

**Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Zillikens**

**Basalzellkarzinome des Kopfes – Eine prospektive Studie
hinsichtlich Einflussfaktoren auf die Anzahl der
Nachexzisionen bei mikrographisch kontrollierter
Chirurgie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Cindy Melanie Kapalczynski
aus Kaltenkirchen
Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Birgit Kahle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michaela Andratschke

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.07.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Definition des Basalzellkarzinoms	1
1.2	Epidemiologie	1
1.3	Risikofaktoren und Pathogenese.....	2
1.3.1	Natürliche und künstliche UV-Strahlung.....	2
1.3.2	Ionisierende Strahlung	4
1.3.3	Immunität	4
1.3.4	Chemische Karzinogene.....	5
1.3.5	Genodermatosen.....	6
1.4	Klinische Unterteilung	6
1.4.1	Noduläres BCC	6
1.4.2	Sklerodermiformes BCC.....	8
1.4.3	Superfizielles BCC	9
1.5	Histologie	10
1.5.1	Noduläres BCC	10
1.5.2	Sklerodermiformes BCC.....	10
1.5.3	Superfizielles BCC	11
1.5.4	Metatypisches BCC	11
1.5.5	Sonstige Formen	11
1.6	Rezidivtumore.....	12
1.7	Diagnostik	12
1.8	Therapie.....	13
1.8.1	Operative Therapie.....	13
1.8.1.1	Mikrographisch kontrollierte Chirurgie.....	13
1.8.1.1.1	Vertikale Methode (Brotlaibtechnik).....	14
1.8.1.1.2	Mohs mikrographische Chirurgie	16
1.8.1.1.3	Horizontale Methode (Münchner Methode)	16
1.8.1.1.4	3D-Histologie	16
1.8.2	Nicht-operative Therapie	17
1.8.2.1	Topische Therapie	18
1.8.2.2	Systemische Therapie.....	18

1.8.3	Operationstechniken für Defektverschluss	19
2	Ziele dieser Arbeit	23
3	Material und Methoden	25
3.1	Patientenkollektiv	25
3.2	Datenerfassung.....	25
3.3	Statistik und Auswertung	30
4	Ergebnisse	32
4.1	Deskriptive Statistik	32
4.2	Zusammenhang Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen	37
4.3	Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten mit BCC vs. Patienten ohne BCC in der Vorgeschichte	39
4.4	Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten mit Rezidivtumor vs. Ersttumor.....	40
4.5	Zusammenhang Alter und Anzahl der Nachexzisionen.....	41
4.6	Zusammenhang Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen.....	42
4.7	Zusammenhang Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen	43
4.8	Anzahl Nachexzisionen bei Patienten mit optisch gut abgrenzbarem vs. Patienten mit schlecht abgrenzbarem Tumor.....	44
4.9	Anzahl Nachexzisionen bei Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern/ oralen Antikoagulanzen vs. Patienten ohne Medikation	46
4.10	Anzahl Nachexzisionen bei Patienten mit metatypischem vs. Patienten mit nicht-metatypischem BCC	47
4.11	Dichotome Umkodierung der Nachexzisionen.....	49
4.11.1	Zusammenhang Lokalisation	49
4.11.2	Zusammenhang BCC in der Vorgeschichte.....	50
4.11.3	Zusammenhang Rezidivtumor	51
4.11.4	Zusammenhang Alter	51
4.11.5	Zusammenhang Geschlecht	51
4.11.6	Zusammenhang Hauttyp nach Fitzpatrick.....	52
4.11.7	Zusammenhang optische Abgrenzbarkeit.....	52
4.11.8	Zusammenhang Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern/ oralen Antikoagulanzen	53
4.11.9	Zusammenhang mit Histologie (metatypisches BCC)	54

