein histologischer Subtyp mit aggressivem Wachstumsmuster ließ sich in 9% nachweisen und in 33% wurde keine Angabe zum histologischen Subtyp gemacht. In der M-Zone wurde in 43% der Basaliome ein Subtyp mit indolentem Wachstumsmuster diagnostiziert und in 57% der Fälle wurde keine Angabe zum Subtyp gemacht.

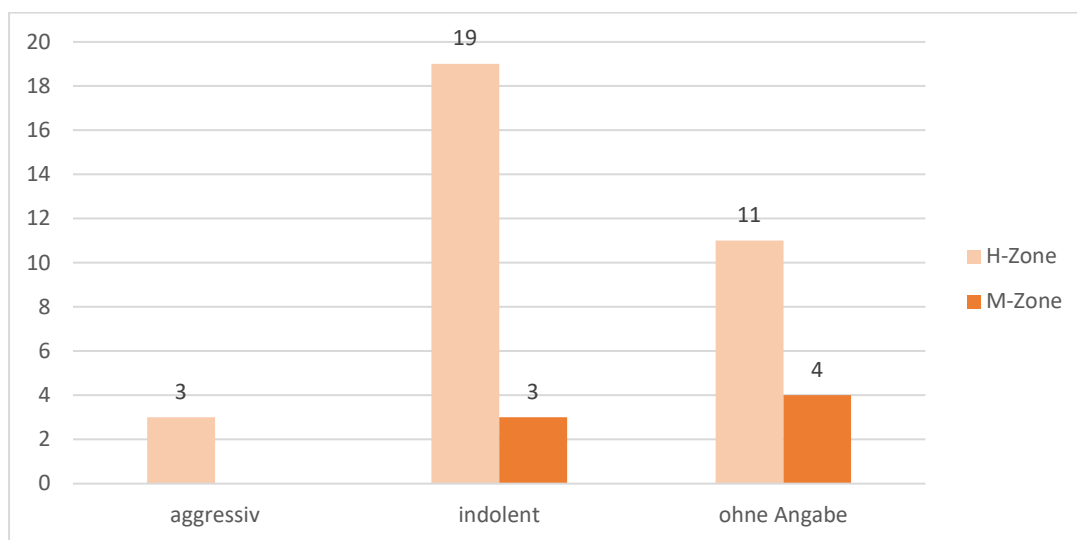


Abb. 11: Primärfälle: Wachstumsmuster der histologischen Subtypen im Hinblick auf die Risikozonen

In der Gruppe der Sekundärfälle dominierten ebenfalls histologische Subtypen mit indolentem Wachstumsmuster in der H-Zone (53%). Der Anteil an Basalzellkarzinomen mit aggressivem histologischen Subtyp stieg auf 32% und in 15% der Tumore wurde keine Angabe zum histologischen Subtyp gemacht. In der M-Zone wiesen 64% der Basaliome einen Subtyp mit aggressivem Wachstumsmuster auf. In 27% der Patienten wurde ein Tumor mit indolentem Wachstumstyp diagnostiziert und in 9% wurde keine Angabe zum histologischen Subtyp gemacht.



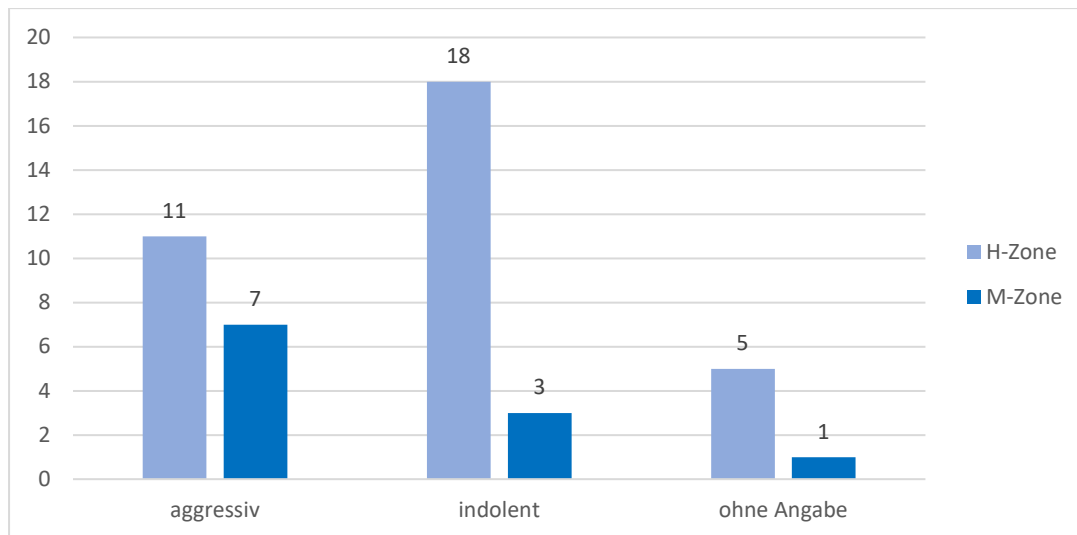


Abb. 12: Sekundärfälle: Wachstumsmuster der histologischen Subtypen im Hinblick auf die Risikozonen

Eine Perineuralscheideninvasion konnte bei einem der Primärfälle dokumentiert werden. Wohingegen fünf Patienten in der Gruppe der Sekundärfälle eine Perineuralscheideninvasion im histopathologischen Befund aufwiesen. Drei der fünf positiven Befunde zeigten den histologischen Subtyp eines basaloiden Plattenepithelkarzinoms. In den anderen zwei Fällen mit positiver Perineuralscheideninvasion konnte jeweils ein solides und ein sklerodermiformes Basalzellkarzinom nachgewiesen werden.

Ulzerationen wurden in der Gruppe der Primärfälle in zwölf histologischen Befunden beschrieben. Bei sieben Patienten zeigte sich der histologische Subtyp des soliden Basalzellkarzinoms und bei jeweils einem Patienten die aggressiveren Subtypen des sklerodermiformen und des metatypischen Basalzellkarzinoms. Bei drei Patienten konnte trotz Nachweis von Ulzerationen kein genauer Subtyp differenziert werden.

In der Gruppe der Sekundärfälle konnten im histopathologischen Befund Ulzerationen des Tumors bei 13 Patienten nachgewiesen werden. Hier zeigte sich im größten Anteil des Patientengutes der histologische Subtyp des sklerodermiformen Basalzellkarzinoms. Am zweithäufigsten zeigten sich Ulzerationen in der Gruppe der sekundär therapierten Basalzellkarzinome bei soliden Basalzellkarzinomen ( $n=4$ ) und in jeweils zwei Patienten wurde der Befund eines basaloiden Plattenepithelkarzinom oder kein spezifischer Subtyp dokumentiert. In der Gruppe der Sekundärfälle wiesen vier der zwölf Patienten

mit Ulzerationen im Tumor ebenfalls eine Perineuralscheideninvasion im histopathologischen Befund auf.

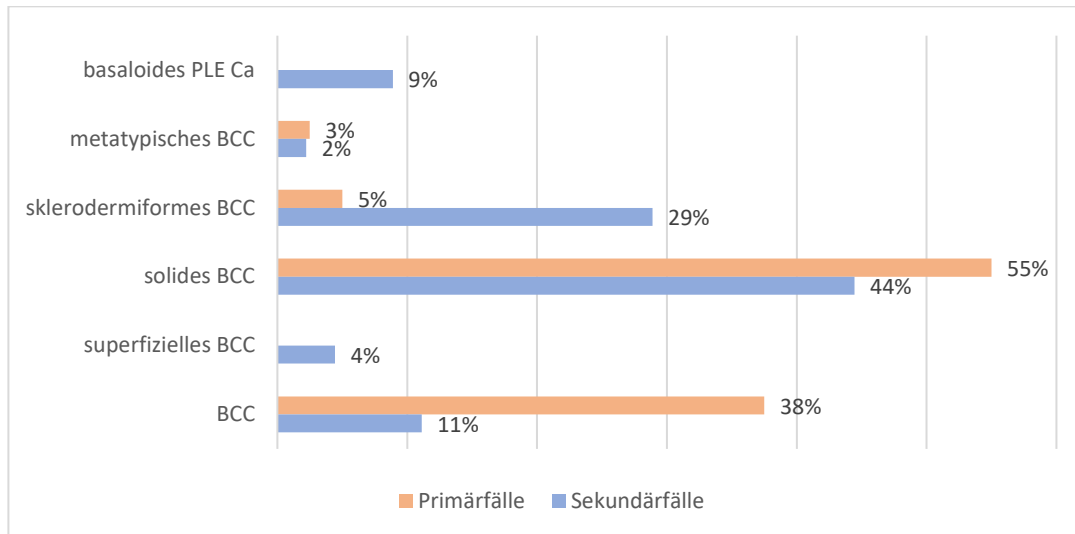


Abb. 13: Verteilung des histologischen Subtypes

### 3.5.1 Geschlechterspezifische Verteilung des histologischen Subtypes

In Hinblick auf die geschlechtsspezifische Verteilung des histologischen Subtypes zeigte sich in der Gruppe der Primärfälle eine erhöhte Prävalenz des soliden BCC sowohl beim männlichen als auch weiblichen Geschlecht. Beim weiblichen Geschlecht kam es häufiger zu einer fehlenden Subgruppierung des histologischen Types im pathologischen Befund.

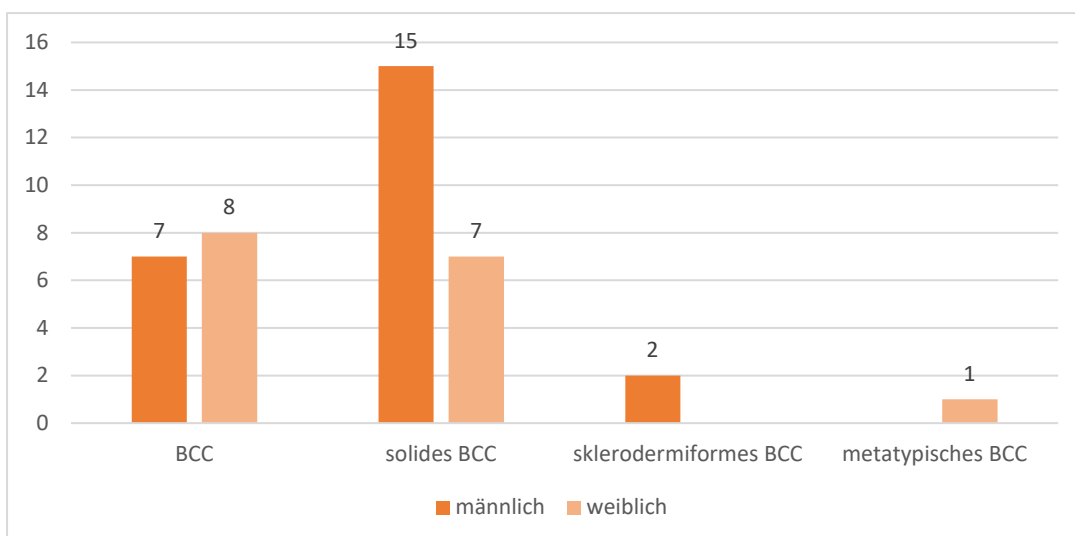


Abb. 14: Primärfälle: Geschlechtsspezifische Verteilung des histologischen Subtypes

In der Gruppe der Sekundärfälle war das solide Basalzellkarzinom ebenfalls der am häufigsten diagnostizierte Subtyp, sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich ebenfalls eine Tendenz zur häufigeren Entwicklung des aggressiveren sklerodermiformen Basalzellkarzinoms.

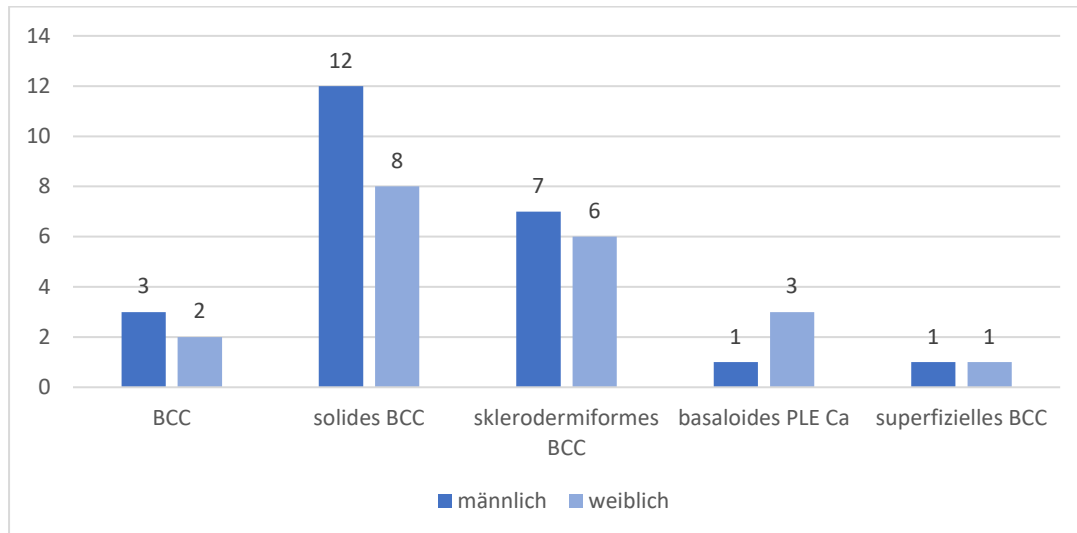


Abb. 15: Sekundärfälle: Geschlechtsspezifische Verteilung des histologischen Subtypes

### 3.6 Tumordurchmesser

Insgesamt waren 20% der Basalzellkarzinome, die in unserer Klinik operiert wurden, größer gleich 2 cm (n=17). 69% hatten einen Tumordurchmesser kleiner als 2 cm im (n=48) und bei 11% (n=9) wurde zum definitiven Größendurchmesser im histopathologischen Befund keine Angabe gemacht.

Differenziert man das Ergebnis in primär und sekundär therapierte Basalzellkarzinome, so zeigt sich, dass sowohl der Großteil der primär als auch der sekundär therapierten Basalzellkarzinome einen Durchmesser von kleiner gleich 2 cm hatten. Ein größerer Tumordurchmesser kam mit jeweils 20% gleichhäufig bei den primär und sekundär therapierten Basaliomen vor.

In 5% der primären Basaliome wurde keine Angabe zum Tumordurchmesser gemacht, wohingegen in der Gruppe der sekundären Basaliome die Größenangabe in 16% der histopathologischen Befunde fehlte.

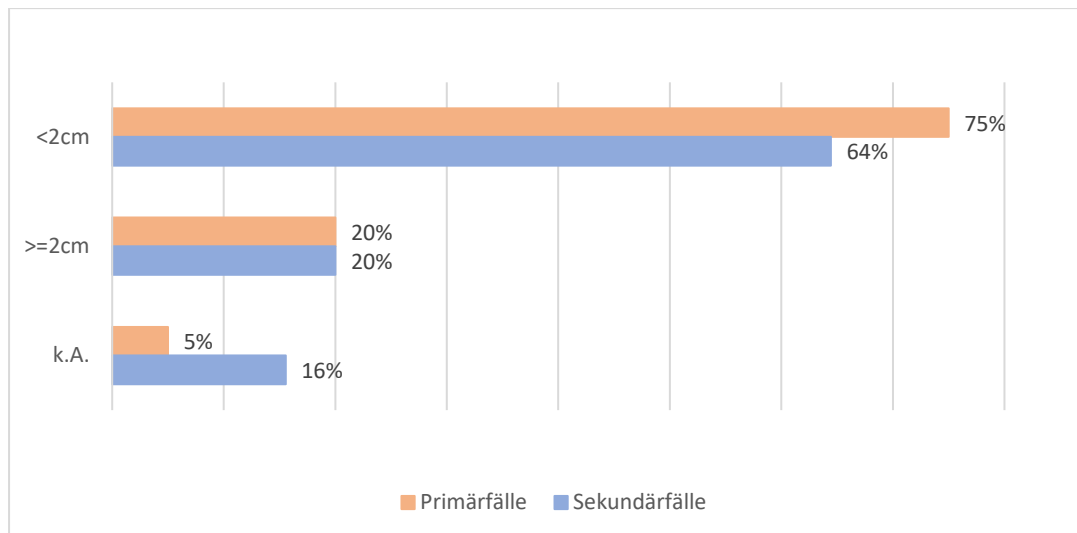


Abb. 16: Verteilung der Tumorgröße

### 3.7 Verteilung der Therapieart

Bei 94% (n=80) des gesamten Patientenkollektivs wurde eine chirurgische Resektion des Basalzellkarzinoms durchgeführt. Die verbliebenen fünf Patienten (6%) erhielten entweder eine Bestrahlung oder eine Strahlentherapie in Kombination mit dem Hedgehog Inhibitor Vismodegib.

Von den Primärfällen erhielten 95% (n=38) eine chirurgische Resektion des Tumorbefundes in unserer Klinik, wohingegen 3% (n=1) eine primäre Strahlentherapie erhielten und 3% (n=1) eine Therapie mit Vismodegib.

Von den 38 Patienten, die chirurgisch therapiert wurden, waren 95% der Eingriffe (n=36) in Intubationsnarkose und nur zwei Patienten erhielten eine Resektion (5%) in Lokalanästhesie.

Verglichen dazu, erhielten bei den Sekundärfällen 94% (n=42) der Patienten eine chirurgische Resektion des Basalzellkarzinoms. Alle Basalzellkarzinome, der chirurgisch behandelten Patienten, wurden in Intubationsnarkose reseziert (100%, n=42). Zwei der 45 Sekundärfälle (4%) erhielten eine Bestrahlung in Kombination mit Vismodegib und ein Patient (2%) eine alleinige Bestrahlung.

### 3.8 Verteilung der OP-Vorgehensweise

Insgesamt wurde bei 66% der Patienten (n=53) ein einzeitiges operatives Verfahren gewählt. Bei 34% (n=27) erfolgte eine zweizeitige Operation und Defektdeckung.

Differenziert man die Patienten erneut in Primär- und Sekundärfälle, so wurden 71% (n=27) der Primärfälle einzeitig operiert, im Vergleich zu den Sekundärfällen, bei denen 62% (n=26) in einem einzeitigen Verfahren operiert wurden. Dementsprechend wurden 29% (n=11) der Primärfälle und 38% (n=16) der Sekundärfälle zweizeitig operiert.

Bei den Primärfällen erfolgte die Defektdeckung der Resektionsseite in 26% (n=10) durch einen primären Wundverschluss, in 16% (n=6) durch die Auflage einer

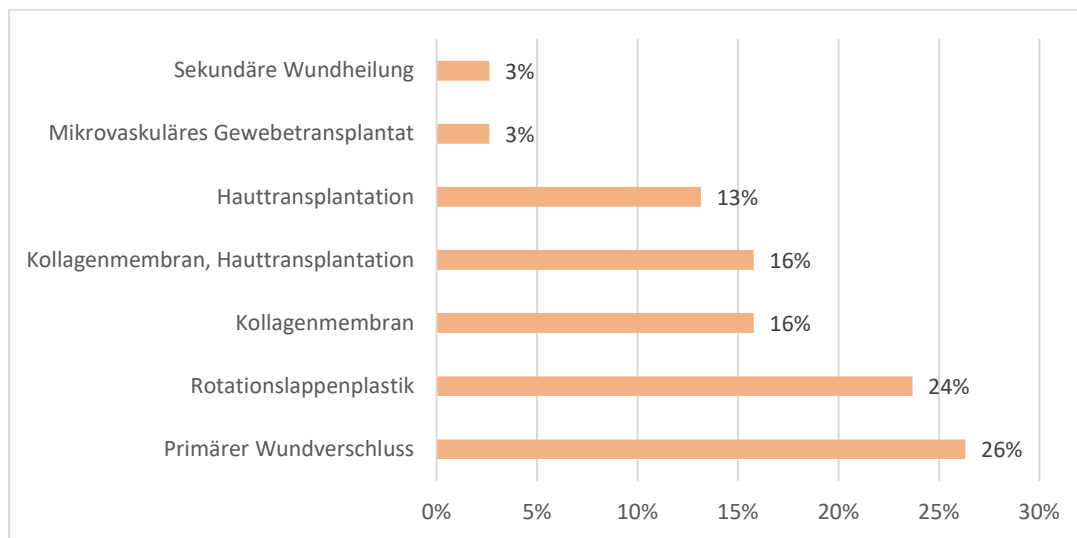


Abb. 17: Primärfälle: Durchgeführte Defektdeckung

Kollagenmembran, in 24% (n=9) durch eine Rotationslappenplastik, in 13% (n=5) durch eine Hauttransplantation und in 16% (n=6) durch die Applikation einer Kollagenmatrix und eines Hauttransplantates. Bei jeweils einem Patienten erfolgte eine sekundäre Wundheilung (3%) oder ein mikrovaskuläres Gewebetransplantat (3%).

Die Defektdeckung der Sekundärfälle erfolgte in 21% (n=9) durch einen primären Wundverschluss, in 24% (n=10) durch die Auflage einer Kollagenmembran, in 41% (n=17) durch eine Rotationslappenplastik, in 2% (n=1) durch eine Hauttransplantation und in 7% (n=3) durch die Applikation einer Kollagenmatrix und eines Hauttransplantates. In 5% erfolgte die Defektdeckung durch ein mikrovaskuläres Gewebetransplantat (n=2).

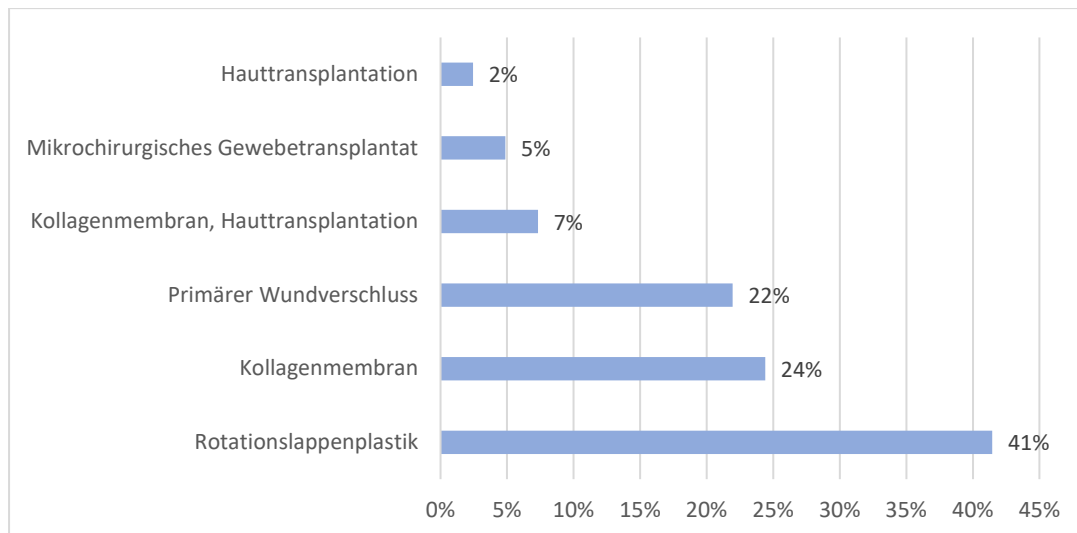


Abb. 18: Sekundärfälle: Durchgeführte Defektdeckung

Ein Korrekturingriff war bei keinem der Primärfälle im Verlauf notwendig. In der Gruppe der Sekundärfälle bewilligten zwölf Patienten einen Korrekturingriff. Am häufigsten war eine Korrektur nach Rotationslappenplastik notwendig (n=9). Bei den verbliebenen drei Patientenfällen war ein Korrekturingriff jeweils nach Kollageneinlage, Kollagen und Hauttransplantation sowie nach primärer Bestrahlung notwendig.

### 3.9 Verteilung des Resektionsstatus

Durch die konventionelle chirurgische Exzision der Basalzellkarzinome konnte in 88% des gesamten Patientenkollektivs (n=70) eine vollständige R0-Resektion erzielt werden. In 13% der Patienten (n=10) konnte auch nach mehrfacher Nachresektion kein R0-Status erzielt werden. Sowohl in der Gruppe der Primärfälle als auch in der Gruppe der Sekundärfälle konnte bei jeweils fünf Patienten abschließend keine vollständige Resektion des Tumorbefundes erreicht werden.

Betrachtet man die Gruppe der R0 resezierten Primärfälle (n=33), so ist zu erwähnen, dass in 66% (n=25) der Patienten bereits nach der ersten Operation ein R0-Status erzielt werden konnte. Nach der zweiten Operation konnte bei weiteren 18% (n=7) und nach der dritten Operation bei weiteren 3% (n=1) eine vollständige Entfernung des Tumorbefundes erreicht werden. Insgesamt betrug die Anzahl der R0-resezierten

Primärfälle 87%. Trotz mehrfacher Nachresektion konnte in 13% der Primärfälle keine vollständige Resektion des Tumorbefundes erreicht werden.

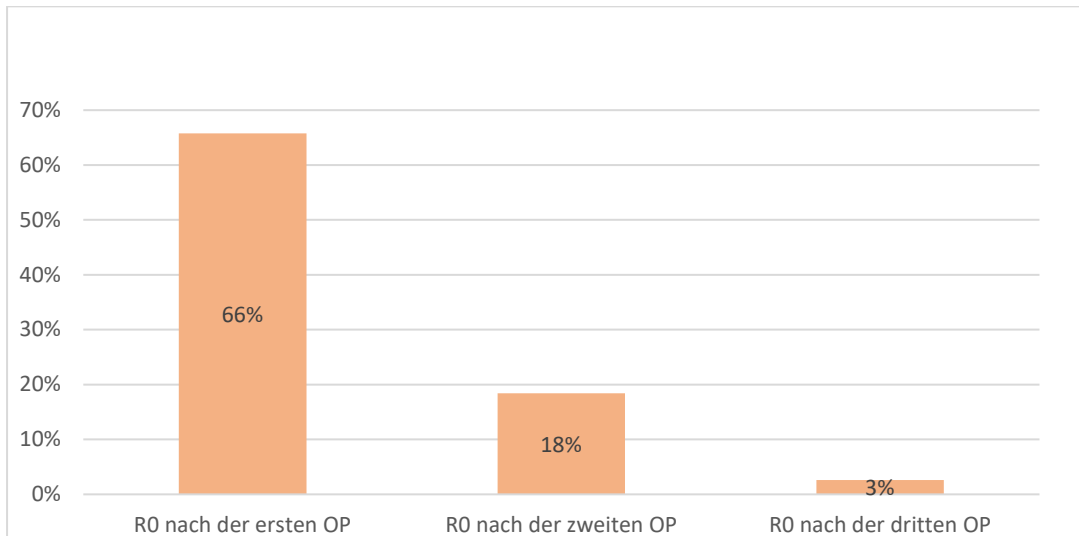


Abb. 19: Primärfälle: Resektionsstatus nach Anzahl durchgeführter Operationen

In der Gruppe der R0 resezierten Sekundärfälle (n=37) waren insgesamt 71% der Patienten (n=30) nach der ersten Operation tumorfrei. Eine zweite Operation konnte bei weiteren fünf Patienten (12%) eine vollständige Resektion herbeiführen und nach einer dritten Operation bei weiteren zwei Patienten (5%). In der Gruppe der Sekundärfälle konnte bei fünf Patienten (12%) auch nach mehrfacher Nachresektion keine vollständige Resektion erzielt werden.

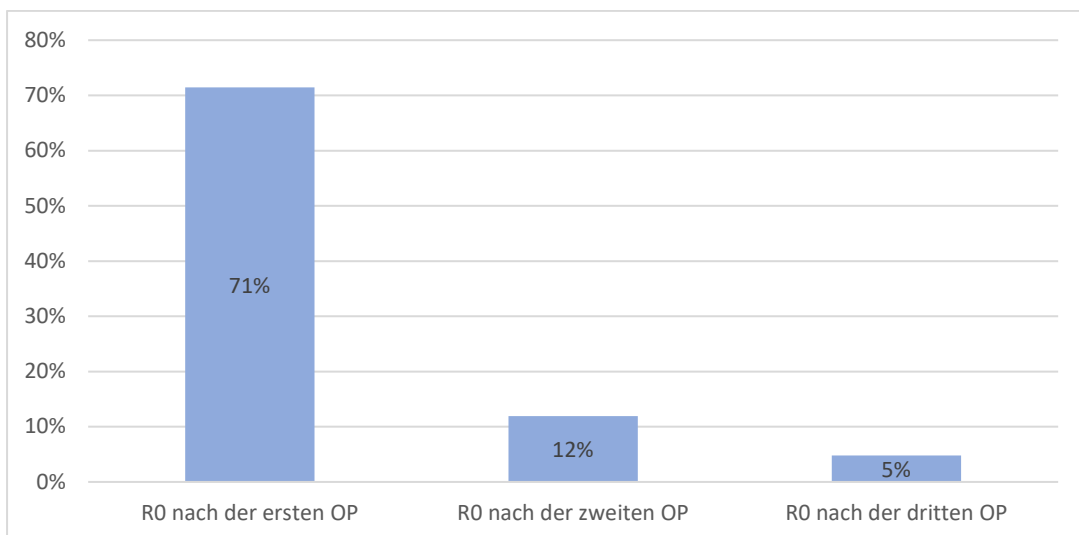


Abb. 20: Sekundärfälle: Resektionsstatus nach Anzahl durchgeführter Operationen

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass in 79% des gesamten Patientenkollektivs in unserer Klinik für Mund-, Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie eine vollständige Resektion des Tumorbefundes durch einen operativen Eingriff gelang.

### 3.10 Nachresektion bei positivem Schnittrand

Bei 13 Patienten (33%) lag bei der Resektion eines primären Basalzellkarzinoms nach der ersten Operation ein positiver Randschnitt vor. Eine Nachresektion erfolgte bei neun Patienten, bei denen in sechs Fällen noch Tumorausläufer im Nachresektat festgestellt werden konnten.

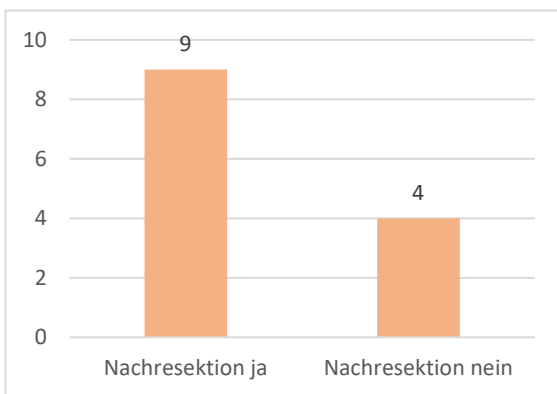


Abb. 21: Primärfälle: Anzahl der Nachresektionen bei positivem Schnittrand

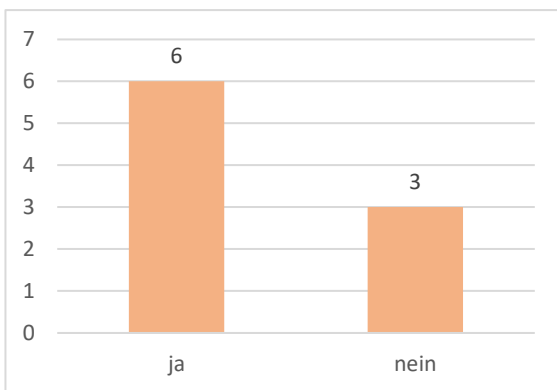


Abb. 22: Primärfälle: Nachweis von Tumorausläufern im Nachresektat

Auch in der Gruppe der sekundär therapierten Basalzellkarzinome lag nach der ersten Operation bei zwölf Patienten (27%) ein positiver Schnittrand im histopathologischen Präparat nach der ersten Operation vor. Eine Nachresektion erfolgte hier hingegen bei sieben Patienten. Hier konnten in fünf Fällen noch Tumorausläufer im Nachresektat festgestellt werden.



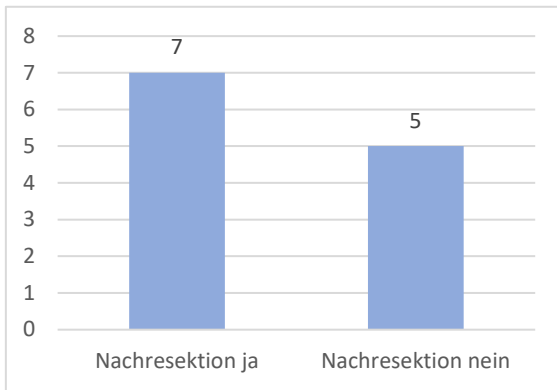


Abb. 23: Sekundärfälle: Anzahl der Nachresektionen bei positivem Schnittrand

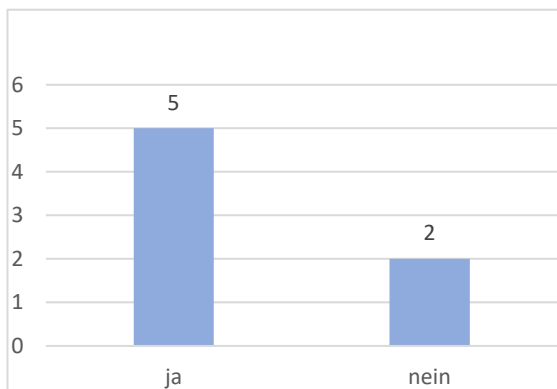


Abb. 24: Sekundärfälle: Nachweis von Tumorausläufern im Nachresektat

### 3.11 Lokalisation des positiven Randschnittes

Die häufigste Lokalisation eines positiven Schnittrandes war in der Gruppe der primären Basalzellkarzinome mit 85% der laterale Schnittrand. Bei jeweils einem Patienten (8%) war sowohl der laterale als auch der tiefe Schnittrand sowie isoliert der tiefe Absetzungsrand nach der ersten Operation unvollständig reseziert.

In der Gruppe der sekundär therapierten Basaliome zeigte sich nach der ersten Operation bei 42% ein positiver lateraler Schnittrand (n=5). Ein positiver tiefer Schnittrand wurde in 25% der Patienten nachgewiesen (n=3). Der laterale und tiefe Schnittrand war in 33% (n=4) gleichzeitig betroffen.

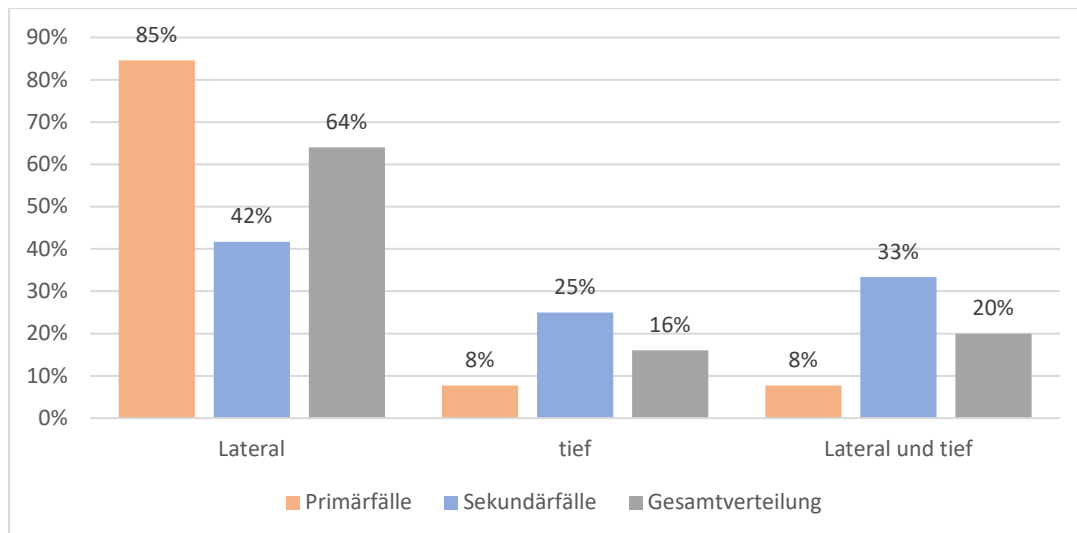


Abb. 25: Verteilung des positiven Schnitttrandes

### 3.12 Anatomische Verteilung bei positivem Randschnitt

Am häufigsten fand sich ein positiver Schnitttrand in der Gruppe der primären Basaliome, wenn der Tumorbefund periorbital angesiedelt war (46%). In 23% der Patienten mit positivem Schnitttrand war das Basalzellkarzinom an der Nase lokalisiert. Der aurikuläre Bereich sowie die Stirn war mit jeweils 15% gleichhäufig betroffen.

Bei den sekundären Basalzellkarzinomen konnte ein positiver Schnitttrand in der periorbitalen Region sowie an der Nase nach der ersten Operation, mit jeweils 25%, am häufigsten nachgewiesen werden. Am zweithäufigsten zeigte sich ein positiver Schnitttrand bei Basaliomen die an der Wange und am Ohr lokalisiert waren (17%). Mit jeweils 8% war ein positiver Schnitttrand an der temporalen und perioralen Region nach der ersten Operation zu finden.

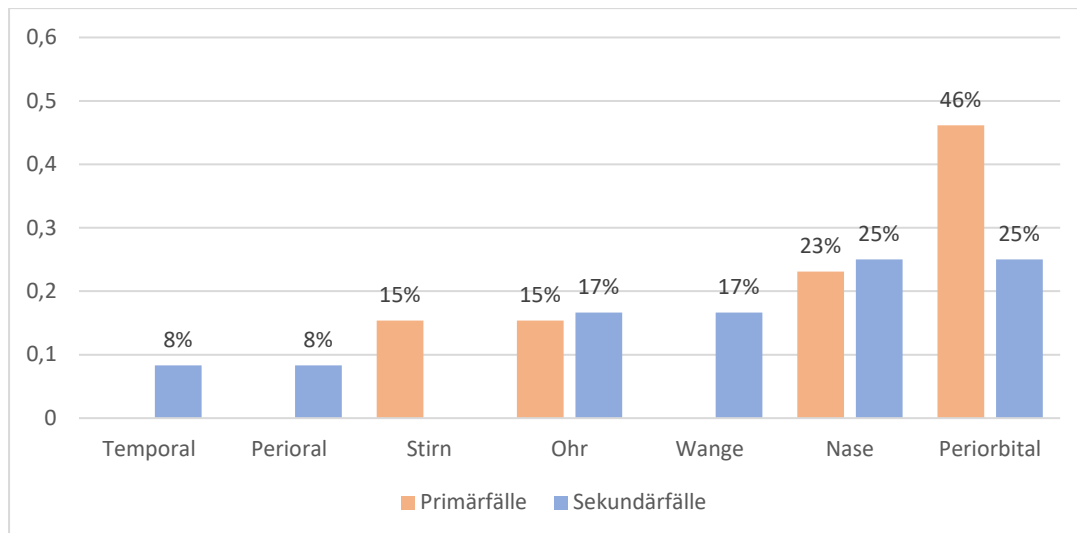


Abb. 26: Anatomische Lokalisation bei positivem Schnittrand

### 3.13 Histopathologischer Subtyp bei positivem Randschnitt

Insgesamt wurde in der Hälfte des Patientenkollektivs mit positivem Schnittrand ein solides Basalzellkarzinom in der histopathologischen Untersuchung nachgewiesen (52%, n=12). Am zweithäufigsten (26%) wurde der Subtyp des sklerodermiformen Basalzellkarzinoms unvollständig nach dem ersten operativen Eingriff reseziert (n=6). In 22% konnte kein spezifischer Subtyp im histologischen Präparat erkannt werden und in 9% der Befund eines basaloiden Plattenepithelkarzinom (n=2).

Differenziert man die Gesamtzahl der Fälle erneut in primär und sekundär therapierte Basaliome, so zeigte sich in 62% aller Patienten in der Gruppe der Primärfälle ein solides Basalzellkarzinom im histologischen Präparat. In 38% konnte kein spezifischer Subtyp des Tumorbefundes mit positivem Randschnitt aufgezeigt werden.

Bei den sekundären Basalzellkarzinomen zeigte der Subtyp des sklerodermiformen Basalzellkarzinoms (55%) am häufigsten einen positiven Schnittrand nach einem ersten operativen Eingriff. Wohingegen das solide Basalzellkarzinom mit 27% am zweithäufigsten unvollständig reseziert wurde. In 18% wurde der aggressive Subtyp des basaloiden Plattenepithelkarzinoms nachgewiesen.