4.12	Multiple lineare Regression.....	54
5	Diskussion.....	56
5.1	Anzahl der Nachexzisionen.....	56
5.2	Lokalisation.....	58
5.3	BCC in Vorgeschichte.....	60
5.4	Rezidivtumor.....	62
5.5	Alter.....	63
5.6	Geschlecht.....	64
5.7	Hauttyp nach Fitzpatrick.....	65
5.8	Optische Abgrenzbarkeit.....	66
5.9	Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern/ oralen Antikoagulanzen.....	68
5.10	Histologie (metatypisches BCC).....	69
6	Zusammenfassung.....	71
7	Anhänge.....	73
7.1	Literaturverzeichnis.....	73
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	87
7.3	Tabellenverzeichnis.....	88
7.4	Patienteninformation und -einverständniserklärung.....	90
7.5	Datenerhebungsbogen.....	94
7.6	Ethikvotum.....	99
8	Danksagung.....	100
9	Lebenslauf.....	101

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
µm	Mikrometer
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
BCC	Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom)
BCC-LSE	Basal cell carcinoma with large subclinical extension
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOAK	Direkte orale Antikoagulation
Er:YAG	Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
MHC	Major Histocompatibility Complex
MKC	Mikrographisch kontrollierte Chirurgie
Mm	Millimeter
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
nm	Nanometer
NMSC	Non-melanoma skin cancer
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OAK	Orale Antikoagulanzen
PDT	photodynamische Therapie
PUVA	Psoralen und UVA
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Definition des Basalzellkarzinoms

Das Basalzellkarzinom (BCC), welches auch als Basaliom, Basalzellepitheliom, Basalzellkrebs oder Epithelioma basocellulare bekannt ist, wurde im Jahre 1827 erstmalig durch den irischen Ophthalmologen und Pathologen Arthur Jacob als „Ulcus rodens“ beschrieben (*Jacob, 1827*). Der ungarische Pathologe Edmund Krompecher nahm 1900 eine weitere Abgrenzung von anderen epithelialen Tumoren vor, indem er das BCC als bösartiges, lokalinvasives und zerstörerisches Karzinom erkannte und es "Carcinoma epitheliale adenoides" nannte (*Krompecher, 1900*). Drei Jahre später prägte er den Begriff „Basalzellenkrebs“ durch die Klassifizierung von Hauttumoren unter der Verwendung histologischer Prinzipien (*Krompecher, 1903*). Damit legte er den Grundstein für die heutige Diagnostik und Therapie.

Das BCC bildet sich in Keratinozytenstammzellen der folliculären sowie der interfolliculären Epidermis (*Alter et al., 2015; Crowson, 2006*) und gehört zu den häufigsten Tumoren der hellhäutigen Bevölkerung. Er zeigt nur ein langsames Wachstum sowie eine geringe Metastasierungsfähigkeit. Nichtsdestotrotz wächst das BCC lokal infiltrierend und kann über einen gewissen Zeitraum andere Gewebestrukturen wie Muskel, Knochen und Knorpel destruieren (*Reifenberger, 2020*).

1.2 Epidemiologie

Das BCC macht anteilig über 75 Prozent aller nicht-melanotischen Hautkrebsarten (NMSC) aus und ist die häufigste maligne Erkrankung des Menschen mit hellem Hauttyp. Dabei erkranken weltweit pro Jahr mehr als zwei Millionen Menschen neu (*Berking et al., 2014; Robert-Koch-Institut, 2019*).

Im Jahre 2010 erfasste das Robert-Koch-Institut in Deutschland insgesamt 151.600 Neuerkrankungen. Bei den Männern lag die Inzidenz bei 77.800 und war somit etwas höher als bei den Frauen (72.800). Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug hierbei 71 Jahre (*Robert-Koch-Institut, 2013*). Die Erfassung der im UKSH Lübeck behandelten Hautkrebspatienten erfolgt durch das Krebsregister Schleswig Holstein. Eine Aufschlüsselung

der nicht-melanotischen Hautkrebsarten in Bezug auf die Inzidenzraten ist derzeit noch nicht erfolgt (*Krebsregister Schleswig-Holstein, 2021*).

Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern wie England (76,21/100.000 Einwohner), Italien (70/100.000 Einwohner) und Schweiz (70/100.000 Einwohner) zeigte sich die Inzidenzrate Deutschlands mit etwa 75/100.000 Einwohner im Mittelfeld. Dagegen erscheinen die Inzidenzraten in der Slowakei mit 38/100.000 Einwohner und in Kroatien mit 33,6/100.000 Einwohner im europäischen Vergleich sehr gering (*Levi et al., 2001; Lomas et al., 2012*). Anhand von Dänemark lässt sich jedoch ein Steigerungstrend der Inzidenzraten erkennen: dort erhöhte sich die Rate bei Männern von 34,2/100.000 im Jahr 1978 auf 91,2/100.000 im Jahr 2007. In derselben Studie zeigte sich dieser Trend auch bei den Frauen (*Birch-Johansen et al., 2010*). In den USA stieg die Inzidenz bei der männlichen Bevölkerung von 170 auf 310/100.000 und bei der weiblichen Bevölkerung von 91 auf 166/100.000 Einwohner zwischen den Jahren 1979 bis 1994 ebenfalls (*Karagas et al., 1999*). Die meisten Daten und die größte Inzidenzraten lassen sich jedoch in Australien finden. Dort sind es 884 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.

All diese Studien beinhalten größtenteils Daten hellhäutiger Menschen, während die Datenlage bei dunkleren Hauttypen eher limitiert ist. Dennoch geht man davon aus, dass die Inzidenzrate auf dem afrikanischen Kontinent gering ausfällt (<1/100.000 Einwohner) (*Lomas et al., 2012*). Jedoch sind auch die Daten der hellhäutigen Bevölkerung weltweit unvollständig, sodass man von einer weitaus höheren Neuerkrankungsrate ausgehen kann.

1.3 Risikofaktoren und Pathogenese

1.3.1 Natürliche und künstliche UV-Strahlung

Über 80% der BCC befinden sich im Bereich des Kopfes und des Nackens. Insbesondere auf den „Sonnenterassen“ des Gesichts wie z.B. der Nase, den Wangen und der Stirn häufen sich die malignen Läsionen (*Kasumagic-Halilovic et al., 2019*). Jedoch ist ein Auftreten der Tumore auch an gering lichtexponierten Hautarealen möglich (*Gallagher et al., 1990*). Das superfizielle BCC tritt beispielweise häufiger am Stamm auf (*Berking et al., 2014*).

Die wichtigsten Faktoren in der Entstehung von BCC sind dabei die intermittierende intensive Exposition mit ultraviolettem (UV) Licht bzw. die kumulative UV-Lebenszeitdosis. Erwiesen ist auch, dass Sonnenbrände in der Kindheit und Jugendzeit die Entstehung dieser

begünstigen (*Bakos et al., 2011; Corona et al., 2001*). Genetische Prädispositionen inklusive verschiedener Gendefekte wie z.B. das Gorlin-Goltz-Syndrom sind ebenfalls ein wichtiger Aspekt. Gerade Menschen, die durch ihre helle Haut-, Augen- und Haarfarbe (Hauttypen nach Fitzpatrick 1-2) nur einen sehr geringen natürlichen Schutz gegen die schädliche UV-Strahlung besitzen, sind häufiger betroffen (*Gloster und Brodland, 1996*).

Bei der UV-Exposition scheint die UVB-Strahlung (290-320nm, sog. „Sonnenbrand-Strahlung“) eine wichtigere Rolle als die UVA-Strahlung (320-400nm, sog. „Bräunungs-Strahlung“) zu spielen. Hierbei wird die mitochondriale DNA durch unterschiedliche Mechanismen geschädigt: die Entstehung von Mutationen, die Entwicklung von Sauerstoffradikalen und die lokale Immunsuppression, welche wichtige Schutzmechanismen schwächt (*Ichihashi et al., 2003; Roewert-Huber et al., 2007*).