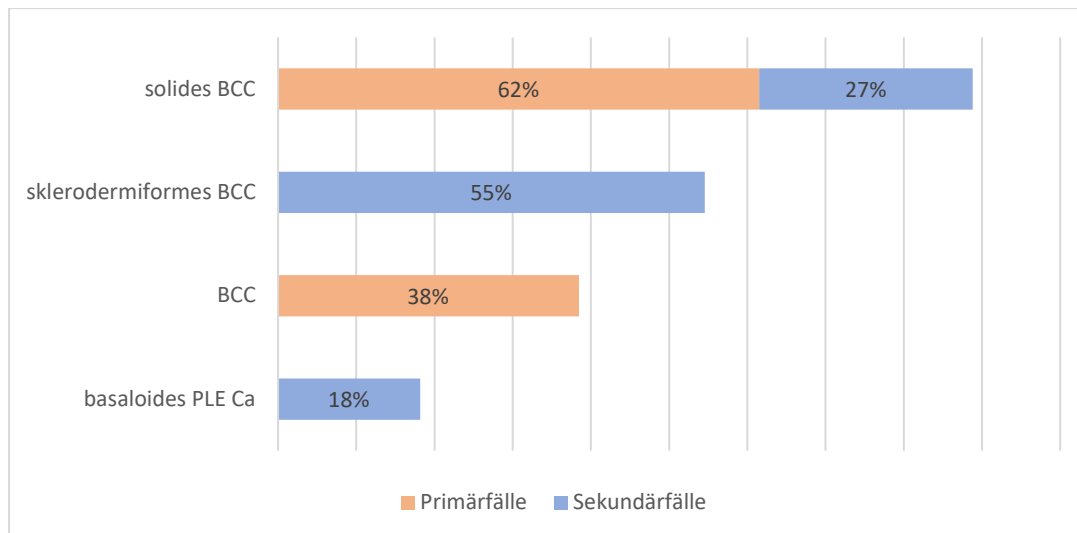


Abb. 27: Histologischer Subtyp bei positivem Randschnitt nach der ersten Operation

### 3.14 Eigenschaften der abschließend R1 resezierten Basalzellkarzinome

In 13% der Patienten (n=10) konnte kein R0-Status erreicht werden oder es wurde von einer vollständigen Resektion abgesehen. Sowohl in der Gruppe der Primärfälle (13%) als auch in der Gruppe der Sekundärfälle (12%) konnte bei jeweils fünf Patienten abschließend keine vollständige Resektion des Tumorbefundes erreicht werden.

Bei den primären Basalzellkarzinomen waren alle R1-resezierten Tumorbefunde periorbital angesiedelt und hatten einen Tumordurchmesser kleiner als 2 cm.

Bei vier der fünf Fälle entschied man sich bereits nach dem ersten Eingriff gegen eine weitere Nachresektion. Bei diesen Tumorbefunden zeigte sich ein positiver Schnitttrand lateral. Im histopathologischen Befund wurde ein solides Basaliom (60%) nachgewiesen oder keine Angabe zum histologischen Subtyp (40%) gemacht. 80% der R1-Resektionen der primären Basaliome traten beim männlichen Geschlecht auf.

In dem verbliebenen weiblichen Patientenfall erfolgte eine Nachresektion bei positivem lateralen und tiefem Schnitttrand, welche jedoch zu keiner vollständigen Entfernung des Basalzellkarzinoms führte. Es wurde keine Subtyp Charakterisierung im histopathologischen Befund angegeben.

Keiner der R1-resezierten Basalzellkarzinome erhielt im Anschluss eine adjuvante Therapie.

In der Gruppe der sekundär therapierten Basaliome, welche unvollständig resezierten wurden, waren die Tumorbefunde gleichhäufig im Bereich der Nase und periorbital angesiedelt (40%). Jedoch kam es auch zu R1-Resektionen von Basaliomen, die perioral angesiedelt waren (20%). Vier von fünf der Basaliome hatten einen Tumordurchmesser von kleiner gleich 2 cm. Die positiven Schnittränder waren sowohl lateral (60%), tief (20%), als auch lateral und tief (20%) gelegen. In jeweils 40% der R1-resezierten Basaliome konnte ein solides oder ein sklerodermiformes Basaliom nachgewiesen werden. In den restlichen 20% wurde ein basaloides Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. In den sekundär therapierten Basaliomen war das weibliche Geschlecht häufiger von R1-Resektionen betroffen (60%).

Bei allen fünf Patienten wurde bereits nach dem ersten operativen Eingriff von einer Nachresektion abgesehen. So erhielten drei der fünf Patienten im Anschluss eine adjuvante Strahlentherapie. Hinsichtlich des histologischen Subtypes bei notwendiger Adjuvanz war der erste Patient an einem soliden Basalzellkarzinom, der zweite Patient an einem sklerodermiformen Basalzellkarzinom und der dritte Patient an einem basaloiden Plattenepithelkarzinom erkrankt.

### **3.15 Rezidiventwicklung**

Von den 85 an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten entwickelten 10 Patienten (12%) nach der Therapie in unserer Mund-, Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie im Verlauf ein Rezidiv, wohingegen 75 Patienten (88%) kein Rezidiv entwickelten. Im Durchschnitt entstand das Rezidiv nach 2,8 Jahren.

Von den zehn Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, gehörten drei Patienten in die Gruppe der Primärtherapie und sieben in die der Sekundärtherapie.

Im Vergleich der Primär- und Sekundärtherapie lässt sich ebenfalls festhalten, dass 10% in der Gruppe der Primärfälle und 8% in der Gruppe der Sekundärfälle ein erneutes Basalzellkarzinom an einer anderen anatomischen Lokalisation entwickelten.

### 3.16 Risikofaktoren der Rezidive

#### 3.16.1 Rezidiventwicklung und Resektionsstatus

In der Gruppe der Primärfälle entwickelte nur ein Patient ein Rezidiv bei R0-Resektion. Als histologischer Subtyp wurde dabei ein solides Basalzellkarzinom dokumentiert.

Bei unvollständiger R1-Resektion des Tumorbefundes entwickelte nur ein Patient von fünf in der Gruppe der Primärfälle ein Rezidiv. Ein differenzierter histologischer Subtyp wurde im histopathologischen Befund nicht genannt. Der positive Schnittrand der R1-Resektion befand sich sowohl lateral als auch tief.

Das dritte Rezidiv wurde bei einem Patienten dokumentiert, welcher mit einer primären Strahlentherapie behandelt wurde. Im histopathologischen Befund der Probebiopsie konnte der Subtyp eines soliden Basalzellkarzinoms nachgewiesen werden.

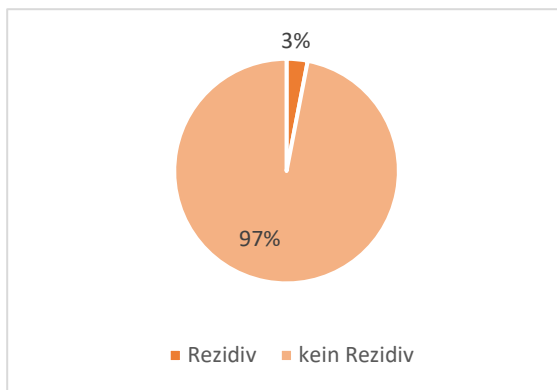


Abb. 28: Primärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R0-Situation

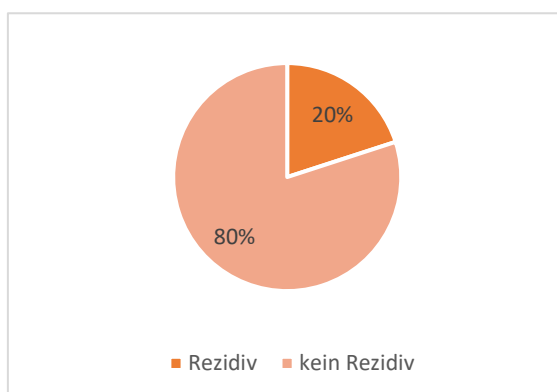


Abb. 29: Primärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R1-Situation

In der Gruppe der Sekundärfälle konnte ebenfalls bei fünf Patienten kein R0-Status erreicht werden, jedoch entwickelte hier nur einer der Patienten ein Rezidiv im Verlauf. Als histologischer Subtyp konnte ein basaloides Plattenepithelkarzinom mit positivem lateralen Schnittrand festgehalten werden. Trotz adjuvanter Strahlentherapie bei R1-Situation trat hier ein Rezidiv nach mehreren Jahren auf.

Trotz vollständiger Resektion entwickelten sechs Patienten in der Sekundärgruppe ein Rezidiv. In der histologischen Untersuchung dominierten dabei aggressivere Typen. So konnte bei drei Patienten ein basaloïdes Plattenepithelkarzinom und bei drei Patienten ein sklerodermiformes Basalzellkarzinom nachgewiesen werden.

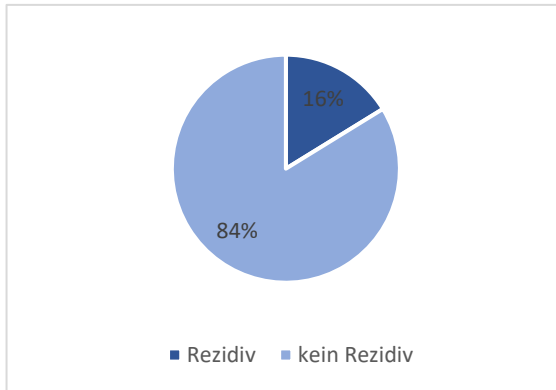


Abb. 30: Sekundärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R0-Situation

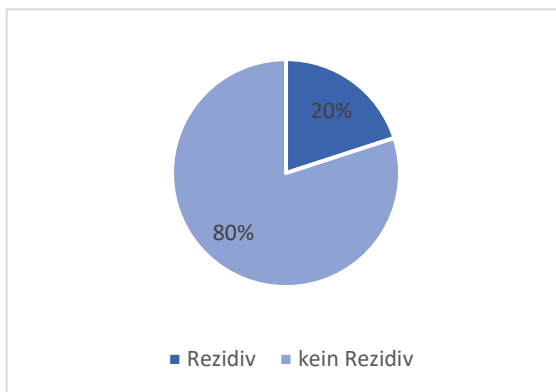


Abb. 31: Sekundärfälle: Rezidiv im Verlauf bei R1-Situation

### 3.16.2 Rezidiventwicklung und anatomische Lokalisation

In der Gruppe der Primärfälle war die höchste Prävalenz von Rezidiven im Bereich der H-Zone angesiedelt. Bei allen Patienten der Primärgruppe, die ein Rezidiv entwickelten, war der Tumor im periorbitalen Bereich angesiedelt.

Im Gegensatz zu den Primärfällen traten die Rezidive der Sekundärfälle am häufigsten in Lokalisationen der M-Zone auf (57%). So traten 29% im Wangenbereich und 14% an der Stirn auf. In der Hochrisiko H-Zone waren nur 43% der Rezidive angesiedelt. Mit einer gleichmäßigen Verteilung in den dazu zählenden Gesichtsregionen.

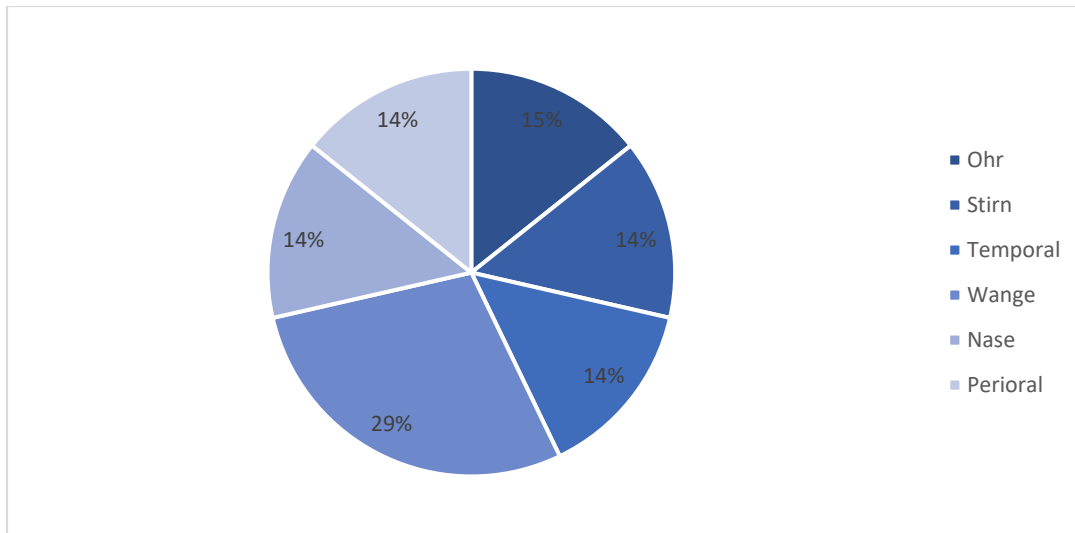


Abb. 32: Sekundärfälle: Rezidiventwicklung und Lokalisation

### 3.16.3 Rezidiventwicklung und Ulzerationen/Perineuralscheideninvasion

Insgesamt konnte eine Perineuralscheideninvasion im histologischen Befund nur bei 40% der Tumore nachgewiesen werden, welche ein Rezidiv entwickelten. Ulzerationen waren ebenfalls nur bei 40% der Basaliome zu finden, welche rezidierten.

Auffällig ist, dass eine Perineuralscheideninvasion und Ulzerationen häufiger bei Basalzellkarzinomen der Sekundärgruppe zu finden waren, im Gegensatz zu den Primärfällen, bei denen nur ein Basalzellkarzinome bei Rezidiventwicklung eine Perineuralscheideninvasion oder eine Ulzeration aufwies.

So konnte bei jeweils 14% der rezidivierenden Sekundärfälle eine Ulzeration oder eine Perineuralscheideninvasion nachgewiesen werden. Bei 29% waren sowohl eine Ulzeration als auch eine Perineuralscheideninvasion bei der histologischen Untersuchung zu finden und bei den verbleibenden 43% war weder Ulzeration noch Infiltration der Perineuralscheiden nachzuweisen. So ist zusammenfassend zu sagen, dass 57% der Basalzellkarzinome, welche ein Rezidiv im Verlauf entwickelten, in der Gruppe der Sekundärfälle den Nachweis einer Perineuralscheideninvasion oder Ulzeration hatten.



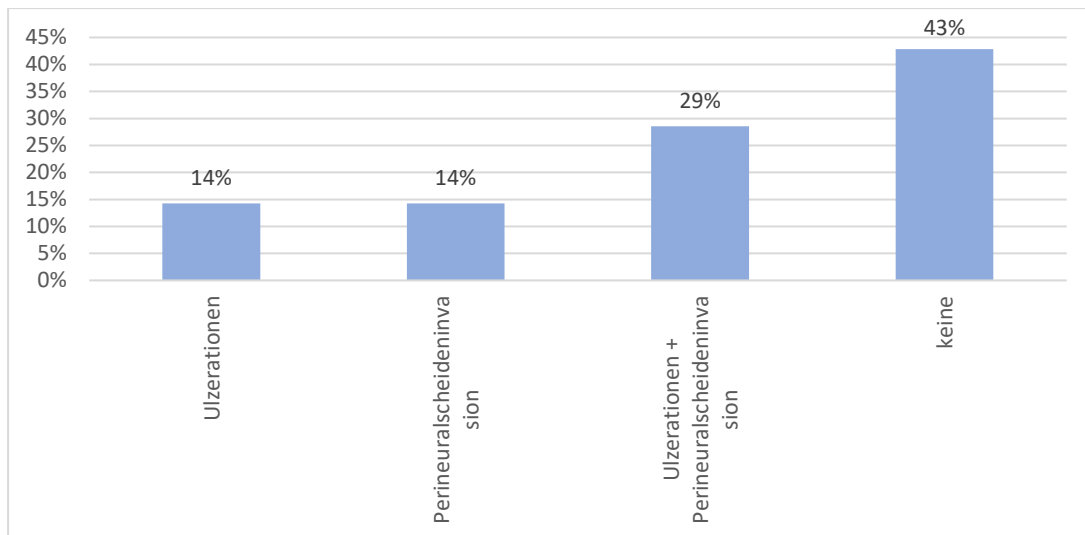


Abb. 33: Sekundärfälle: Nachweis von Ulzerationen und Perineuralscheideninvasion

### 3.16.4 Rezidiventwicklung und Defektdeckung

Im gesamten Patientenkollektiv trat ein Rezidiv am häufigsten auf, wenn der entstandene Defekt durch eine Rotationslappenplastik verschlossen wurde (38%). Auch bei einer Defektdeckung durch mikrovaskuläres Gewebetransplantat und beim primären Wundverschluss zeigte sich im Vergleich zu anderen Operationstechniken ein erhöhtes Rezidiv Vorkommen (jeweils 22%). Seltener trat ein Rezidiv nach alleiniger Deckung mit einer Kollagenmatrix, oder nach einer Hauttransplantation auf (jeweils 11%).

In der Gruppe der Primärfälle wurde eine Defektdeckung durch Rotationslappenplastik bei dem R1-resezierten Basaliom angewendet, welches im Verlauf ein Rezidiv entwickelte.

In der Gruppe der Sekundärfälle erfolgte die Defektdeckung des R1-resezierten Basalioms, welches im Verlauf ein Rezidiv entwickelte, durch eine Hauttransplantation.

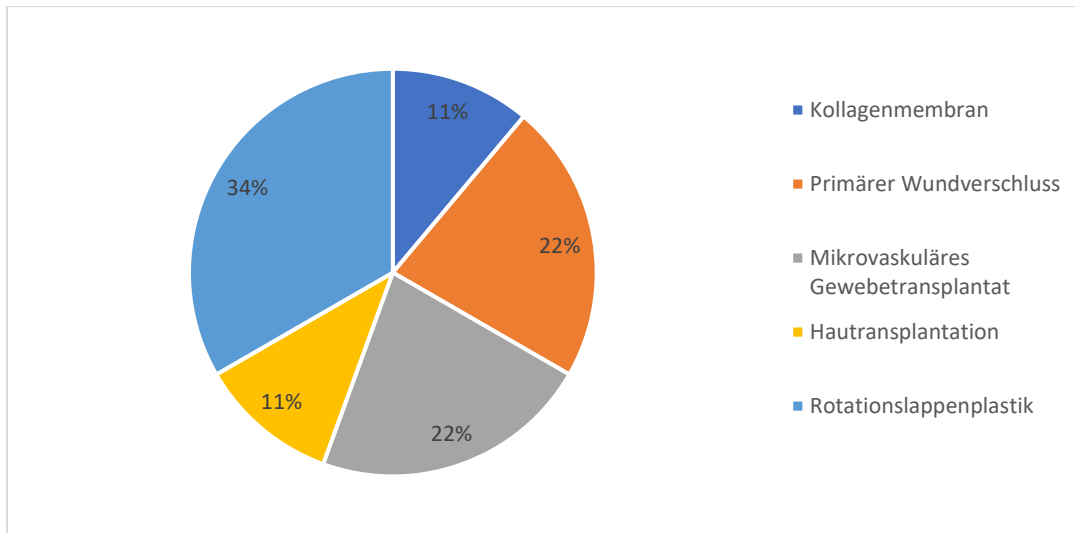


Abb. 34: Defektdeckung bei Rezidiventwicklung des gesamten Patientenkollektivs

## 4 Diskussion

Nachfolgend werden die ausgewerteten Daten unserer Klinik mit denen der Literatur verglichen. Dabei gilt es, unter Bezugnahme bereits bestehender Literatur, das Therapieregime für Basalzellkarzinome in unserer Klinik für Mund-, Kiefer und plastische Gesichtschirurgie zu diskutieren sowie mögliche Risikofaktoren der Rezidiventwicklung zu identifizieren.

### 4.1 Primär und sekundär therapierte Basalzellkarzinome im Vergleich zur Literatur

Insgesamt wurden in den letzten 10 Jahren 85 Patienten aufgrund eines Basalzellkarzinom in unserer Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie behandelt, wovon 80 Patienten eine chirurgische Resektion erhielten. Im Vergleich zur Literatur ist dies im Hinblick auf die Jahresanzahl eine eher geringe Fallzahl. So schlossen *Bogelund et. al (2007)* 1016 an einem Basalzellkarzinom erkrankte Patienten in ihrer Studie ein, welche sieben Jahre retrospektiv untersuchte.<sup>52</sup> Jedoch sind die meisten Studien, die sich mit der Resektion von Basalzellkarzinomen befassen, aus dermatologischen Abteilungen, welche angesichts des kutanen Erkrankungsursprungs automatisch höhere Fallzahlen aufweisen. Zudem lassen sich bestimmte Subtypen des Basalzellkarzinoms, wie das noduläre Basalzellkarzinom, welches vermehrt im Gesichts- und Kopfbereich verbreitet ist und dem ein eher

indolentes Wachstumsmuster nachgesagt wird, häufig durch ein eher minimal invasives Therapieregimen behandeln.<sup>16</sup> Das Behandlungsspektrum des Universitätsklinikums Frankfurt ist breit gefächert. So ist sowohl eine dermatologische, als auch eine ophthalmologische Abteilung in unserem Haus vertreten, welche ebenfalls chirurgisch tätig sind und deren langjährige Erfahrung die Überweisung in eine Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgische Abteilung häufig nicht nötig macht. So dokumentiert die hiesige dermatochirurgische Abteilung eine Fallzahl von circa 300 Basalzellkarzinomen pro Jahr. Trotz vergleichsweise geringer Fallzahl an Basalzellkarzinomen in unserer kieferchirurgischen Abteilung, beträgt die gesamte Fallzahl an operierten epithelialen Neoplasien etwa 800 Patienten in den letzten 10 Jahren.

Die Ergebnisse der Studie haben jedoch gezeigt, dass mehr als die Hälfte (53%) der an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten für eine weiterführende Therapie in unsere Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie überwiesen werden. Die überwiesenen Fälle beinhalten daher häufig komplexere Tumorbefunde mit ausgedehnter Tiefeninfiltration bis in den Muskel oder Knochen. Auch wurden gehäuft Fälle überwiesen, bei denen eine weitere Nachresektion zum Erlangen eines R0-Status die Möglichkeiten der rekonstruktiven Chirurgie im dermatologischen Fachbereich überschritten hätte und die Patienten eine ausgedehnte Lappenplastik zum Defektverschluss benötigten. So waren insgesamt 58% der sekundär überwiesenen Basalzellkarzinome R1-reseziert. Die Komplexität der überwiesenen Fälle zeigt sich auch bei Differenzierung der überwiesenen Tumore in Primär- und Rezidivtumore. 46% aller Sekundärfälle waren Rezidivtumore, bei denen keine vollständige Resektion erreicht werden konnte und bei 31% der Tumore lag bereits ein zweites Rezidiv vor. Ein weiterer häufiger Grund für eine Überweisung war die R1-Resektion von primären Basalzellkarzinomen (42%), welche in sensiblen Gesichtsarealen lokalisiert waren, in denen eine plastische Rekonstruktion aus ästhetischen Gründen besonders erschwert sein kann.

Trotz insgesamt geringer Fallzahl beträgt der Anteil der Primärfälle 47% aller Basalzellkarzinome unserer Klinik, von denen der größte Teil in der sensiblen H-Zone lokalisiert war. So ließen sich 83% der primär therapierten Basalzellkarzinome in der H-Zone dokumentieren. Auch hier ist die Ursache für die Therapie in unserer Klinik in der

komplexen Rekonstruktion zu sehen. In der Regel wenden sich Patienten bei Hautveränderungen an einen Dermatologen. Erst wenn der Tumorbefund in einem für die Praxis sensiblen Bereich lokalisiert ist, erfolgt die Weiterleitung in eine Spezialklinik wie die unsere.

## 4.2 Altersverteilung im Vergleich zur Literatur

Das Durchschnittsalter der an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten betrug in unserer Studie 73,8 Jahre, welches vergleichbar mit den Daten von bereits veröffentlichten Studien ist. So betrug das Durchschnittsalter in *Bogelund et als. (2007)* retrospektiver Studie über die Rezidivrate von Basalzellkarzinomen 73,3 Jahre und *Wetzig et al. (2010)* berichteten über ein Durchschnittsalter von 72 Jahren in ihrem Patientenkollektiv.<sup>52,75</sup> Jedoch existieren ebenfalls einige Studien, in denen das Durchschnittsalter bereits im sechsten Lebensjahrzehnt angesiedelt war.<sup>72,76</sup>

Das Durchschnittsalter der primär therapierten Basalzellkarzinome betrug in unserer Studie 76,1 Jahre im Vergleich zu den sekundär therapierten Basaliomen, welches 71,4 Jahre betrug. Hieraus lässt sich die in der Literatur beschriebene Tendenz ableiten, dass auch immer mehr jüngere Menschen an einem Basalzellkarzinom erkranken.<sup>4,36</sup> Jedoch wird ein Tumoraufreten in unter 20-Jährigen weiterhin als sehr selten bezeichnet.<sup>39</sup>

Das Erkrankungsminimum in unserer Studie lag bei 42 und das Erkrankungsmaximum bei 98 Jahren. Jedoch zeigte sich ein deutlicher Erkrankungshöhepunkt in der Gruppe der 80- bis 90-Jährigen. Ursache hierfür könnte sein, dass die ältere Generation aufgrund von Vorerkrankungen oder eingeschränkter Mobilität seltener Hautselbstuntersuchungen durchführt.<sup>25</sup>

In der Studie von *Demirseren et al. (2014)*, über Basalzellkarzinome im Gesichts- und Kopfbereich in der südländischen Bevölkerung, wurde hingegen eine erhöhte Prävalenz in der Altersgruppe der 60- bis 70-Jährigen, welche von statistischer Relevanz war, nachgewiesen.<sup>39</sup> Der jüngere Erkrankungshöhepunkt lasse sich durch die erhöhte Sonnenexposition insbesondere in tropischen Ländern erklären.<sup>39</sup> In Deutschland hingegen liegt der Altersgipfel an einem Basalzellkarzinom zu erkranken zwischen dem 6. und 8. Lebensjahrzehnt, was sich mit den in unserer Studie erhobenen Daten deckt.<sup>18</sup>

### **4.3 Geschlechterverteilung im Vergleich zur Literatur**

Die Datenauswertung der Studie hat gezeigt, dass das männliche Geschlecht, der an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten dominierte.

In der Literatur wird das männliche Geschlecht als gesonderter Risikofaktor ein Basalzellkarzinom zu entwickeln genannt.<sup>1,27</sup> So wird berichtet, dass Männer ein doppelt so hohes Risiko hätten an einem Basaliom zu erkranken wie Frauen.<sup>39</sup> Die Prädisposition des männlichen Geschlechtes für Basaliome spiegelt sich in unseren Daten wider, ein zweifach erhöhtes Risiko lag jedoch nicht vor (M:F 1,4:1). Auch die Daten von *Cigna et al.* (2011) und *Nitsch et al.* (2006) zeigten eine Neigung des männlichen Geschlechtes zur Entwicklung von Basalzellkarzinomen, jedoch war die geschlechtsspezifische Prädisposition von keiner statistischen Relevanz.<sup>4,76</sup>

*Kang et al.* (2016) untersuchten in ihrer Studie 247 Basalzellkarzinome retrospektiv über 19 Jahre. Sie dokumentierten hingegen eine Prädisposition des weiblichen Geschlechtes für Basalzellkarzinome und erklärten dies anhand der steigenden Lebenserwartung, insbesondere bei Frauen.<sup>77</sup> Die Sterblichkeitsrate durch kardiovaskuläre Erkrankungen oder andere Krebserkrankungen im Alter sei besonders beim männlichen Geschlecht erhöht.<sup>46</sup> So dokumentieren immer mehr Studien ein erhöhtes Aufkommen von Basalzellkarzinomen beim weiblichen Geschlecht, sodass man in Zukunft von einer Trendumkehr ausgehen kann.<sup>39,46,52,75</sup>

### **4.4 Anatomische Lokalisation und geschlechtsspezifische Verteilung der Basaliome im Vergleich zur Literatur**

Die Datenauswertung hat gezeigt, dass die Mehrzahl der Basalzellkarzinome, welche in unserer Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie therapiert wurden, in der Hoch-Risiko H-Zone lokalisiert waren (79%). Die restlichen 21% waren in der Medium-Risiko-Zone lokalisiert. Daraus lässt sich ableiten, dass in unserer Klinik hauptsächlich Basalzellkarzinome behandelt werden, welche sich an sehr sensiblen anatomischen Stellen befinden, bei denen eine plastische Rekonstruktion zum Erlangen eines ästhetischen Ergebnisses sehr häufig indiziert ist. Zudem befinden sich in der H-Zone häufig histopathologisch aggressivere Tumore, welche eine vollständige Resektion durch eine ausgedehnte Tiefeninfiltration häufig erschweren.<sup>47,78</sup>

Differenziert man erneut die Gesamtzahl der Fälle in primäre und sekundäre Basalzellkarzinome, so fällt auf, dass der Anteil der sekundären Basalzellkarzinome, welcher in der M-Zone angesiedelt sind, leicht höher ist als in der Gruppe der Primärfälle (24% vs. 18%). Daraus lässt sich schließen, dass auch in der M-Zone eine Tumorsektion von erhöhtem Schwierigkeitsgrad vorliegen kann, denn an keiner anderen Lokalisation werden den Basalzellkarzinomen häufiger subklinische Ausläufer nachgesagt, als im Gesicht- und Kopfbereich.<sup>47</sup>

Häufigste Lokalisation der Basalkarzinome in dem Patientenkollektiv der Primärfälle war der periorbitale Bereich mit 33% aller Fälle, wohingegen der nasale Bereich, ebenfalls mit 30%, bei den Sekundärfällen dominierte.

Vergleicht man unsere Daten mit den in der Literatur genannten, so spiegeln sich die Lokalisationen in anderen Studien wider. So war der größte Teil der Basalzellkarzinome in der Studie von *Petit et al. (2000)* im Bereich der Nase lokalisiert (30%), gefolgt von Wangen- und Stirn Region (21%) sowie periorbital (20%).<sup>53</sup> *Kang et al. (2016)* untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 247 Basalzellkarzinome und beschrieben den nasalen, den periorbitalen und infraorbitalen Bereich als Predilektionsstellen und bei *Nitsch et al. (2006)* war die Mehrzahl der untersuchten Basaliome periorbital (36%) und nasal (24%) angesiedelt.<sup>4,77</sup>

Als Ursache für die gehäufte Entstehung von Basalzellkarzinomen in diesen Regionen wird die Fusion der Gesichtswülste während der embryonalen Entwicklung genannt.<sup>79</sup>

Als Ort des Zusammenwachsens seien diese Regionen die Lokalisation des geringsten Widerstandes für die Entwicklung von Tumorzellen.<sup>79,80</sup> Jedoch sind die zentralen Gesichtsareale, wie die nasale und periorbitale Region, ebenfalls mehr der chronischen Sonnexposition ausgesetzt als andere Gesichtsbereiche.<sup>39</sup>

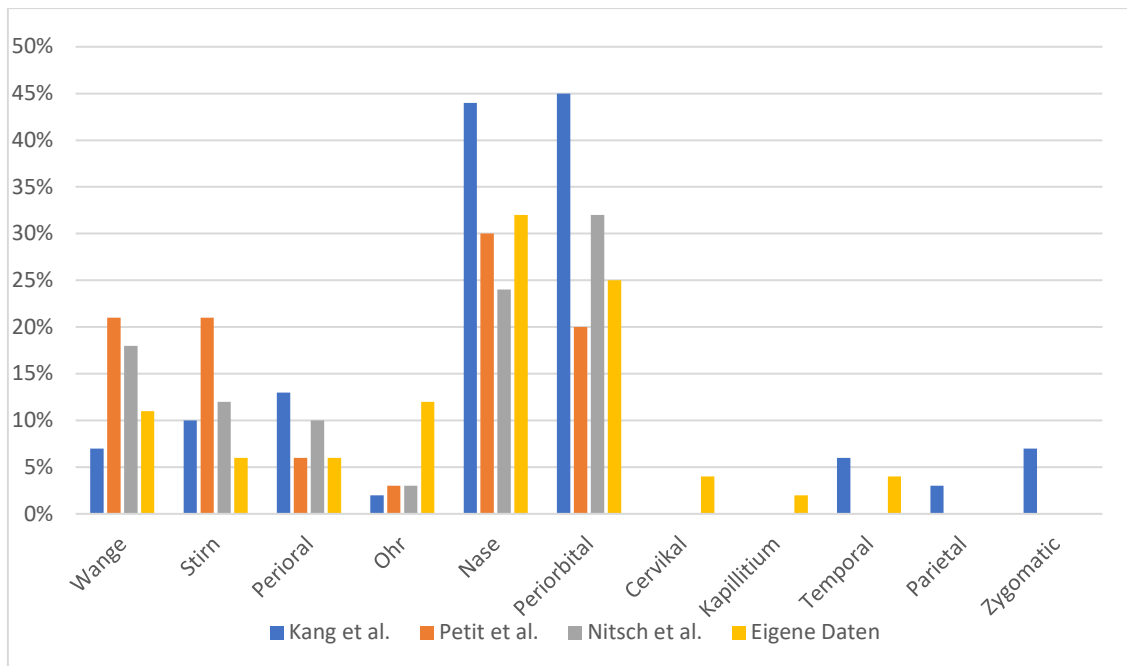


Abb. 35: Anatomische Lokalisation im Vergleich zur Literatur

Vergleicht man das Vorkommen von Basalzellkarzinomen im männlichen und weiblichen Geschlecht, so werden in der Literatur unterschiedliche Prädilektionsstellen genannt.<sup>46</sup> *Demirseren et al. (2014)* fanden eine Prädisposition des männlichen Geschlechtes zur Entwicklung von Basalzellkarzinomen an der Kopfhaut, der frontotemporal und der aurikulären Region und erklärten dies durch die erhöhte Sonnenexposition der Kopfhaut durch kurze und häufig geringere Behaarung beim männlichen Geschlecht.<sup>39</sup> So leiteten sie dementsprechend daraus ab, dass das verminderte Vorkommen von Basaliomen im perioralen Bereich bei Männern durch Bartwuchs hervorgerufen werde, wohingegen Frauen ein vergleichbar höheres Vorkommen aufwiesen.<sup>39</sup>

In unseren Daten traten Basalzellkarzinome beim männlichen Geschlecht am häufigsten periorbital in der Gruppe der Primärfälle auf, wohingegen die nasale Region bei den Sekundärfällen dominierte. Die Kopfhaut war in beiden Gruppen nur in etwa 4% der Fälle betroffen und bestätigt die Aussage von *Dermirsen et al. (2014)* demnach nicht. Da die Studie von *Dermirsen et al. (2014)* jedoch in einer südländischen Region der Welt durchgeführt wurde und der UV-Index dort größer ist, könnte dies die Erklärung für den Unterschied der Prädilektionsstellen sein.<sup>81</sup> Unsere geschlechtsspezifischen Daten decken sich jedoch mit denen von *Friedrich et al. (2005)*, welche 124 Basalzellkarzinome

in Deutschland untersuchten.<sup>9</sup> Hier zeigte sich eine Prädisposition für Basalzellkarzinome im nasalen und periorbitalen Bereich.<sup>9</sup> Die Kopfhaut war nur in 11% der Fälle betroffen.<sup>9</sup> Jedoch zeigte sich im männlichen im Vergleich zum weiblichen Geschlecht eine erhöhte Inzidenz in diesem Bereich. Dies deckt sich mit den Daten unseres Patientenkollektivs.

Beim weiblichen Geschlecht zeigten unsere Daten eine Prädisposition für die periorbitale und nasale Region bei den Primärfällen, wohingegen die nasale Region bei den Sekundärfällen am häufigsten vertreten war. Im Vergleich zum männlichen Geschlecht fällt neben der geringeren Anzahl von Basaliomen an der behaarten Kopfhaut ein häufigeres Vorkommen von Tumoren im perioralen Bereich auf. Dies lässt sich ebenfalls durch die geringere Behaarung von Frauen erklären.<sup>39</sup>

Zusammenfassend ist jedoch zu sagen, dass sich die anatomischen Prädilektionsstellen zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht in unseren Patientendaten nicht sonderlich unterscheiden. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist die nasale und periorbitale Region, welche unter anderem am häufigsten chronischer Sonnenexposition ausgesetzt ist, am meisten betroffen. Ein Unterschied konnte lediglich in Regionen festgestellt werden, in denen sich die Behaarung zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht unterscheidet.

#### **4.5 Histopathologischer Subtyp und geschlechtsspezifische Verteilung der Basaliome im Vergleich zur Literatur**

Am häufigsten wurde in unserem Patientenstamm in 49% aller Fälle das solide Basalzellkarzinom nachgewiesen. Dies deckt sich mit der Literatur, in der das solide Basalzellkarzinom als der am häufigsten im Gesichts- und Kopf Bereich vorkommende histologische Subtyp bezeichnet wird.<sup>14</sup> Laut *Nakayama et al. (2011)* macht das solide oder auch nodulär genannte Basalzellkarzinom 90% aller histologischen Subtypen im Gesichtsbereich aus.<sup>14</sup> Obwohl dem soliden Basaliom ein eher indolentes Wachstumsmuster nachgesagt wird, dominierte der Subtyp sowohl in der Gruppe der Primär- als auch der Sekundärfälle, woraus sich schließen lässt, dass die chirurgische Resektion trotz indolentem Wachstumsmuster nicht immer gelingt. So fanden *Orengo*



*et al. (1997)* heraus, dass das morpheaartige Basalzellkarzinom im Vergleich zum nodulären Basalzellkarzinom etwa dreimal so tiefe subklinische Ausläufer hat.<sup>43</sup>

In 24% aller Fälle wurde keine Angabe des histologischen Subtyps im pathologischen Befund gemacht. Was zum einen bedeuten kann, dass kein eindeutiger Subtyp, im Sinne eines „gemischten“ Basalzellkarzinom vorlag, oder die Pathologie in der hiesigen Klinik die verschiedenen Subtypen nicht immer berücksichtigt. Für eine genauere Analyse wäre die Angabe des histologischen Subtypes von großer Bedeutung.

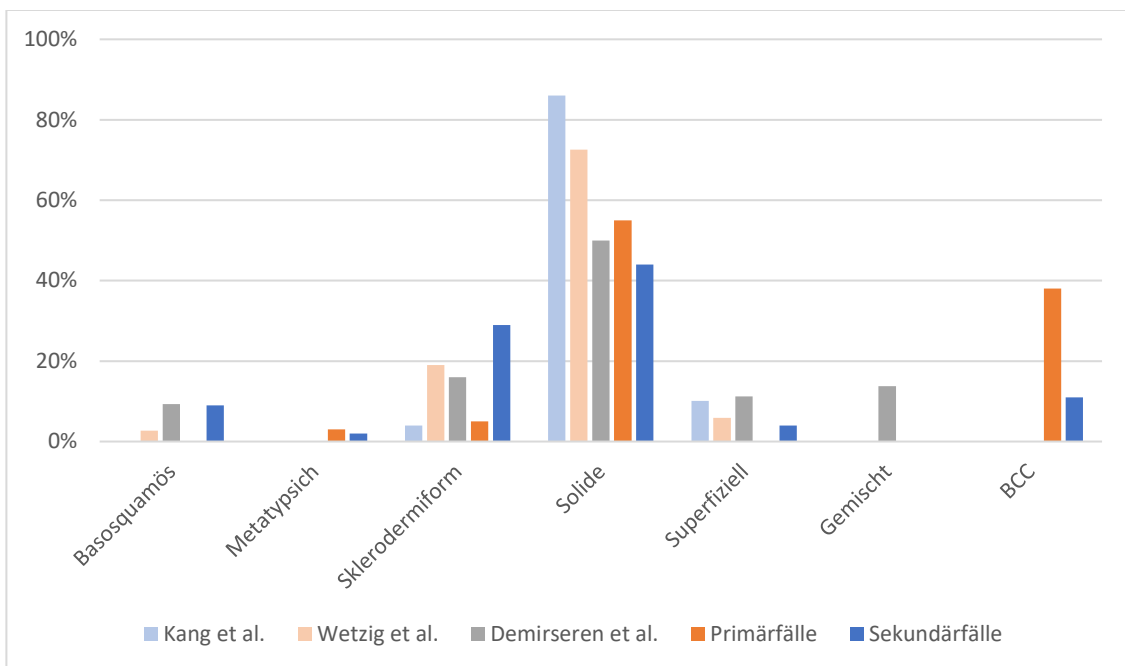


Abb. 36: Histologischer Subtyp im Vergleich zur Literatur

Vergleicht man die Gruppe der Primär- und Sekundärkarzinome unserer Abteilung, so fällt auf, dass invasivere Wachstumstypen in der Gruppe der Sekundärfälle dominieren. So wurde das sklerodermiforme Basalzellkarzinom als Primärfall in nur 5% der Patientenfälle und in 29% der Patienten in der Gruppe der Sekundärfälle nachgewiesen. Auch wurde das basaloide Plattenepithelkarzinom nur in der Gruppe der Sekundärfälle diagnostiziert. Die Daten zeigen also, dass bereits voroperierte oder auch rezidierte Fälle häufig mit einem aggressiveren Subtyp einhergehen. *Armstrong et al. (2017)* untersuchten Primär- und Rezidivbasaliome in ihrer Studie über Risikofaktoren der Rezidiventwicklung nach chirurgischer Exzision von Basalzellkarzinomen.<sup>13</sup> In 60% der Rezidivbasaliome wurde ein infiltrativer Subtyp nachgewiesen, verglichen mit nur 24%

in der Gruppe der Primärbasaliome.<sup>13</sup> In der Studie von *Luz et al. (2012)* trat das sklerodermiforme Basalzellkarzinom in 3,5% der Primärfälle auf, im Vergleich zu den Rezidivfällen, bei denen es in 9,1% der Patienten nachgewiesen wurde.<sup>82</sup> So berichten Studien über die Entwicklung eines aggressiveren Subtypes im Falle einer Rezidivsituation.<sup>47</sup>

Im Hinblick auf die Risikozoneneinteilung, zeigte sich in der H-Zone der Primärfälle in 58% ein Subtyp mit indolentem Wachstumsmuster und lediglich in 9% ein aggressiverer Subtyp. In der Gruppe der Sekundärfälle stieg der Anteil der aggressiven Subtypen in der H-Zone auf 32%, jedoch dominierten auch hier indolente Subtypen. Somit kann keine Prädilektion von aggressiveren Subtypen in der H-Zone nachgewiesen werden. In der M-Zone konnte bei den primären Basaliomen kein aggressiver Subtyp nachgewiesen werden, wohingegen bei den Sekundärfällen der Anteil auf 64% stieg. Dies deutet daraufhin, dass die Resektion von aggressiveren Subtypen auch in Nicht-Hoch-Risiko-Zonen kompliziert sein kann und somit die Behandlung in einem Spezialzentrum, wie unsere Abteilung, benötigt.