UVB-Strahlung bedingt eine direkte Entwicklung von Mutationen in der DNA. Hierbei bilden sich Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere und Pyrimidin-Pyrimidon-(6-4)-Fotoprodukte, welche dann im Verlauf zu „C zu T“- und „CC zu TT“-Transitionsstörungen führen. Diese sind auch als „UV-Unterschrift“ bekannt. Dadurch entstehen Störungen im Zellzyklus, der DNA-Reparatur sowie der Apoptose der Zelle, sodass es in einem unkontrollierten Tumorwachstum resultiert (*Reifenberger, 2020*). Die Latenzzeit zwischen der Schädigung durch UV-Strahlen und dem Auftreten der Tumore beträgt dabei etwa 20-50 Jahre (*Situm et al., 2008*).

Der UVA-Anteil des natürlichen Sonnenlichts in unseren Höhenmetern ist im Vergleich zur UVB-Strahlung deutlich größer und trotzdem weniger mutagen. Die DNA-Schädigung wird hier indirekt durch Sauerstoffradikale und fotooxidativen Stress verursacht.

Einen Unterschied zwischen künstlicher und natürlicher UV-Strahlung gibt es nicht. Die PUVA-Therapie, welche aus der oralen Einnahme von „Psoralen“ plus einer UVA-Bestrahlung besteht, wurde jahrzehntelang exzessiv zur Therapie etlicher Hauterkrankungen genutzt. Infolgedessen stieg jedoch das Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen und auch von BCC (*Roewert-Huber et al., 2007*).

Auch bei regelmäßigen Besuchen sog. „Sonnenstudios“ ist ein leicht erhöhtes Risiko für BCC zu verzeichnen (*Boyd et al., 2002; Karagas et al., 2002*). Bei jüngeren Frauen unter 40 Jahren liegt bei der Kombination aus natürlicher und künstlicher UV-Strahlung sogar ein deutlich erhöhtes Risiko vor (*Bakos et al., 2011*).

1.3.2 Ionisierende Strahlung

Jahrzehnte nach dem Abwerfen der Atombomben auf Hiroshima und Nagasaki am Ende des zweiten Weltkrieges konnte man auch Auswirkungen auf die Entstehung von Hautkrebs erkennen. Gerade bei Menschen, die zum Zeitpunkt der Strahlenexposition besonders jung waren, erhöhte sich die Inzidenz deutlich. Man geht davon aus, dass das Stratum Basale der Epidermis in jüngeren Jahren die strahlensensitivste Hautschicht ist (*Ron et al., 1998; Sugiyama et al., 2014*). Nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl im Jahr 1986 zeichnete sich ein ähnliches Ergebnis ab: auch hier stieg das Risiko für die Entstehung von BCC (*Gottlöber et al., 2001; Steinert et al., 2003*).

Mittlerweile ist auch bekannt, dass eine regelmäßige bzw. langfristige Exposition mit ionisierenden Strahlen von niedriger Einzeldosis (1 bis 2 Gray) ein größeres Risiko darstellt als höhere Einzeldosen (*Reifenberger, 2020; Watt et al., 2012*). Gerade die vor vielen Jahrzehnten regelmäßig durchgeführten Radiotherapien bei oftmals jungen Akne vulgaris- und Tinea capitis-Patienten führten zur Bildung dieser langsam wachsenden Tumore. Mittlerweile ist diese Therapieform bei diesen Krankheitsbildern obsolet. Die Latenzzeit zwischen der Strahlenexposition und der Tumorentwicklung liegt bei mehr als 20 Jahren (*Karagas et al., 1996; Ron et al., 1991*).

1.3.3 Immunität

Die immunsuppressive Therapie z.B. mit Cyclosporin A oder Azathioprin stellte sich ebenfalls als Risikofaktor für die BCC-Entstehung heraus, da das Immunsystem eine äußerst wichtige Rolle bei der Bekämpfung maligner Zellen im Zuge der Tumor- sowie Rezidiventstehung spielt. Bei organtransplantierten Patienten zeigt sich die Anzahl der Neuerkrankungen 10 bis 100 mal höher als bei der Allgemeinbevölkerung. Zudem besteht teilweise die Gefahr für ein deutlich aggressiveres Wachstum (*Athar et al., 2011; Hartevelt et al., 1990; Moloney et al., 2006*). Hinsichtlich der Wahl der immunsuppressiven Medikation konnten in verschiedenen Studien bisher keine Unterschiede festgestellt werden. Jedoch kam es nach Absetzen der Therapie wieder zum Rückgang der Inzidenz (*Molina et al., 2010; Otley et al., 2001*).