Laut *Welsch et al. (2012)* würden aggressivere Tumore häufiger ulzerieren und lokal destruieren.<sup>22</sup> Bemerkenswert ist, dass Ulzerationen häufiger in der Gruppe der Sekundärfälle festgestellt wurden, was für eine erhöhte Aggressivität der Tumore in dieser Gruppe spricht. Auch *Yalcin et al. (2015)* berichten über ein erhöhtes Vorkommen von Ulzerationen in aggressiveren Subtypen.<sup>78</sup> Jedoch wurden in unseren Daten sowohl in der Gruppe der Primär- als auch Sekundärfälle gehäuft Ulzeration beim Subtyp des soliden Basalioms festgestellt. *Welsch et al. (2012)* verglichen die Infiltrationstiefe von ulzerierten Basaliomen mit nicht ulzerierten Basaliomen und fanden nur einen geringen Unterschied in der Tiefeninfiltration, was zusammen mit unserem zuletzt genannten Befund dafür spricht, dass Ulzerationen nicht mit einer erhöhten Aggressivität einhergehen.<sup>22</sup>

Auch eine perivaskuläre und perineurale Invasion wird eher aggressiven Tumoren nachgesagt.<sup>19,26</sup> Dies bestätigen unsere Patientendaten, denn in keinem der Primärfälle konnte eine Perineuralscheideninvasion nachgewiesen werden, wohingegen in der Gruppe der Sekundärfälle 5 Tumore positiv auf eine perineurale Invasion waren. Im histopathologischen Befund wurden aggressive Subtypen wie das sklerodermiforme Basalzellkarzinom oder das basaloide Plattenepithelkarzinom nachgewiesen.

Im Hinblick auf die geschlechtsspezifische Verteilung der histologischen Subtypen zeigten unsere Daten keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen. In beiden Geschlechtern dominierte sowohl in der Gruppe der Primärfälle als auch der Sekundärfälle das solide Basalzellkarzinom. Die Aussage von *Scrivener et al. (2002)*, dass morpheaartige Basaliome häufiger im weiblichen Geschlecht auftreten und im männlichen das solide Basalzellkarzinom, können wir somit nicht bestätigen.<sup>46</sup>

#### **4.6 Tumordurchmesser der Basaliome im Vergleich zur Literatur**

Der Großteil der untersuchten Basalzellkarzinome wies einen Tumordurchmesser von kleiner gleich 2 cm in 69% der Fälle auf. Dagegen erreichten 20% ein Größenwachstum von über 2 cm.

Betrachtet man die Fallgruppen separat, so überwiegt weiterhin eine Tumorgröße von kleiner gleich 2 cm in beiden Gruppen, jedoch zeigt sich eine steigende Prävalenz von größeren Tumoren in der Gruppe der Sekundärfälle. Vergleicht man die Tumorgröße unserer Daten mit bereits veröffentlichten Studien, so liegt die Durchschnittsgröße von Basalzellkarzinomen bei 1-2 cm. In der Studie von *Luz et al. (2015)* hatten 53% der Tumore einen Durchmesser von 1-2 cm, ein Durchmesser von über 2 cm lag nur in insgesamt 6% der Tumore vor und *Kang et al. (2016)* dokumentierten einen Durchmesser von 1-2 cm in 50% ihrer untersuchten Fälle.<sup>57,75,77</sup> Jedoch wird der häufigste Tumordurchmesser, insbesondere in Studien aus dermatologischen Abteilungen, als kleiner als 1 cm angegeben.<sup>39,83</sup>

Zwar sind die meisten Karzinome auch in Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen oder plastischen Abteilungen kleiner gleich 2 cm, jedoch findet sich eine erhöhte Anzahl an Tumoren von über 2 cm im Vergleich zu dermatologischen Abteilungen.<sup>4,9</sup> Generell lässt sich zudem aus unseren Daten ableiten, dass Primärkarzinome in der Regel kleiner im Durchmesser sind als sekundär therapierte Basaliome.

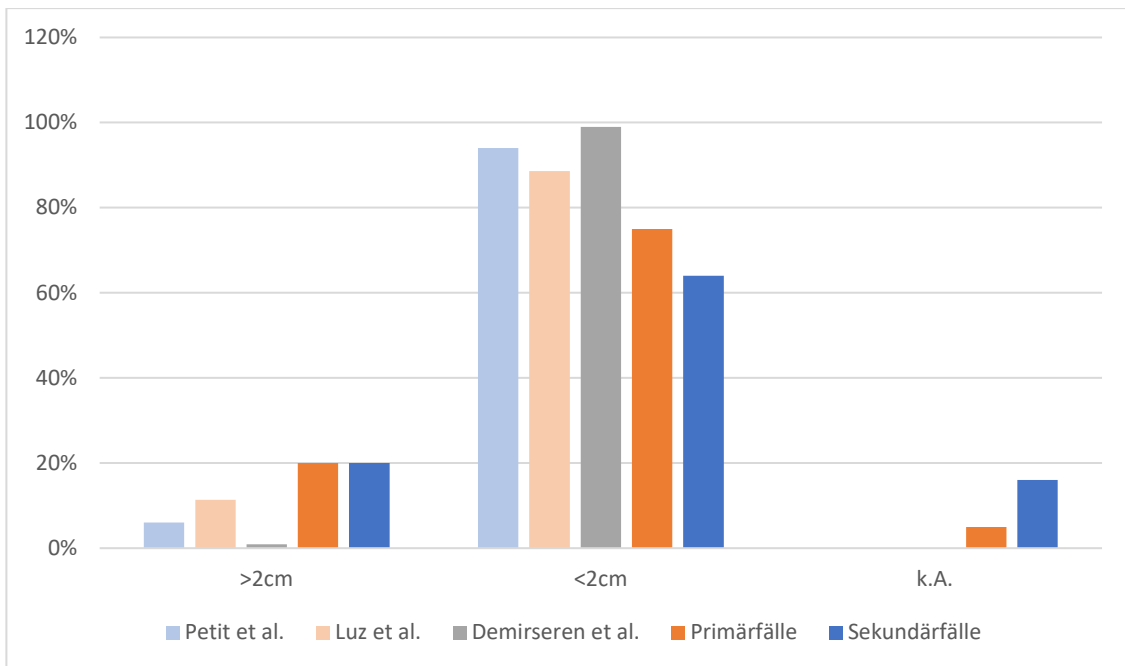


Abb. 37: Tumordurchmesser im Vergleich zur Literatur

#### 4.7 Therapieart und OP-Vorgehensweise der Basaliome im Vergleich zur Literatur

Insgesamt wurde bei 94% der Patienten ein konventioneller, chirurgischer Therapieansatz gewählt. Laut Literatur werden der chirurgischen Therapie die größten Heilungschancen und das geringste Rezidivrisiko nachgesagt.<sup>17,24,40</sup>

Die Operationen wurden in unserer Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie in der Regel in Intubationsnarkose durchgeführt, da es sich bei den Eingriffen entweder um sensible Lokalisationen handelte, die eine aufwendige Defektdeckung mit sich bringen, oder um tief infiltrierende Tumore, bei denen eine ausgedehnte Resektion notwendig ist und ein Eingriff in Lokalanästhesie für den Patienten intolerabel erscheint.

Die Mohs Chirurgie wird in der Regel in Lokalanästhesie und von dermatologischen Fachkliniken durchgeführt. Größtes Augenmerk ist bei dieser Operationstechnik auf die Erhaltung von gesundem Gewebe gerichtet, wodurch sparsame Sicherheitsabstände bevorzugt werden.<sup>36</sup> Um eine vollständige Resektion zu erzielen sind jedoch häufig mehrere Resektionen in Lokalanästhesie notwendig.<sup>14,36</sup>

Laut *Bisson et al. (2002)* ist die konventionelle chirurgische Vorgehensweise, wie sie auch in unserer Abteilung bevorzugt wird, das Standardverfahren in plastischen

Fachabteilungen, um ebenfalls die Wundränder für einen optimale Wundverschluss zu formieren.<sup>63</sup>

Aufgrund der komplexen Lokalisationen und Fälle bevorzugt unsere Klinik ein Vorgehen in Intubationsnarkose und strebt eine vollständige Resektion mit gleichzeitiger Defektdeckung in nur einem operativen Eingriff an, um auf der einen Seite den Operationsstress und den stationären Aufenthalt für die Patienten zu vermindern und auf der anderen Seite das Narkoserisiko so gering wie möglich zu halten. Bei unklaren Schnitträndern wird ein zweizeitiges Vorgehen genutzt, um im Rahmen der Defektdeckung eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen. So haben unsere Daten gezeigt, dass bei 66% der Fälle ein einzeitiges Vorgehen und lediglich bei 34% der Patienten ein zweizeitiges Vorgehen angewendet wurde. Generell war ein zweizeitiges Vorgehen bei den Sekundärfällen häufiger als bei den Primärfällen (38% vs. 29%).

In der Literatur wird die Operationstechnik mit mikrographisch kontrolliertem Resektionsabstand aufgrund des sparsamen Sicherheitsabstandes und der geringen Rezidivrate als Standard für Basalzellkarzinome im Gesichtsbereich genannt.<sup>14</sup> Jedoch ist der Therapieaufwand in Hinblick auf OP-Technik, Zeitaufwand und Dauer des stationären Aufenthaltes deutlich erhöht.<sup>40,50</sup> Zudem wurden über die Jahre die Sicherheitsabstände bei der konventionellen Chirurgie genau analysiert, sodass heutzutage bei dieser OP-Vorgehensweise ebenfalls mit einem optimierten und geringen Sicherheitsabstand gewebeschonend operiert wird und ein vergleichbar geringes Rezidivrisiko erzielt werden kann.<sup>49</sup>

Die bevorzugte Defektdeckung in der Gruppe der Primärfälle war der primäre Wundverschluss, was zum einen durch die geringere Tumorgröße der Primärfälle zu erklären ist und zum anderen auf einen geringen Resektionsabstand hindeutet. In der Gruppe der Sekundärfälle war jedoch in 41% eine Rotationslappenplastik notwendig, was erneut auf die Komplexität und Tiefenausdehnung dieser Basaliome deutet.

In der Literatur wird am häufigsten der primäre Wundverschluss als Defektdeckungsmethode angewendet. So verschlossen *Kumar et al. (2000)* 59% der Wunden nach Resektion eines Basalzellkarzinoms mit einem primären Wundverschluss. Dabei waren 91% der Tumore kleiner als 2 cm im Durchmesser.<sup>84</sup> Eine Differenzierung zwischen primär Tumor und Rezidiv erfolgte nicht.<sup>84</sup>

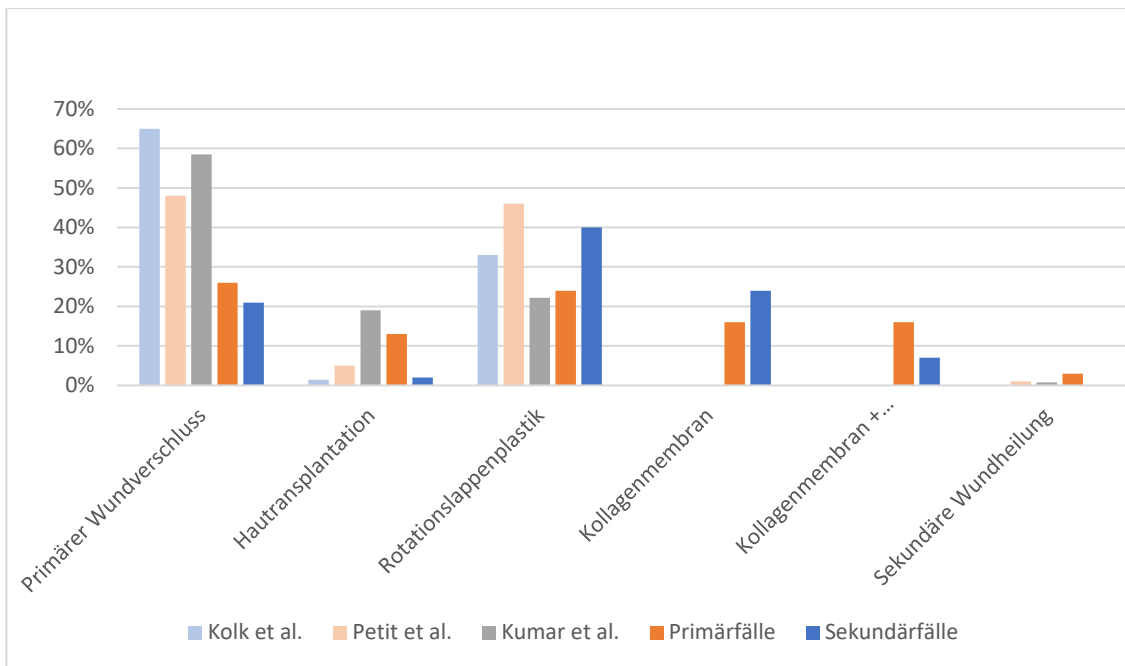


Abb. 38: Defektdeckung im Vergleich zur Literatur

Anhand der geringen Korrektureingriffe lässt sich ein hoher ästhetischer Standard unserer OP-Vorgehensweise ableiten. So beanspruchte in der Gruppe der Primärfälle kein Patient eine Korrektur, wohingegen bei 12 Patienten (27%) in der Gruppe der Sekundärbasaliome ein Korrektureingriff notwendig war. Insbesondere nach Rotationslappenplastiken kam es zu einer gehäuften Anzahl an Korrektureingriffen (9 von 12). Jedoch ist diese Anzahl im Hinblick auf die Komplexität der Fälle und das Ausmaß der Resektion als gering und zufriedenstellend zu betrachten.

Interessanterweise kam es ebenfalls zu einem Korrektureingriff nach primärer Strahlentherapie. So existieren Studien, die das kosmetische Ergebnis nach einer chirurgischen Resektion mit dem nach Strahlentherapie vergleichen.<sup>10</sup> In einer Studie von *Avril et al. (1997)* wurde unter anderem das kosmetische Ergebnis nach Operation und Bestrahlung in an Basalzellkarzinomen erkrankten Patienten verglichen.<sup>10</sup> Vier Jahre nach der Operation empfanden 87% der operierten Patienten und 67% der bestrahlten Patienten das behandelte Areal als kosmetisch zufriedenstellend.<sup>10,53</sup> Eine Pigmentierungsstörung sowie Teleangiektasien waren die häufigsten Gründe für die Unzufriedenheit in der Gruppe der bestrahlten Patienten.<sup>10,53</sup> Um unsere Ergebnisse mit denen anderer Studien zu vergleichen, liegen jedoch nicht ausreichend Daten vor.

Insgesamt erhielten nur 5 Patienten (6%) in unserer Klinik eine Bestrahlung oder eine Bestrahlung in Kombination mit dem Hedgehog Inhibitor Vismodegib, wobei erneut ein Großteil der Patienten der Gruppe der Sekundärfälle zuzuordnen war. Dies zeigt, dass selbst komplexe Fälle durch einen chirurgischen Therapieansatz behandelt werden können.

#### **4.8 Resektionsstatus im Vergleich zur Literatur**

Durch die konventionelle chirurgische Exzision konnte in 70 von 80 Patienten (86%) eine vollständige Entfernung des basaloiden Tumors erzielt werden. Differenziert man erneut zwischen primären und sekundären Basaliomen, so wurde eine R0-Resektion in 87% der Primärfälle und in 88% der Sekundärfälle erzielt, was als erfreuliches Ergebnis angesichts der häufig fortgeschrittenen Tumorformation auszuweisen ist. Das bedeutet, dass die R1-Resektionsrate für unsere Klinik bei primären Basalzellkarzinomen bei 13% und bei sekundären Basalzellkarzinomen bei 12% liegt.

In der Literatur wird die allgemeine R1-Resektionsrate zwischen 1,5 und 29% angegeben.<sup>57</sup> Rippey *et al.* (1997) resezierten in ihrer Studie 353 Basalzellkarzinome und erreichten eine R1-Resektionsrate von 16,4% (58/353).<sup>85</sup> Wobei der Anteil an Rezidivbasaliomen bei 8% lag (28/353). Diese machten 25% der R1 resezierten Basaliome aus.<sup>85</sup>

In 79% unserer Patienten wurde eine R0-Resektion bereits durch einen operativen Eingriff erreicht. Stellt man die Gruppen der Primär- und Sekundärfälle erneut gegenüber so fällt auf, dass bei den Sekundärfällen bereits mehr R0-Resektionen nach einem operativen Eingriff erzielt wurden als bei den Primärfällen (71% vs. 66%). Dies könnte auf ein eher zurückhaltendes, chirurgisches Vorgehen zurückgeführt werden, da bei Primärbasaliomen zunächst nicht von einer allzu tiefen Infiltration ausgegangen wird, wohingegen der Operateur bei voroperierten Tumoren oder Rezidivtumoren bereits von vornherein ein invasiveres Vorgehen anstrebt, aufgrund des Vorwissens, dass Rezidive häufig tiefe subklinische Ausläufer entwickeln.<sup>24</sup> Insgesamt reichte in den meisten Fällen eine weitere Operation aus, um den Tumor vollständig zu entfernen. Eine dritte Resektion war jedoch häufiger bei den Sekundärfällen nötig.

Die Dermatologen Wetzig *et al.* (2010) operierten 671 an einem Basalzellkarzinom erkrankte Patienten in Lokalanästhesie.<sup>75</sup> Eine vollständige Resektion konnte nach

einem Eingriff in 54% aller Tumore erzielt werden.<sup>75</sup> Auch hier reichten in den meisten Fällen zwei Eingriffe, um den Tumor vollständig zu entfernen.<sup>75</sup> Jedoch kam es im Vergleich zu unseren Daten häufiger zu dritten und vierten Nachresektionen und lässt sich durch die eher zurückhaltende Exzisionsvorgehensweise in Lokalanästhesie erklären.<sup>75</sup>

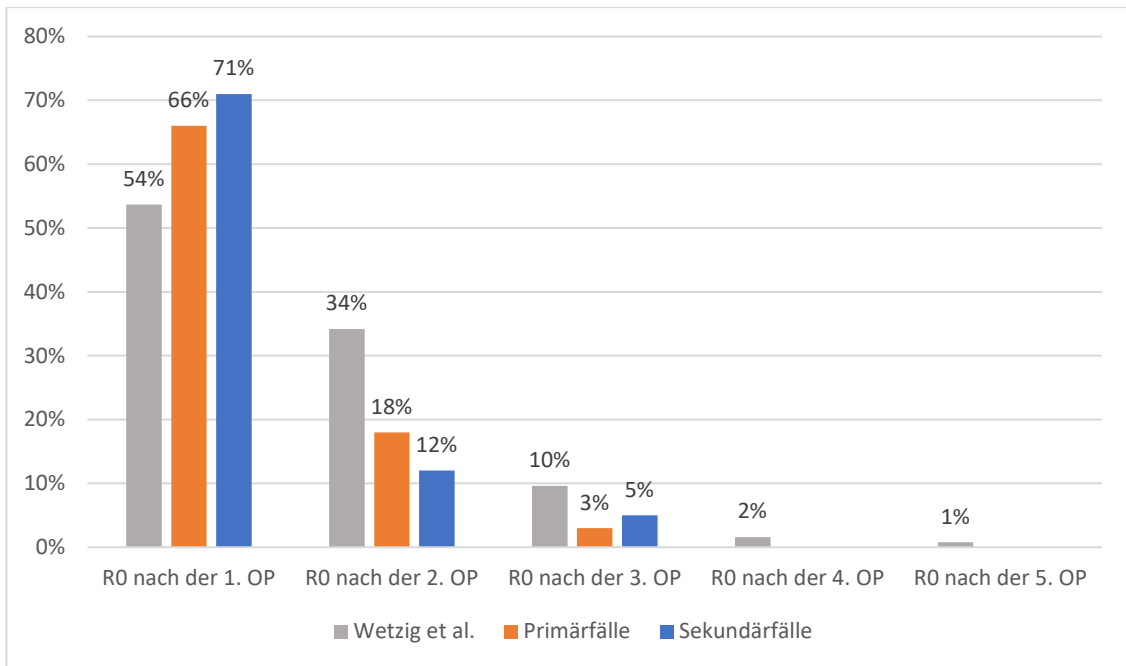


Abb. 39: R0-Resektion nach Anzahl von Operationen

#### 4.9 Nachresektion bei positivem Randschnitt im Vergleich zur Literatur

Nach dem ersten operativen Eingriff konnte in 21% der Primärfälle und in 29% der Sekundärfälle keine vollständige Tumorresektion erzielt werden. Die Nachresektion von Basalzellkarzinomen wird in der Literatur angeregt diskutiert.

Zum einen berichten Studien darüber, dass bei initial R1-resezierten Basalzellkarzinomen im Falle einer Nachresektion nicht immer noch Tumorausläufer festgestellt werden und somit eine Nachresektion nur zu einer Aufopferung von gesundem Gewebe führen würde.<sup>51</sup> So diagnostizierten *Patel et al. (2013)* eine R1-Resektionsrate von 11% (29 Patienten) in ihren 247 an einem Basaliom operierten Patienten nach dem ersten Eingriff.<sup>56</sup> 22 der 29 Patienten wurden nachreseziert und ein Residualtumor konnte bei nur acht der Patienten nachgewiesen werden (36%).<sup>56</sup> Wohingegen *Wilson et al. (2004)* über Residualtumor in 45% ihrer Fälle berichteten und *Griffiths et al. (2005)* gaben die Residualtumorraten in ihrer Studie mit 53% an.<sup>48,86</sup>



Zusammenfassend wird in der Literatur der Nachweis von Tumorausläufern im Nachresektat bei unvollständig resezierten Basalzellkarzinomen zwischen 7 und 45% mit einem Mittelwert von 33% angegeben, sodass es in der Tat fragwürdig erscheint, ob R1-resezierte Basalzellkarzinome zwingend nachreseziert werden müssen.<sup>87</sup> *Sarma et al. (1984)* sind der Meinung, dass eine unvollständige Resektion nicht mit der Präsenz von Tumorausläufern gleichgestellt werden sollte.<sup>51</sup> Mehrere Studien beschäftigten sich bereits mit der Ursache für den fehlenden Nachweis von Residualtumor und kamen zu dem Entschluss, dass der Tumor häufig bis an die Präparatgrenze heranreicht, sie jedoch nicht überschreitet oder verbliebene Tumorzellen durch Elektrokauterisation bei der Blutstillung oder eine postoperative Entzündungsreaktion der körpereigenen Immunabwehr vernichtet werden.<sup>25,51,56,87,88</sup> So existieren ebenfalls Fallberichte über Basalzellkarzinome, die sich nach einer Probebiopsie vollständig zurückbildeten.<sup>89,90</sup> Auch hier werden die bereits zuvor genannten Gründe als Ursache für die spontane Remission des Tumors gesehen.<sup>51,88,89</sup>

Zum anderen berichten Studien darüber, dass das Belassen von unvollständig resezierten Basaliomen zu einer Steigerung der Aggressivität des histologischen Subtypes im Falle eines Rezidivs führt.<sup>15</sup>

In unserer Studie konnte Residualtumor in sechs von neun Fällen in der Gruppe der Primärbasaliome (67%) und in fünf von sieben Fällen in der Gruppe der Sekundärbasaliome (71%) nachgewiesen werden. Aus dem Ergebnis lässt sich ableiten, dass R1-resezierte Primär- und Sekundärbasaliome zwingend nachreseziert oder im Anschluss mit einer adjuvanten Therapie behandelt werden sollten, um die Tumorfreiheit definitiv sicherzustellen. Das Ergebnis demonstriert erneut die Komplexität der in unserer Klinik behandelten Basalzellkarzinome. Im Falle von unvollständig resezierten primären Basalzellkarzinomen teilen wir die Meinung von *Berlin et al. (2002)*, dass Patienten mit vorliegendem Basalzellkarzinom mit indolentem Wachstumsmuster auch eine „*Watch-and-Wait*“ Therapiealternative angeboten werden kann, sofern eine adäquate Nachsorge existiert, da diese ein sehr geringes Risiko haben wiederzukehren und die Möglichkeit der spontanen Remission berücksichtigt werden sollte.<sup>48,91,92</sup>

#### 4.10 Lokalisation des positiven Randschnittes im Vergleich zur Literatur

Die Auswertung unserer Daten hat gezeigt, dass in der Gruppe der Primärbasalzellkarzinome am häufigsten der laterale Schnitttrand nach dem ersten operativen Eingriff unvollständig reseziert war. Auf der einen Seite lässt sich daraus ableiten, dass bei primären Basalzellkarzinomen in Bezug auf den Exzisionsradius eine eher gewebeschonende Operationstechnik angewendet wird, da bei primären Basalzellkarzinom in der Regel keine ausgeprägte Tiefeninfiltration zu erwarten ist. Auf der anderen Seite lässt sich daraus ableiten, dass die laterale Ausdehnung der primären Basalzellkarzinomen unterschätzt wurde, was ein Indiz für die Überprüfung der Sicherheitsabstände sein könnte, um den Patienten einen weiteren operativen Eingriff zu ersparen. Jedoch führt ein eher vorsichtiges Vorgehen ebenfalls zur größtmöglichen Schonung von gesundem Gewebe. Zudem erfolgte in unseren retrospektiv erfassten Daten keine exakte Angabe zum Resektionsabstand, sodass eine Analyse der Resektionsränder in unserer Klinik nur prospektiv erfolgen könnte.

In der Gruppe der sekundären Basalzellkarzinome überwog ebenfalls ein lateraler positiver Schnitttrand nach dem ersten operativen Eingriff. Jedoch zeigte sich im Vergleich zu den primären Karzinomen ein deutlicher Anstieg von positivem lateralen und tiefen Schnitttrand (8% vs. 33%). Dies deutet erneut auf die erhöhte Infiltrationstiefe und den daraus bedingten erschwerten Therapieaufwand von sekundären Basalzellkarzinom hin.

In der Literatur wird rezidierten Tumoren häufiger eine unvollständige Resektion von lateralen und tiefen Schnittträgern nachgesagt.<sup>13</sup> So hatten in der Studie von *Armstrong et al. (2017)* 30% der Rezidivbasaliome einen zweiseitig positiven Schnitttrand nach der ersten Operation im Vergleich zu den primären Basaliomen, bei denen in nur 12% ein zweiseitiger positiver Schnitttrand nachgewiesen wurde.<sup>13</sup>

Insgesamt zeigt sich in der Literatur jedoch eine erhöhte Prävalenz zur unvollständigen Resektion im Bereich des lateralen Schnitttrandes, was übereinstimmend mit den von uns erhobenen Daten ist.<sup>56,57,84</sup> Ein positiver tiefer Schnitttrand deutet hingegen auf erhöhte Aggressivität und ein erhöhtes Rezidivrisiko hin.<sup>27,87</sup> Diese Aussage wird durch das erhöhte Vorliegen eines tiefen positiven Schnitttrandes in der Gruppe der Sekundärfälle unserer Daten bestätigt.

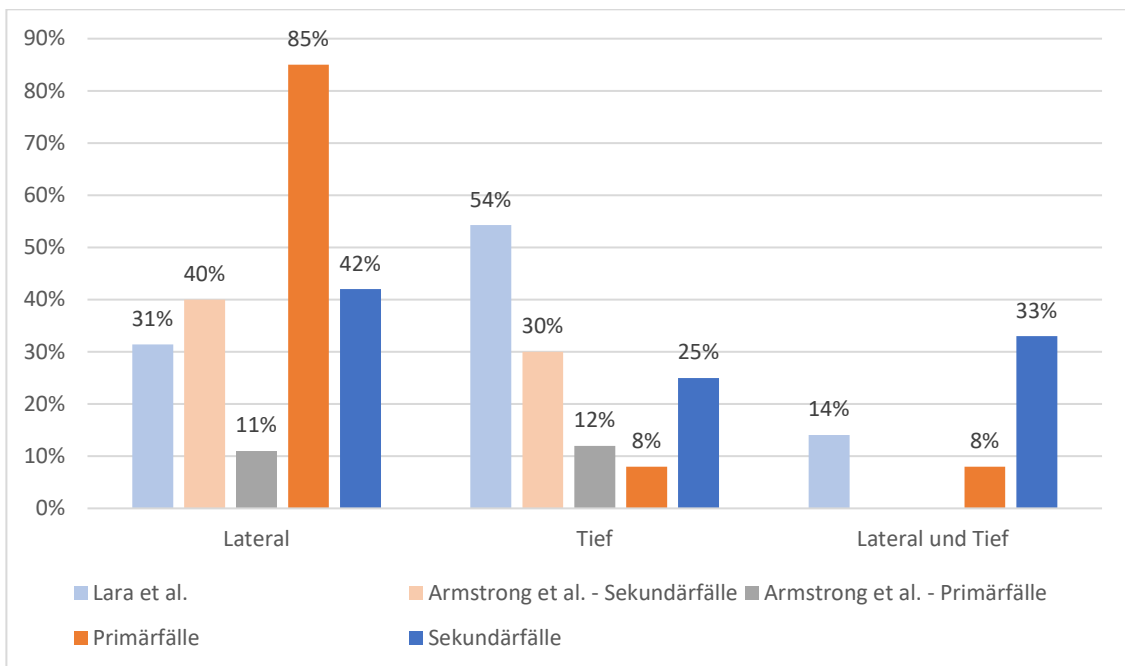


Abb. 40: Lokalisation des positiven Schnittrandes nach dem ersten operativen Eingriff im Vergleich zur Literatur

#### 4.11 Anatomische Lokalisation bei positivem Randschnitt im Vergleich zur Literatur

Unsere Daten zeigen, dass ein positiver Schnittrand am häufigsten auftrat, wenn das Basalzellkarzinom im periorbitalen Bereich angesiedelt war. Dieses Phänomen konnte sowohl in der Gruppe der Primärfälle (46%) als auch in der Gruppe der Sekundärfälle (25%) beobachtet werden. Gefolgt wurde die periorbital Region von der nasalen Region. Hier wurde in 23% der Primärfälle und 25% der Sekundärfälle ein positiver Schnittrand nach dem ersten operativen Eingriff nachgewiesen. Auch *Lara et al. (2017)* dokumentierten ein erhöhtes Vorkommen von positiven Schnitträndern in der nasalen Region (33%).<sup>27</sup>

*Batra et al. (2002)* operierten in ihrer Studie 1131 Basalzellkarzinome in der Mohs-Technik und fanden heraus, dass Basaliome im Bereich der Nase, des Auges und auch an Ohr, Schläfe und Hals deutlich häufiger tiefe subklinische Ausläufer entwickeln.<sup>93</sup> Die Beobachtungen decken sich mit unseren Ergebnissen und erklären, warum diese Regionen bei der Resektion zu Problemen führen. Zudem werden die nasale Region mit

Nasolabialfalte, die Periorbitalregion mit Lidinnenwinkel und die Aurikularregion als Problemlokalisationen in der Chirurgie des Basalzellkarzinoms bezeichnet.<sup>94</sup> Aufgrund der komplexen anatomischen Beschaffenheit der Regionen führt ein zu großer Resektionsabstand schnell zu einer kosmetischen Beeinträchtigung.<sup>94</sup> So besteht im periorbitalen Bereich die Gefahr eines Ektropiums oder auch einer Dacryocystitis bei Schädigung des Tränenkanals am Augeninnenwinkel.<sup>94</sup> Große Gewebedefekte im Bereich der Nase können häufig nur durch aufwendige Stirnlappenplastiken rekonstruiert werden.<sup>94</sup> Daher ist es umso schwieriger, einen langsam wachsenden Tumor mit großem Sicherheitsabstand zu reseziieren und damit die Schädigung von wichtigen anatomischen Strukturen in Kauf zu nehmen.<sup>56</sup>

#### **4.12 Histologischer Subtyp bei positivem Randschnitt im Vergleich zur Literatur**

Unsere Studie hat gezeigt, dass insgesamt das solide Basalzellkarzinom am häufigsten nach dem ersten operativen Eingriff unvollständig reseziert wurde, was sich mit den Daten der Literatur deckt. Dort werden unvollständige Resektionsraten von nodulären Basalzellkarzinomen von bis zu 80% beschrieben, wobei sich im Vergleich zu aggressiveren histologischen Subtypen eine geringere R1-Rate zeigt.<sup>27,57,86</sup> In unserem Patientenkollektiv konnte ein erhöhter Anteil (62%) an unvollständig resezierten soliden Basaliomen nur in der Gruppe der Primärfälle dokumentiert werden. Dies könnte mit der zurückhaltenden Einstellung des Chirurgen zusammenhängen, da laut Literatur kein ausgedehntes Tiefenwachstum zu erwarten ist.<sup>47</sup> So fanden *Smith et al. (2011)* heraus, dass Rezidiv-Basalzellkarzinome ein dreifach höheres Risiko besitzen ausgedehnte subklinische Ausläufer zu entwickeln.<sup>47</sup> Jedoch zeigt unsere Studie, dass auch die Infiltrationstiefe des soliden Basalzellkarzinoms nicht unterschätzt werden sollte. *Orengo et al. (1997)* demonstrierten in ihrer Studie, dass das noduläre Basalzellkarzinom subklinische Ausläufer bis 2,1 mm erreichten.<sup>43</sup> Jedoch reichten in der Studie von *Orengo et al. (1997)* ein oder zwei Mohs Chirurgie Eingriffe um 81% der nodulären Basalzellkarzinome vollständig zu reseziieren.<sup>43</sup> Auch in unserer Studie konnte ein Großteil der Basalzellkarzinome nach einem bis zwei chirurgischen Eingriffen vollständig reseziert werden.

In der Gruppe der Sekundärfälle zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von unvollständig resezierten sklerodermiformen Basalzellkarzinomen, welche in 55% nicht durch einen operativen Eingriff entfernt werden konnten. Generell dominierten aggressivere Subtypen in der Gruppe der sekundären Basalzellkarzinome, denen weite subklinische Ausläufer nachgesagt werden.<sup>43,47</sup> Das niedrigere Vorkommen von unvollständig resezierten Basalzellkarzinomen in der Gruppe der Sekundärfälle lässt sich unserer Meinung nach erneut anhand des chirurgischen Vorgehens erklären. So wird im Falle eines bereits R1-resezierten oder Rezidivbasalzellkarzinom bereits ein größerer Sicherheitsabstand angestrebt als bei einem Primärbefund.

#### **4.13 Abschließend R1 resezierte Basaliome im Vergleich zur Literatur**

Trotz mehrfacher Nachresektion konnte in 13% des Patientenkollektivs unserer Klinik kein R0-Status erreicht werden. Die R1-Rate ist annähernd gleichmäßig in der Gruppe der Primär- als auch Sekundärfälle verteilt. Obwohl unsere Klinik insbesondere auf fortgeschrittene Fälle sowie Basaliome in Hoch-Risiko-Zonen spezialisiert ist, ist die abschließende R1-Rate mit der in der Literatur vergleichbar. *Lara et al. (2017)* resezierten in ihrer Studie 507 Basalzellkarzinome bei denen in 12,2% eine unvollständige Resektion dokumentiert wurde und *Baser et al. (2008)* erreichten sogar eine R1-Rate von 34%.<sup>27,95</sup> Die niedrige R1-Rate spiegelt abschließend die hohe Präzision der OP-Vorgehensweise unserer Klinik wider.

Als anatomische Lokalisation dominierte in der Gruppe der primären Basalzellkarzinome der periorbitale Bereich und in der Gruppe der sekundären Basalzellkarzinome kam es gleichhäufig zu R1-Resektion im Bereich der Nase und periorbital gelegenen Tumoren. Das Auge stellt mit seiner komplexen Anatomie eine chirurgische Herausforderung dar, da bereits geringer Gewebeverlust zu ästhetischen und funktionellen Einbußen führen kann. Dies erhöht das Risiko einer unvollständigen Resektion signifikant. Auch in der Literatur wird die periorbital Region als häufigste anatomische Lokalisation der unvollständigen Resektion beschrieben.<sup>57,84,95</sup> Jedoch wird auch der Nase und dem periaurikulären Bereich ein erhöhtes R1-Risiko nachgesagt.<sup>47,95,96</sup> Diese Aussage lässt sich in unserem Patientenkollektiv nur in der Gruppe der sekundären Basalzellkarzinome bestätigen. Jedoch befanden sich in der Gruppe der Sekundärbasaliome ebenfalls mehr Tumore im periaurikulären und nasalen Bereich als in der Gruppe der Primärfälle.