Auch bei Patienten mit HIV-Infektion im AIDS-Stadium, einer CD4+-Lymphozytopenie, einer Haarzelleukämie oder anderen Erkrankungen, die mit einem geschwächten Immunsystem

einhergehen, bilden sich vermehrt epitheliale Karzinome wie das BCC (*Garner und Rodney, 2000; Reifenberger, 2020*).

In der Ätiopathogenese des BCC spielt ferner der Haupthistokompatibilitätskomplex oder Major Histocompatibility Complex (MHC) eine Rolle (*Garcia-Plata et al., 1991*). In der gesunden Haut lässt sich eine erhöhte Konzentration des MHC feststellen, während bei BCC eine verminderte Menge oder gar eine vollständige Abwesenheit wahrgenommen werden kann. Desweiteren zeigen die Karzinome bei gering oder nicht verfügbarem MHC ein deutlich aggressiveres Wachstum (*Cabrera et al., 1992*).

1.3.4 Chemische Karzinogene

Anorganische Arsenverbindungen wie z.B. die „Fowlersche Lösung“, welche vom 18. bis zum 20. Jahrhundert als „allheilendes“ Medikament galt, können nach einer Latenzperiode von 10 bis 30 Jahren gerade in Verbindung mit UV-Strahlung eine vermehrte Bildung von NMSC, u.a. auch BCC, provozieren.

Auch heute ist der Grenzwert für Arsen im Trinkwasser in vielen Ländern dieser Welt wie z.B. Indien, China und sogar den USA weit überschritten. Obwohl der genaue Pathomechanismus noch nicht geklärt werden konnte, zeigte sich in Studien eine vermehrte Produktion von freien Sauerstoffradikalen sowie epigenetische DNA-Veränderungen, die zur Bildung von BCC führen können (*Guo et al., 2001; Kadono et al., 2002; Reifenberger, 2020; Surdu et al., 2013*).

Eine eindeutige Kausalität zwischen Nikotinabusus und erhöhtem Risiko für das Auftreten von BCC konnte bis dato nicht hergestellt werden. Es wurde zwar in mehreren Studien herausgefunden, dass gerade jüngere Raucherinnen vermehrt an dem Hautkrebs erkranken (*Boyd et al., 2002; Milán et al., 2003*), andere Autoren verneinen einen Zusammenhang jedoch (*De Hertog et al., 2001*). In einer Studie von Dusingize et al. konnte fraglich sogar ein positiver Effekt auf das Entstehungsrisiko festgestellt werden (*Dusingize et al., 2017*).

Auch Pestizide wurden im Laufe der Jahre mit einer erhöhten Inzidenz von BCC in Zusammenhang gebracht, dennoch scheint auch hier die UV-Strahlung eine höhere Bedeutung zu haben (*Dich et al., 1997; Wiklund et al., 1989*).

1.3.5 Genodermatosen

Verschiedene erworbene und vererbare Hauterkrankungen gehen mit einer deutlich höheren Gefahr für die Entwicklung von epidermalen Karzinomen in jüngeren Jahren einher. Dazu gehört u.a. das Basalzellkarzinom-Syndrom, auch Gorlin-Goltz-Syndrom oder Basalzellnävus-Syndrom genannt, welches eine seltene autosomal-dominant vererbte Multisystem-Erkrankung ist (*Roewert-Huber et al., 2007*). Hierbei kommt es oft schon in der Kindheit und Jugendzeit zur Entwicklung von BCC und zu Fehlbildungen des Skelettes, des zentralen Nervensystems, des Urogenitalsystems und des Herzens, sodass eine verminderte Lebenserwartung und -qualität zu erwarten sind (*Gorlin, 1987*).