Auffällig ist, dass der größte Teil der R1-Resezierten Tumore in unseren Daten einen Tumordurchmesser kleiner gleich 2 cm hatten. Besonders großen Tumoren mit einem Tumordurchmesser von über 2 cm wird ein besonders infiltratives Wachstum nachgesagt, was die Resektion erschwert.<sup>84</sup> So notierten *Kumar et al. (2000)* eine inkomplette Resektion in 4% der kleinen Läsionen (kleiner gleich 2 cm) und in 6% (größer gleich 2 cm) der großen Läsionen in ihrer Studie.<sup>84</sup> Dieses Phänomen ließ sich in unserer Studie nicht beobachten. Aus unserer Datenlage lässt sich hingegen ableiten, dass sowohl kleine Primär- als auch Sekundärbasalzellkarzinome mit einem Tumordurchmesser von kleiner gleich 2 cm in Hoch-Risiko-Zonen, wie dem periorbital als auch nasalem Bereich, ein erhöhtes Risiko der unvollständigen Resektion haben. Jedoch entschied man sich bei den Primärfällen in vier der fünf Fälle bereits nach dem ersten Eingriff gegen eine weitere Nachresektion. Dies kann auf der einen Seite durch die komplexe Lokalisation der periorbital Region zurückzuführen sein, welche im vorherigen Absatz bereits diskutiert wurde. Auf der anderen Seite wurde in 62% der R1-resezierten Primärfälle ein solides Basalzellkarzinom nachgewiesen. Mit der Vorkenntnis, dass solide Basalzellkarzinome häufig keine allzu tiefe Infiltration aufweisen sowie dass bei einer Nachresektion das Risiko besteht, dass keine Tumorausläufer mehr nachgewiesen werden können, wurde hier bewusst auf eine weitere Resektion verzichtet, um die Ästhetik und Funktion des Auges zu erhalten.<sup>16</sup> Auch in der Gruppe der Sekundärfälle wurde bei allen R1-resezierten Patienten bereits nach dem ersten operativen Eingriff auf eine weitere Nachresektion verzichtet. Auch hier wurde aufgrund der sensiblen anatomischen Lokalisation auf eine vollständige Resektion verzichtet. Da in der Gruppe der Sekundärfälle jedoch ein deutlich erhöhter Anteil von aggressiveren Subtypen nachgewiesen wurde, erhielten drei der fünf Patienten eine adjuvante Therapie nach unvollständiger Resektion. In der Gruppe der Primärfälle verfolgten wir das Therapie Konzept „*watch and wait*“ bei R1-Resektion. Obwohl dem soliden Basalzellkarzinom eine eher geringe Infiltrationstiefe nachgesagt wird, zeigt sich die Resektion dieses Subtypes in sensiblen anatomischen Lokalisationen erschwert.<sup>16</sup> Auch *Baser et al. (2008)* dokumentierten den nodulären Subtypen in 47,9% ihrer unvollständig resezierten Basalzellkarzinome.<sup>95</sup> Wohingegen *Luz et al. (2015)* und *Rippey et al. (1997)* eine unvollständige Resektion eher in aggressiveren Subtypen

auffanden.<sup>57,85</sup> So wird Basalzellkarzinomen mit infiltrativem Wachstum eine R1-Rate von 30% nachgesagt.<sup>85</sup>

Unterscheidet man erneut zwischen primären und sekundären Basalzellkarzinomen, so fällt auf, dass der laterale Schnittrand am häufigsten bei den Primärbasaliomen betroffen war, wohingegen bei den Sekundärbasaliomen der Anteil von tief positiven und lateral und tiefen Schnitträndern anstieg. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von *Pyne et al. (2018)*, welche in ihrer Studie ebenfalls herausfanden, dass Rezidivbasaliome häufiger laterale und tiefe Schnittränder haben als Primärkarzinome.<sup>16</sup>

Auch im Hinblick auf das Geschlecht dokumentierten wir einen Unterschied in den zwei Gruppen der Basalzellkarzinome. So waren 80% der R1-Resektionen in der Gruppe der Primärfälle männlichen und 60% der Sekundärfälle weiblichen Geschlechts. *Pyne et al. (2018)* fanden in ihrer Studie heraus, dass eine tiefe Infiltration im männlichen Geschlecht, unabhängig vom histologischen Subtyp, häufiger ist als beim weiblichen Geschlecht, was das Risiko einer unvollständigen Resektion erhöht.<sup>16</sup> *Luz et al. (2015)* beobachteten eine unvollständige Resektion dagegen häufiger beim weiblichen Geschlecht.<sup>57</sup>

Eine unvollständige Resektion bei Frauen wird häufig dem Erhalt der Kosmetik zugeschrieben. Da in unserer Studie jedoch das männliche Geschlecht in der Gruppe der Primärfälle dominierte, könnte man der Aussage von *Pyne et al. (2018)* Glauben schenken. Jedoch erfolgte keine separate Messung der Infiltrationstiefe in unserer Studie, sodass dies nur eine Vermutung anhand der unvollständigen Resektionsrate ist. Der erhöhte Anteil des weiblichen Geschlechts in der Gruppe der Sekundärfälle lässt sich unserer Meinung nach erneut auf die Komplexität dieser Tumorgruppe erklären. Bei Sekundärbasaliomen handelt es sich häufig um Rezidive oder auch aggressivere Subtypen, was einen weiteren Resektionsabstand voraussetzt und das Risiko einer Mutilation erhöht. Weil ein ästhetisches äußeres Erscheinungsbild insbesondere beim weiblichen Geschlecht einen hohen Stellenwert hat, liegt in dem erhöhten Anteil von Frauen in der Gruppe der Sekundärfälle eine mögliche Erklärung.

#### **4.14 Rezidiv Entwicklung im Vergleich zur Literatur**

Die Auswertung der Patientendaten unserer Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie hat gezeigt, dass die Gesamtrezidivrate für Basalzellkarzinome in unserer Klinik bei 12% liegt.

Unterteilt man das Patientenkollektiv erneut in Primärkarzinome und Sekundärkarzinome, so liegt die Rezidivrate bei primären Basalzellkarzinomen in unserer Klinik bei 8% und für sekundäre Basalzellkarzinome bei 16%.

Obwohl unsere Klinik am häufigsten Basalzellkarzinome therapiert, welche in der H-Zone angesiedelt sind, ist die Rezidivrate vergleichbar mit der anderer Studien. So wird die Rezidivrate von primären Basalzellkarzinomen zwischen 5 und 15% nach chirurgischer Exzision angegeben.<sup>39</sup> Auch *Nitsch et al. (2006)* teilten ihr Patientenkollektiv in Primär- und Sekundärfälle ein und dokumentierten eine Rezidivrate von 1,6% in der Gruppe der Primärbasalzellkarzinome und 17,9% in der Gruppe der sekundär therapierten Basalzellkarzinome.<sup>4</sup> Dabei wies der Unterschied zwischen den beiden Gruppen eine statistische Signifikanz auf.<sup>4</sup>

Sofern sich ein Rezidiv entwickelte, trat es in unserem Patientenkollektiv im Durchschnitt nach 2,8 Jahren auf. Am häufigsten wird ein Rezidivaufreten in der Literatur in den ersten drei Jahren nach Therapie beschrieben.<sup>25,27,75</sup>

#### **4.15 Risikofaktoren der Rezidive im Vergleich zur Literatur**

Unsere Daten haben gezeigt, dass die chirurgische Therapie von primären Basalzellkarzinomen, welche zu einer vollständigen Entfernung des Tumors führt, eine exzellente Heilungschance herbeiführt. Im Gegensatz dazu entwickelten 16% der Patienten in der Gruppe der Sekundärfälle trotz vollständiger Resektion ein Rezidiv. Dieses Phänomen lässt sich durch die aggressiveren Subtypen erklären, welche in der Gruppe der sekundären Basalzellkarzinome vorzufinden waren. *Griffiths et al. (2005)* beobachteten ein ähnliches Phänomen.<sup>48</sup> Sie erklärten ein Rezidiv-Vorkommen nach vollständiger chirurgischer Therapie durch ein diskontinuierliches Tumorwachstum.<sup>48</sup> Auch zogen sie einen Zweittumor in Betracht, der durch den Wundverschluss an die Lokalisation des Primärtumors verlagert wurde.<sup>48</sup>



Ulzerationen und eine Perineuralscheideninvasion waren jeweils in 50% der gesamten Rezidivbasaliome zu finden. Ein separater Risikofaktor für ein Rezidiv leitet sich daraus nicht ab. Jedoch sind beide Faktoren unserer Meinung nach ein Anzeichen für einen aggressiveren Tumor, da ein erhöhtes Vorkommen in der Gruppe der sekundären Basalzellkarzinome nachgewiesen werden konnte. So konnte in anderen Studien bereits ein statistischer Zusammenhang zwischen Ulzerationen und dem Tiefenwachstum von Basalzellkarzinomen nachgewiesen werden.<sup>4</sup> Weitere Studien berichten über ein erhöhtes Risiko der Metastasenentwicklung bei Nachweis einer Perineuralscheiden- oder perivaskulären Invasion.<sup>25</sup> In unserem Patientenkollektiv entwickelte trotz nachgewiesener Risikofaktoren kein Patient Fernmetastasen.

Bei R1-Resektion entwickelte ein Patient ein Rezidiv in der Gruppe der Primärfälle. Ein histologischer Subtyp wurde nicht dokumentiert, jedoch zeigte sich ein positiver Schnittrand lateral und tief. Wohingegen der Rest der R1-resezierten Primärfälle nur einen lateralen positiven Schnittrand aufwies. Daraus lässt sich ableiten, dass ein positiver tiefer Schnittrand das Risiko für ein Rezidiv erhöht.

*Hauben et al. (1982)* kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass 75% der primär therapierten Patienten mit nachgewiesener R1-Resektion kein Rezidiv entwickelten.<sup>97</sup>

Ein Patient entwickelte ebenfalls ein Rezidiv nach primärer Strahlentherapie. In der Literatur wird Radioderm als separater Risikofaktor für die Entwicklung weiterer Basalzellkarzinome genannt.<sup>20,97</sup> Jedoch lässt sich diese Aussage aufgrund der geringen primär bestrahlten Basalzellkarzinome in unserer Klinik nicht weiter untersuchen.

Beim dritten Patienten in der Gruppe der Primärfälle, welcher ein Rezidiv entwickelte, trat dieses trotz R0-Resektion auf. Besonders auffällig ist die Größe des Tumors. Das periorbital angesiedelte Basalzellkarzinom wies im histologischen Befund einen soliden Subtypen auf und erreichte einen Durchmesser von 52 mm. Auch wurden Ulzerationen und eine Perineuralscheideninvasion in der histopathologischen Untersuchung nachgewiesen. Aus dem Befund lässt sich ableiten, dass das Rezidivrisiko von indolenten histologischen Subtypen mit steigendem Tumordurchmesser steigt.

In der Gruppe der Sekundärfälle entwickelte nur ein Patient trotz R1-Resektion ein Rezidiv. Das Ergebnis ist als eher unerwartet zu werten, da wir bereits ein erhöhtes Vorkommen von Rezidiven in der Sekundärgruppe bei R0-Resektion nachgewiesen haben, was darauf schließen lässt, dass das Risiko bei R1-Resektion noch höher sein

muss. In der Literatur wird die unvollständige Resektion als einer der größten Risikofaktoren beschrieben, um ein Rezidiv zu entwickeln.<sup>39</sup> Diese Aussage lässt sich anhand unserer Patientendaten nicht belegen. Jedoch lag das OP-Datum der Patientenfälle im Durchschnitt bisher etwa fünf Jahre zurück. Eine längere Follow Up Periode könnte mehr Gewissheit in diese Patientengruppe bringen.

Als erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Rezidivs in Hinblick auf die anatomische Lokalisation ist der periorbitale Bereich in der Gruppe der Primärfälle zu nennen, welcher laut Literatur zur sogenannten „Hoch-Risiko-Zone“ gehört.<sup>20</sup> Neben der periorbitalen Region gehören die Nase, der aurikuläre, der temporale und periorale Bereich in diese Risikozone.<sup>20</sup> Ein erhöhtes Vorkommen von Rezidiven in den restlichen Bereichen der H-Zone kann unsere Studie nicht bestätigen, jedoch ist das Patientenkollektiv mit 40 primären Basalzellkarzinomen als eher gering zu betrachten. Unser Ergebnis wird belegt durch die Studie von *Nitsch et al. (2006)*, welche herausfanden, dass Basalzellkarzinome in der orbitalen Region häufiger in benachbarte Strukturen infiltrieren als in andere Lokalisationen.<sup>4</sup>

In der Gruppe der Sekundärfälle traten die meisten Rezidive (60%) in der sogenannten M-Zone auf. Diese Zone beinhaltet die Wange, die Stirn und das Kapillitium und ihr ist ein eher moderates Risiko für Rezidive zugeschrieben.<sup>20</sup> Unsere Studie zeigt jedoch, dass die Risikozonenstratifizierung im Falle von Sekundärkarzinomen nicht exakt anwendbar ist. Aus unseren Ergebnissen lässt sich ableiten, dass sowohl H- als auch M-Zone ein gleichhohes Rezidivrisiko im Falle eines Sekundärkarzinoms bergen.

Im Hinblick auf die Defektdeckung und die Rezidiventwicklung haben unsere Daten keinen Zusammenhang zwischen einer bestimmten OP-Technik und der Rezidiventwicklung ergeben. In unserem Patientenkollektiv trat ein Rezidiv gleichläufig auf, unabhängig davon, wie die Wundregion verschlossen wurde.

Therapieart	Geschlecht	Zone	Lokalisation	Resektionsstatus	Positiver Schnitttrand	Histologischer Wachstumstyp	Perineuralscheiden Invasion	Ulzerationen	Defektdeckung
Chirurgisch	weiblich	H	periorbital	R0	-	k.A.	ja	ja	MVG
Chirurgisch	weiblich	H	periorbital	R1	L + T	k.A.	nein	nein	PW
Radiatio	weiblich	H	periorbital	-	-	indolent	nein	nein	-

*PW= primärer Wundverschluss; MVG= mikrovaskuläres Gewebetransplantat, k.A= Keine Angabe, L+T = lateral und tief*

Abb. 41: Primärfälle: Eigenschaften der Rezidive

Therapieart	Geschlecht	Zone	Lokalisation	Resektionsstatus	Positiver Schnitttrand	Histologischer Wachstumstyp	Perineuralscheiden Invasion	Ulzerationen	Defektdeckung
Chirurgisch	männlich	M	Wange	R0	-	aggressiv	nein	nein	RLP
Chirurgisch	männlich	M	Wange	R0	-	aggressiv	nein	ja	RLP
Chirurgisch	männlich	M	Stirn	R0	-	aggressiv	ja	ja	KM
Chirurgisch	weiblich	M	temporal	R0	-	aggressiv	ja	ja	PW
Chirurgisch	weiblich	H	Ohr	R0	-	aggressiv	nein	nein	PW
Chirurgisch	weiblich	H	Nase	R0	-	aggressiv	nein	nein	MVG
Chirurgisch	weiblich	H	perioral	R1	lateral	aggressiv	ja	nein	HTT

*PW= primärer Wundverschluss; RLP= Rotationslappenplastik, KM= Kollagenmatrix, HT= Hauttransplantation, MVG= mikrovaskuläres Gewebetransplantat*

Abb. 42: Sekundärfälle: Eigenschaften der Rezidive

## 5 Zusammenfassung

Von 2011 bis 2020 wurden in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie 80 Patienten an einem Basalzellkarzinom operiert. Das Patientenkollektiv wurde anhand der DRG Codes über die Suchfunktion im *Orbis* rekrutiert. Im Anschluss erfolgte die Analyse von patientenspezifischen und demografischen Daten.

Das Universitätsklinikum Frankfurt am Main besitzt als Haus der Maximalversorgung mit über 25 verschiedenen internen Fachabteilungen ein breit gefächertes Behandlungsspektrum. Die geringe Fallzahl von 85 Patienten unserer Studie ist zum einen durch die vielseitigen Fachdisziplinen zu erklären, zum anderen durch die große Dermatochirurgie unseres Hauses, welche circa 300 Basalzellkarzinome pro Jahr operiert. Die Auswertung unserer Daten hat gezeigt, dass die Behandlung von Basalzellkarzinomen in unserer Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie auf hoch komplexe Fälle beschränkt ist. Die Mehrheit der Patienten geht auf Überweisungen aus der hiesigen dermatologischen oder ophthalmologischen Abteilung zurück. Häufigster Grund für die Überweisung war dabei eine unvollständige Resektion oder Rezidivsituation an sensiblen kosmetischen Stellen, bei denen zum Erhalt der Ästhetik häufig eine komplexe Defektdeckung notwendig ist. Aus der niedrigen Anzahl an Korrekturingriffen in unserer Studie lassen sich ein hoher ästhetischer Standard und eine hohe Patientenzufriedenheit mit unserer OP-Vorgehensweise ableiten. Obwohl der Großteil der Basalzellkarzinome in der H-Zone angesiedelt ist, erreicht unsere Klinik R1-Resektionsraten, welche mit denen der Literatur vergleichbar sind.

Die Auswertung der Patientendaten unserer Klinik hat gezeigt, dass eine Differenzierung in primäre und sekundäre Karzinome für die chirurgische Therapieplanung essenziell ist. So konnte die Hypothese, dass R1-resezierte Basalzellkarzinome häufiger rezidivieren als R0-resezierte Basalzellkarzinome sowohl in der Gruppe der primären als auch sekundären Basalzellkarzinome bestätigt werden.

Jedoch ist das Rezidivaufkommen von sekundären Basalzellkarzinomen doppelt so hoch wie bei primären Karzinomen. So zeigte sich trotz R1-Resektion in der Gruppe der primären Basalzellkarzinome eine geringe Anzahl an Rezidiven. Aus diesem Grund vertreten wir die Meinung, dass bei primären Basaliomen ebenfalls die

Therapiealternative „*watch and wait*“ bei unvollständiger Resektion zum Erhalt der Ästhetik angeboten werden sollte. Dies setzt jedoch eine nötige Compliance des Patienten sowie eine adäquate Nachsorge voraus.

R1-resezierte Sekundärfälle entwickelten fast gleichhäufig ein Rezidiv bei R1- und R0-Resektion. Daher sollte aus unserer Sicht bei diesen Patienten zwingend eine Nachresektion erfolgen oder im Anschluss eine adjuvante Therapie erfolgen. Grund für die Empfehlung sind das nachgewiesene hohe Vorkommen von Tumorausläufern bei der Nachresektion von R1-resezierten Tumoren, der Nachweis von aggressiveren Subtypen sowie das gehäufte Vorkommen von Rezidiven trotz R0-Resektion.

Als Risikofaktor zur Entwicklung eines Rezidivs konnte in unserer Studie, ähnlich wie in anderen Studien, ein positiver tiefer Schnittrand und ein aggressiver histologischer Subtyp identifiziert werden. Im Hinblick auf die anatomische Lokalisation zeichnete sich bei unseren Patienten der periorbitale Bereich als Lokalisation mit erhöhtem Rezidivrisiko ab. Ein gleichmäßig verteiltes Rezidivrisiko im Bereich der H-Zone konnte in unseren Daten nicht nachgewiesen werden. Vielmehr haben unsere Ergebnisse gezeigt, dass die Risikostratifizierung im Falle von Sekundärkarzinomen nicht exakt anwendbar ist, da die Gruppe ein gleichhohes Rezidivrisiko in der H- und M-Zone birgt. Die Art der Defektdeckung sowie der Nachweis von Ulzeration und Perineuralscheideninvasion im histologischen Präparat beeinflussen die Rezidivrate nicht.

Mit einer Rezidivrate von 12% erreicht unsere Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie mit einer konventionell chirurgischen Vorgehensweise bei komplexen kraniofaszialen Basalzellkarzinomen eine ähnliche Rezidivrate wie die der Literatur.

## **6 Summary**

From 2011 to 2020, 80 patients underwent basal cell carcinoma surgery in the Department of Oral and Maxillofacial Plastic Surgery. The patient population was recruited using DRG codes via the search function in *Orbis*. Subsequently, patient-specific and demographic data were analyzed.

As a maximum care hospital with more than 25 different internal specialist departments, the University Hospital Frankfurt am Main has a wide range of treatment options. The low number of 85 patients in our study can be explained on the one hand by the versatile disciplines and on the other hand by the large dermatosurgery department of our hospital, which operates about 300 basal cell carcinomas per year. The evaluation of our data has shown that the treatment of basal cell carcinoma in our clinic for oral and maxillofacial plastic surgery is limited to highly complex cases. The majority of patients are due to referrals from the local dermatology or ophthalmology department. The most common reason for referral was incomplete resection or recurrence on sensitive cosmetic sites, where complex defect coverage is often required to maintain aesthetics. From the low number of corrective procedures in our study, we can infer a high aesthetic standard and patient satisfaction with our surgical approach. Although the majority of basal cell carcinomas are located in the H zone, our clinic achieves R1 resection rates that are comparable to those reported in the literature.

Analysis of patient data from our clinic has shown that differentiation into primary and secondary carcinomas is essential for surgical treatment planning.

Thus, the hypothesis that R1-resected basal cell carcinomas recur more frequently than R0-resected basal cell carcinomas could be confirmed both in the group of primary and secondary basal cell carcinomas.

However, the recurrence of secondary basal cell carcinomas is twice as high as that of primary carcinomas. Thus, despite R1 resection, the group of primary basal cell carcinomas showed a low number of recurrences. Therefore, we are of the opinion that primary basal cell carcinomas should also be treated with the therapy alternative "watch and wait" in case of incomplete resection in order to preserve esthetics. However, this requires a good patient compliance as well as an adequate follow-up.

R1-resected secondary cases developed recurrence with almost equal frequency in R1 and R0 resection. Therefore, in our view, these patients should undergo mandatory resection or require adjuvant therapy. The reason for this recommendation is the proven high incidence of tumor extensions in R1-resected tumors, the detection of more aggressive subtypes, and the frequent occurrence of recurrences despite R0 resection. Similar to other studies, a positive deep incision margin and an aggressive histologic subtype were identified as risk factors for the development of recurrence in our study.