Dem Xeroderma pigmentosum liegt ein autosomal-rezessiv vererbter Gendefekt zugrunde, der eine defekte Nukleotid-Exzisions-Reparatur bedingt. Dieser Mechanismus ist bei der Identifizierung und Reparatur von Schäden in der DNA, welche durch UV-Exposition verursacht wurden, von enormer Bedeutung (*Daya-Grosjean, 2009; Lehmann et al., 2014*). Dadurch kommt es bei den Betroffenen bereits im Kindesalter zur Bildung von Hautkrebs. Das Risiko für BCC und Plattenepithelkarzinome steigt in etwa 10000- und für Melanome etwa 2000fach (*Lehmann et al., 2014; Roewert-Huber et al., 2007*).

Daneben gibt es weitere ebenfalls sehr seltene Genodermatosen wie das Rombo- sowie das Bazex-Dupré-Christol-Syndrom (*Herges et al., 1993; Michaëlsson et al., 1981*). Letzteres sollte jedoch nicht mit dem Bazex-Syndrom bzw. der Acrokeratosis paraneoplastica verwechselt werden, bei welchem es sich um eine seltene paraneoplastische Hauterkrankung mit Akrokeratosen im Rahmen von Karzinomen des oberen Respirations- bzw. Magen-Darm-Traktes handelt (*Räßler et al., 2017*).

1.4 Klinische Unterteilung

1.4.1 Noduläres BCC

Das nodulär-nichtulzerierte BCC macht etwa 50-80% der Fälle aus, wobei über 90% im Gesichts- und Kopfhautbereich auftreten. Gerade die Wangen, die Nasolabialfalte, die Stirn sowie die Augenlider sind betroffen (*Scrivener et al., 2002*).

Klinisch präsentiert es sich als erhobenes, glasiges Knötchen mit perlschnurartigem Randsaum sowie zumeist Teleangiektasien auf der Oberfläche und der Peripherie (*Dourmichev et al., 2013; Marzuka und Book, 2015*).



Abbildung 1: Noduläres BCC (Altmeyer, 2015a)

Bei nodulären BCC sowie auch bei anderen BCC-Subtypen kann zusätzlich eine Pigmentierung vorhanden sein. Pigmentierte BCC treten häufig bei Personen mit dunklerer Hautfarbe auf und zeigen eine bräunliche bis blauschwarze Färbung, sodass eine Verwechslung mit malignen Melanomen möglich ist (Abbas und Borman, 2012; Rassner, 2009). Ursächlich für die Pigmentierung ist hierbei die Phagozytose von Melanosomen durch Tumorzellen und das Vorhandensein von Melanophagen in der Stroma von Tumoren, während die Melanozyten sich zwischen den Tumornestern befinden (Dourmishev et al., 2013; Takenouchi, 2011).

Während oberflächliche Erosionen bei allen BCC-Subtypen schon früh auftreten können, entwickeln sich größere Ulzerationen jedoch meist erst nach langjährigem Wachstum. Oft werden diese von Patienten als Folgen eines Traumas mit unzureichender Wundheilung fehlinterpretiert. Klinisch imponieren die Ulzerationen flach bis schüsselartig, welche bluten sowie nässen können und bei Abheilung mit Krustenbildung einhergehen. Hierbei befinden sich die typischen BCC-Knötchen randständig. Es werden zwei Typen unterschieden: das Ulcus rodens und das Ulcus terebrans. Das Ulcus rodens breitet sich horizontal aus und zeigt sich oberflächlich sowie polyzyklisch begrenzt (Mackiewicz-Wysocka et al., 2013).



Abbildung 2: *Ulcer rodens* (Altmeyer, 2015b)

Dagegen ist das Wachstum in die Tiefe typisch für das *Ulcer terebrans*. Hierbei kommt es zur Infiltration von Fett, Muskeln, Knochen und auch von Gefäßen (Fritsch und Schwarz, 2018; Mackiewicz-Wysocka et al., 2013). Ulzerierte BCC lassen sich klinisch mitunter schwer von Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen unterscheiden (Marzuka und Book, 2015).



Abbildung 3: *Ulcer terebrans* (Altmeyer, 2015c)

1.4.2 Sklerodermiformes BCC

Das sklerodermiforme BCC, welches auch morpheaformes, infiltrierendes oder sklerosierendes BCC genannt wird, macht mit weniger als 10% nur einen geringen Anteil aller BCC aus (Cameron et al., 2019; Scrivener et al., 2002). Hierbei sind die Läsionen

hauptsächlich auf der Nase, den Augeninnen- und Augenaußenwinkeln, der Stirn, den Wangen und teilweise auch auf dem Nacken lokalisiert. Das Auftreten am Körperstamm ist jedoch äußerst selten (*Scrivener et al., 2002; Sexton et al., 1990*).

Klinisch ähneln sklerodermiforme BCC einer verhärteten Morpheaplaque bei limitierter zirkumskripter Sklerodermie. Die einzelnen Läsionen präsentieren sich dabei als elfenbein- bis rosafarbene, glänzende, narbenartige, verhärtete Plaques oder atrophe Vertiefungen mit unscharf begrenzten Rändern. Zusätzlich können auch Teleangiektasien, Erosionen oder kleine Krusten vorhanden sein (*Reifenberger, 2020*).



Abbildung 4: Sklerodermiformes BCC (Altmeyer, 2015d)

1.4.3 Superfizielles BCC

Das superfizielle BCC imponiert als gut begrenzte, erythematöse Plaque mit teilweiser Schuppung, zentraler Lichtung und dünnen perlenartigen Rändern ohne Tendenz zu invasivem Wachstum. Oft werden sie aufgrund ihrer klinischen Ähnlichkeit mit entzündlichen Läsionen sowie Plattenepithelkarzinomen verwechselt. Diese langsam wachsenden Tumore machen etwa 10 bis 30% aller BCC aus und treten zumeist am Rumpf auf, sind aber auch häufiger an den Beinen und seltener im Kopf- und Halsbereich zu sehen (*Cameron et al., 2019; Dourmishev et al., 2013*).



Abbildung 5: Superfizielles BCC (Altmeyer, 2015e)

1.5 Histologie

1.5.1 Noduläres BCC

Typisch sind gut abgegrenzte basophile Tumornester mit runden oder ovalen basophilen Nuklei, welche bis in die papilläre bzw. retikuläre Dermis reichen können. Umrandet werden diese Tumornester von zahlreichen Fibroblasten und muzinösem Material, hauptsächlich Hyaluronsäure (Marzuka und Book, 2015; Tzellos et al., 2011). Während sich die basaloiden Zellen in der Peripherie palisadenartig anordnen, ist die Mitte durch eine überwiegend chaotische Anordnung charakterisiert. Typisch ist hierbei auch ein peritumoraler Spalt, der durch eine Schrumpfung des Bindegewebes entsteht (Mackiewicz-Wysocka et al., 2013).

1.5.2 Sklerodermiformes BCC

Das typische architektonische Wachstumsmuster von sklerodermiformen BCC sind Stränge von Basaloidzellen, die sich hirschgeweihartig verzweigen. Der Tumor weist eine sehr schlechte Abgrenzung zum angrenzenden Gewebe auf. Oftmals kann eine weitreichende Infiltration der retikulären Dermis oder sogar des subkutanen Fettes sowie Muskeln, Knochen und Knorpel beobachtet werden. Im Gegensatz zum nodulären BCC fehlt die palisadenartige Anordnung der Zellen in der Peripherie (Dourmishev et al., 2013; Marzuka und Book, 2015).

1.5.3 Superfizielles BCC

Histopathologisch zeigen sich subepidermal gelegene Basaloidzellnester mit klarer Verbindung zur Basalschicht der Epidermis bei fehlender Infiltration in die retikuläre Dermis (*Cameron et al., 2019; Dourmishev et al., 2013*). Hierbei ist eine Spaltbildung zwischen den palisadenähnlich-angeordneten Basalzellen und der darunter liegenden Stroma erkennbar. Ein bandartiges, lymphoides Infiltrat kann vorhanden sein. Bei der Durchführung einer Biopsie sollte dieses Infiltrat eine sorgfältige Suche nach weiteren superfiziellen BCC veranlassen (*Crowson, 2006*).