With regard to anatomic location, the periorbital area stood out as a location with increased risk of recurrence in our patients. An evenly distributed risk of recurrence in the H zone area was not demonstrated in our data. Rather, our results showed that risk stratification cannot be accurately applied in the case of secondary carcinomas, as the group carries an equal risk of recurrence in the H- and M-zone.

The type of defect coverage and evidence of ulceration and perineural sheath invasion in the histologic specimen do not influence the recurrence rate.

With a recurrence rate of 12%, our Department of Oral and Maxillofacial Plastic Surgery achieves a recurrence rate similar to that reported in the literature with a conventional surgical approach for complex craniofacial basal cell carcinoma.

## **7 Kritische Beurteilung der Daten**

Die Auswertung der Daten unserer Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie hat gezeigt, dass trotz guten Behandlungsergebnissen in manchen Therapieschritten Optimierungspotential besteht.

Als Standard-Operationstechnik wird in unserer Abteilung die klassische lokale Resektion des Befundes mit ausreichendem Sicherheitsabstand angesehen. Dabei kommt es bei standardmäßig angewandten Sicherheitsabständen jedoch zu unnötiger Resektion von gesundem Gewebe. Insbesondere im Gesichtsbereich kann eine ausgedehnte Resektion das kosmetische Ergebnis beeinträchtigen. Durch eine Verbesserung der histologischen Aufarbeitung und angepasste Resektionsabstände könnte dies verhindert werden.

So erfolgt die Resektion des Tumorbefundes bei chirurgischen Eingriffen in unserer Abteilung in der Regel mit einem Sicherheitsabstand von 5 mm. Dieser Sicherheitsabstand variiert jedoch in Abhängigkeit des Operateurs und wird unabhängig vom histologischen Subtyp des Basalzellkarzinoms angewendet. Viele klinische Studien haben sich mit der Optimierung des Sicherheitsabstandes zum Erreichen eines R0-Status befasst und sind zu der Erkenntnis gekommen, dass ein Sicherheitsabstand von 5 mm zwar das Rezidivrisiko deutlich minimiert, jedoch kann mit einem Resektionsabstand von 3 mm in bereits 95% eine vollständige Resektion bei indolenten Wachstumstypen, mit einem Tumordurchmesser von bis zu 2 cm, erzielt werden.<sup>12,98,99</sup> Insbesondere in

sensiblen Bereichen wie dem Gesicht sollte dies berücksichtigt werden. Bei aggressiven Basalzellkarzinomen sollte ein Sicherheitsabstand von über 6 mm angestrebt werden.<sup>100</sup>

Daher erscheint eine detaillierte Erfassung des Sicherheitsabstandes, insbesondere bei Fällen, bei denen keine mikrographisch kontrollierte Exzision durchgeführt wird, sinnvoll und sollte zur Optimierung der Operationsvorgehensweise durchgeführt werden. Sollte vor geplanter Resektion kein histologischer Subtyp des Befundes vorliegen, so empfiehlt sich eine präoperative Sicherung dessen durch eine Probebiopsie, um einen angemessenen Sicherheitsabstand, in Abhängigkeit des Wachstumsmusters, berücksichtigen zu können, sofern keine mikrographisch kontrollierte Exzision durchgeführt wird.

Auffällig bei unseren Daten ist, dass in vielen histopathologischen Befunden kein Subtyp des Basalzellkarzinoms genannt wird. Ein Fehlen des histologischen Subtypes konnte in 38% der primären Basalzellkarzinome und in 11% der sekundären Basalzellkarzinome dokumentiert werden. Viele Basalzellkarzinome weisen Mischtypen auf, sodass in manchen Fällen kein singulärer Subtyp genannt werden kann.<sup>101</sup> Doch auch ein Mischtyp gibt Aufschluss über das Wachstumsverhalten des Basalzellkarzinoms. So konnte in unserer Studie nachgewiesen werden, dass aggressivere Subtypen bei sekundären Basalzellkarzinomen trotz R0-Resektion häufiger ein Rezidiv entwickeln. Daher ist aus unserer Sicht die Angabe des histologischen Subtypes im pathologischen Befund unerlässlich und trägt zu einer Verbesserung der Therapievorgehensweise, der Prognosebewertung und auch zu einer detaillierteren Datenerfassung bei.

Aktuell erfolgt die histologische Aufarbeitung in unserer Klinik durch die Brotlaib Technik, wodurch eine punktuelle Resektionsranddarstellung erfolgt. Unsere Daten haben gezeigt, dass bei positivem Schnittrand in ca. 69% der Fälle noch Tumorausläufer nachgewiesen werden konnte. Jedoch erfolgte im Umkehrschluss in 31% der Patienten eine Nachresektion, obwohl keine Tumorausläufer mehr vorhanden waren.

Bei der mikrographisch kontrollierten Exzision erfolgt eine lückenlose Randschnittbeurteilung des Tumors, wodurch gesundes Gewebe ausgespart werden kann.<sup>60</sup> Da sich laut Studienlage die R0-Rate bei der Exzision von primären Basalzellkarzinomen mit adaptiertem Sicherheitsabstand kaum von der mikrographisch kontrollierten Exzision unterscheidet, erscheint insbesondere bei komplexeren



sekundären Basalzellkarzinomen eine mikrographisch kontrollierte Exzision empfehlenswert.<sup>24</sup> Voroperierte Karzinome erschweren nach erneuter Resektion die plastische Deckung und Rezidivtumore gehen häufig mit einem größeren Sicherheitsabstand einher. Durch die mikrographisch kontrollierte Exzision kann auch in diesen Fällen so viel gesundes Gewebe wie möglich eingespart werden, um mehr Optionen für die plastischen Deckung zu ermöglichen und um ein optimales ästhetisches Ergebnis zu erzielen.

Da in unserer Abteilung jedoch größtenteils komplexe Rezidiv Basalzellkarzinome behandelt werden und diese Tumore aufgrund ihrer Ausdehnung prinzipiell in Vollnarkose exzidiert werden, erscheint eine mikrographisch kontrollierte Exzision für diese Art von Tumor in unserer Abteilung nicht sinnvoll. Auf der einen Seite kann so gesundes Gewebe geschont werden, auf der anderen Seite wird der Patient bei notwendiger Nachresektion erneut einem Narkoserisiko ausgesetzt. So erscheint das Erstreben einer R0-Resektion in einem einzigen operativen Eingriff unter Einbußen von gesundem Gewebe aus unserer Sicht plausibler. Hinzu kommt, dass das Durchschnittsalter der an einem Basalzellkarzinom erkrankten Patienten in der achten Lebensdekade liegt und somit das Narkoserisiko aufgrund von weiteren Vorerkrankungen ohnehin bereits deutlich erhöht ist.

Tumore an sensiblen anatomischen Lokalisationen, wie der periorbital Region, werden aufgrund der aufwendigen plastischen Rekonstruktion in unserer Klinik ebenfalls bevorzugt in Vollnarkose operiert. Auch hier muss das Narkoserisiko gegen die Aufopferung von gesundem Gewebe abgewogen werden.

Prinzipiell erscheint uns eine mikrographisch kontrollierte Exzision von Basalzellkarzinomen am sinnvollsten, sofern der Tumor in Lokalanästhesie entfernt werden kann.

Abschließend ist zusammenzufassen, dass in unserer Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie durch Einführen einer verbesserten pathologischen Aufarbeitung, eine präzisere Sicherheitsabständerfassung und mikrographisch kontrollierte Exzision von kleineren Primärtumoren in Lokalanästhesie, unser Behandlungskonzept optimiert werden könnte, um Patienten ein noch niedrigeres Rezidivrisiko und ästhetisch ansprechenderes Operationsergebnis, durch Aussparung von gesundem Gewebe, ermöglichen zu können.

So hat unsere Abteilung das Konzept der Biomaterial gesteuerten Geweberegeneration, bei Basalzellkarzinomen mit einem Durchmesser von bis zu 2 cm Durchmesser etabliert. Nach der Tumorresektion werden die Wundränder offengelassen und die Geweberegeneration wird in der Tiefe durch die Einlage einer Kollagenmembran angeregt. Nach Eingang des histologischen Befundes ist im Anschluss eine exakte Bestimmung des positiven Schnitttrandes möglich, da durch die gesteuerte Regeneration es zu keiner Verfälschung der Resektionsränder kommt, wie es bei einem primären Wundverschluss oder einer Rotationslappenplastik der Fall ist. Dies ist insbesondere bei tief infiltrierenden Tumoren von Vorteil, da so der Wundgrund bereits für eine Hauttransplantation konditioniert wird, während auf den endgültigen histopathologischen Befund gewartet wird.

Zudem beobachten wir eine deutlich geringere Vernarbung als bei der sekundären Wundheilung, was zu einer erhöhten Patientenzufriedenheit führt.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(8):788-797.
2. Piva de Freitas P, Senna CG, Tabai M, Chone CT, Altemani A. Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Rare Manifestation of a Common Disease. *Case Rep Med.* 2017;2017:8929745.
3. Schulze B, Meissner M, Ghanaati S, Burck I, Rodel C, Balermipas P. Hedgehog pathway inhibitor in combination with radiation therapy for basal cell carcinomas of the head and neck : First clinical experience with vismodegib for locally advanced disease. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(1):25-31.
4. Nitsch A, Merten HA. Kraniofasziales Basalzellkarzinom - Die Bedeutung der mikrographisch unterstützten Tumorsektion. *ZWE.* 2006;5.
5. Dummer R. Basal cell carcinomas: molecular abnormalities and molecularly targeted therapies. *Expert review of Dermatology* 2009;4:4:355-369.
6. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, et al. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut - Teil 1: Epidemiologie, Genetik und Diagnostik. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(1):94-104.
7. Schubert J. Basaliomas. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000;4 Suppl 1:S169-176.
8. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(1):12-17.
9. Friedrich RE, Giese M, Li L, Schenk Y, Schmelzle R. Diagnosis, treatment and follow-up control in 124 patients with basal cell carcinoma of the maxillofacial region treated from 1992 to 1997. *Anticancer Res.* 2005;25(3A):1693-1697.
10. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997;76(1):100-106.
11. Baser RB. Evaluation of basal cell carcinomas with positive surgical margins: A five year retrospective analysis. *Turkish Journal of Cancer.* 2008;38.
12. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):1222-1231.
13. Armstrong LTD, Magnusson MR, Guppy MPB. Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision: A follow-up analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(12):1738-1745.
14. Nakayama M, Tabuchi K, Nakamura Y, Hara A. Basal cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer.* 2011;2011:496910.
15. Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L, et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol.* 2004;151(3):623-626.
16. Pyne JH, Myint E, Barr EM, Clark SP, Hou R. Basal cell carcinoma: variation in invasion depth by subtype, sex, and anatomic site in 4,565 cases. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(4):314-319.
17. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, et al. Brief S2k guidelines--Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 Suppl 3:10-15, 11-16.
18. Schaaf HK, Streckbein P, Wilbrand JF, Howaldt HP. Standardtherapie von Hauttumoren gemäß Leitlinien. *MKPG-Chirurg.* 2010;3:47-52.

19. Telfer NR, Colver GB, Morton CA, British Association of D. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):35-48.
20. Frerich B, Prall F. Basal cell carcinoma of the face and scalp : An update on treatment options. *Pathologe*. 2018;39(5):457-472.
21. Dirschka RH, Oster-Schmidt C. *Klinikleitfaden Dermatologie*. 2011;3.Auflage:410-414.
22. Welsch MJ, Troiani BM, Hale L, DeTondo J, Helm KF, Clarke LE. Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):47-53.
23. Pyne J, Sapkota D, Wong JC. Aggressive basal cell carcinoma: dermatoscopy vascular features as clues to the diagnosis. *Dermatol Pract Concept*. 2012;2(3):203a202.
24. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, et al. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut - Teil 2: Therapie, Praventio und Nachsorge. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(2):214-231.
25. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol*. 2000;136(11):1318-1324.
26. Ratner D, Lowe L, Johnson TM, Fader DJ. Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 2000;88(7):1605-1613.
27. Lara F, Santamaria JR, Garbers LE. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):58-62.
28. Baheti AD, Tirumani SH, Giardino A, et al. Basal cell carcinoma: a comprehensive review for the radiologist. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):W132-140.
29. Robinson JK, Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol*. 2003;139(5):643-648.
30. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(7):497-503.
31. Ozgediz D, Smith EB, Zheng J, Otero J, Tabatabai ZL, Corvera CU. Basal cell carcinoma does metastasize. *Dermatol Online J*. 2008;14(8):5.
32. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018;64:1-10.
33. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):612-625.
34. Kolk A, Wolff KD, Smeets R, Kesting M, Hein R, Eckert AW. Melanotic and non-melanotic malignancies of the face and external ear - A review of current treatment concepts and future options. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):819-837.
35. D'Errico M, Calcagnile A, Canzona F, et al. UV mutation signature in tumor suppressor genes involved in skin carcinogenesis in xeroderma pigmentosum patients. *Oncogene*. 2000;19(3):463-467.
36. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(9):863-874; quiz 875.

37. Hehlhans S, Booms P, Gullulu O, et al. Radiation Sensitization of Basal Cell and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9).
38. A.V.Brezeanu MR, Oritz-Eppe C, Garnier Y. Das Gorlin-Goltz-Syndrom. *Frauenarzt*. 2015;1:22-24.
39. Demirseren DD, Ceran C, Aksam B, Demirseren ME, Metin A. Basal cell carcinoma of the head and neck region: a retrospective analysis of completely excised 331 cases. *J Skin Cancer*. 2014;2014:858636.
40. Saida Rezakovic KZ, Kostovic K. Basal cell carcinoma - Review of Treatment modalities. *Journal of Dermatology and Clinical Research*. 2015(2(5)):1035.
41. van der Leest RJ, Flohil SC, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1053-1062.
42. Stadler RHC. *Epidermale Tumoren - Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.; KERL, H., GARBE, C., CERRINI, L. & WOLFF, H. H. (eds.) 2003.
43. Orengo 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(3 Pt 1):395-397.
44. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*. 1995;34(3):174-176.
45. Johnson TM, Tromovitch TA, Swanson NA. Combined curettage and excision: a treatment method for primary basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(4):613-617.
46. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41-47.
47. Smith V, Walton S. Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:380371.
48. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg*. 2005;58(6):795-805.
49. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1149-1156.
50. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):3011-3020.
51. Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG. Observations on the inadequately excised basal cell carcinomas. *J Surg Oncol*. 1984;25(2):79-80.
52. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):330-334.
53. Petit JY, Avril MF, Margulis A, et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(7):2544-2551.

54. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(10):2365-2375.
55. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1766-1772.
56. Patel SS, Cliff SH, Ward Booth P. Incomplete removal of basal cell carcinoma: what is the value of further surgery? *Oral Maxillofac Surg*. 2013;17(2):115-118.
57. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):377-383.
58. Breuninger H, Dietz K. Prediction of Subclinical Tumor Infiltration in Basal-Cell Carcinoma. *J Dermatol Surg Onc*. 1991;17(7):574-578.
59. Schärer L. Histologische Techniken. *Histopathologie der Haut*. 2015(Springer-Verlag Berlin Heidelberg):DOI 10.1007/1978-1003-1662-44367-44365\_44361-44361.
60. Löser C, Breuninger H, Häfner HM, Kunte C, et al. Leitlinie Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). Fassung 11. März 2009.
61. Ouyang YH. Skin cancer of the head and neck. *Semin Plast Surg*. 2010;24(2):117-126.
62. Norris, II, Weinberger CH, Holmes TE, Goldman GD. Mohs Micrographic Surgery for Advanced Centofacial Tumors. *Dermatol Surg*. 2019;45 Suppl 2:S79-S98.
63. 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(4):293-297.
64. Breuninger H, Garbe C, Rassner G. Shave excision of melanocytic nevi of the skin: indications, technique, results. *Hautarzt*. 2000;51(8):575-580.
65. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, et al. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):614-619.
66. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, et al. Guidelines of care for basal cell carcinoma. The American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(1):117-120.
67. Buckley D, Marczuk C, Kennedy T. Cryosurgery for basal cell carcinoma treated in primary care. *Ir J Med Sci*. 2020;189(4):1183-1187.
68. Tchanque-Fossuo CN, Eisen DB. A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2018;24(11).
69. Goldschmitt H. Kürettage und Elektrodesikkation bei Basaliom, spinozellulärem Karzinom und Keratoakanthom. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie book series (DERMATOLOGIE, volume 8)*. 1976:41-42.
70. 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(5):722-733.
71. 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(4):433-439; discussion 440.

72. Strom TJ, Caudell JJ, Harrison LB. Management of BCC and SCC of the Head and Neck. *Cancer Control*. 2016;23(3):220-227.
73. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171-2179.
74. Healthcare A. Orbis - Ganzheitliche Steuerung von Klinikprozessen.
75. Wetzig T, Woitek M, Eichhorn K, Simon JC, Paasch U. Surgical excision of basal cell carcinoma with complete margin control: outcome at 5-year follow-up. *Dermatology*. 2010;220(4):363-369.
76. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer*. 2011;2011:476362.
77. Kang KW, Lee DL, Shin HK, Jung GY, Lee JH, Jeon MS. A Retrospective Clinical View of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region: A Single Institution's Experience of 247 Cases over 19 Years. *Arch Craniofac Surg*. 2016;17(2):56-62.
78. Yalcin O, Sezer E, Kabukcuoglu F, et al. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):15448-15453.
79. Newman JC, Leffell DJ. Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33(8):957-964; discussion 965.
80. Armstrong LT, Magnusson MR, Guppy MP. The Role of Embryologic Fusion Planes in the Invasiveness and Recurrence of Basal Cell Carcinoma: A Classic Mix-Up of Causation and Correlation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(12):e582.
81. Organization WH. Global Solar UV Index - A Practical Guide. 2002.
82. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Analysis of effectiveness of a surgical treatment algorithm for basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):726-731.
83. Abbas OL, Borman H. Basal cell carcinoma: a single-center experience. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:246542.
84. 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(7):563-566.
85. Rippey JJ, Rippey E. Characteristics of incompletely excised basal cell carcinomas of the skin. *Med J Aust*. 1997;166(11):581-583.
86. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, et al. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004;42(4):311-314.
87. Rios-Buceta L. [Management of basal cell carcinomas with positive margins]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(10):679-687.
88. 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 Cutan Pathol*. 2003;30(2):139-146.
89. Gupta M, Puri P, Kamal A, Nelson ME. Complete spontaneous regression of a basal cell carcinoma. *Eye (Lond)*. 2003;17(2):262-263.
90. Goldwyn RM, Kasdon EJ. The "disappearance" of residual basal cell carcinoma of the skin. *Ann Plast Surg*. 1978;1(3):286-289.

91. Berlin J, Katz KH, Helm KF, Maloney ME. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):549-553.
92. Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, Sacks M. The biologic behavior of basal cell carcinoma: analysis of recurrence in excised basal cell carcinoma: Part II. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(1):110-116.
93. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol.* 2002;138(8):1043-1051.
94. Ulrich J. Das operative Vorgehen bei Basaliomen in Problemregionen. In: al. RRe, ed.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999; 1999.
95. Nesrin Tan Baser RB, Yüksel Barutcu A, Karayel H, Terzigulu A, Aslan G. Evaluation of basal cell carcinomas with positive surgical margins: A five year retrospective analysis. *Turkish Journal of Cancer.* 2008;38.
96. Liu FF, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(3):423-428.
97. Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, Sacks M. The biologic behavior of basal cell carcinoma: Part I. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(1):103-109.
98. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):464-468.
99. Unverdi OF, Yucel S, Berk OS. Recommended Surgical Margins for Basal Cell Carcinoma: Is 3 mm Safe Enough? *Adv Skin Wound Care.* 2020;33(4):209-212.
100. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(4):37-46.
101. Ghanadan A, Abbasi A, Rabet M, Abdollahi P, Abbasi M. Characteristics of Mixed Type Basal Cell Carcinoma in Comparison to Other BCC Subtypes. *Indian J Dermatol.* 2014;59(1):56-59.



## 9 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Rezidivhäufigkeit der Basalzellkarzinome im Gesichts- und Kopfbereich in Abhängigkeit der Lokalisation und des Resektionsstatus im Vergleich zur Literatur“**

in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Dr. Shahram Ghanaati ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, den 13.04.2022  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift)

## 10 Lebenslauf

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 11 Danksagung

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]