1.5.4 Metatypisches BCC

Das metatypische BCC, welches auch als basosquamös oder intermediär bezeichnet wird, besitzt histomorphologisch sowohl Merkmale eines BCC als auch eines Plattenepithelkarzinoms. Dieses macht im Schnitt weniger als 2% aller epithelialen Tumore aus (*Bowman et al., 2003; Leibovitch et al., 2005a*). Gerade bei älteren Patienten mit länger bestehenden Läsionen tritt diese BCC-Art gehäuft auf. Charakteristisch ist dabei ein schnelles und vergleichsweise aggressives Wachstum mit erhöhten Rezidiv- und Metastasierungsraten (*Crowson, 2006*).

Es sind infiltrierende Tumorzellnester erkennbar, von denen einige eine palisadenartige Morphologie, andere wiederum eine interzelluläre Brückenbildung bzw. eine zytoplasmatische Keratinisierung aufweisen (*Crowson, 2006; Johnson et al., 1994*).

Aufgrund ihrer pluripotenteren Natur wird angenommen, dass sich BCC-Zellen in aggressivere Plattenepithelkarzinom-ähnliche Zellen differenzieren.

Die überwiegende Mehrheit dieser Läsionen befindet sich im Kopf- und Halsbereich (*Leibovitch et al., 2005a*).

1.5.5 Sonstige Formen

Nach Klassifikation der WHO werden histopathologisch noch andere Formen unterschieden. Hierzu zählen das mikronoduläre, das fibroepitheliale (Pinkus-Tumor), das keratotische BCC sowie das BCC mit Adnexdifferenzierung (*Kossard et al., 2006*).

1.6 Rezidivtumore

Bei histologischen Subtypen wie dem sklerodermiformen BCC sind Rezidive nicht unwahrscheinlich. Durch die oft unzureichende Exzision können die Tumorreste meist über Jahre hinweg multilokulär wachsen und auch die tieferen Gewebsschichten infiltrieren (*Richmond und Davie, 1987*). Sofern einmal ein Lokalrezidiv vorlag, ist auch die Rückfallrate verglichen mit erstbehandelten Primärtumoren deutlich höher. Die klinische Diagnosestellung eines Lokalrezidivs wird durch die Narbenbildung nach Exzision sowie das Tumorwachstum entlang der Narbe zusätzlich erschwert (*Rowe et al., 1989; Silverman et al., 1991*).

Bøgelund et al. fanden hierbei heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für Rezidivtumore im Kopfbereich bei Patienten mit multiplen Tumoren signifikant höher lag, während die Lokalisation im lateralen bzw. dem zentralen Bereich des Gesichts keinen Unterschied zeigte. Auch im Vergleich zwischen chirurgischer Therapie durch Exzision und Strahlentherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied (*Bøgelund et al., 2007*).

1.7 Diagnostik

Zunächst sollte wie bei jeder anderen Erkrankung eine Anamnese erfolgen. Gerade leicht blutende Hautläsionen sollten schon einmal als suspekt eingestuft werden. Die körperliche Untersuchung und Inspektion der Haut ist jedoch in der Regel der wichtigste Schritt bei der Diagnosestellung. Klinische Besonderheiten wären u.a. Perlmutterglanz, Teleangiektasien, erhabene Läsionsränder, zentrale Erosionen bzw. Ulzerationen sowie weißliche Atrophien. Neben der körperlichen Untersuchung des Patienten können weitere Verfahren zur Diagnostik sinnvoll und hilfreich sein. Während die Auflichtmikroskopie relativ kostengünstig und unkompliziert ist, gibt es auch teurere und aufwändigere Untersuchungen wie die optische Kohärenztomographie oder die Laserscanmikroskopie. In einer prospektiven Studie mit mehr als 3.500 BCC betrug die Sensitivität und Spezifität bei der Auflichtmikroskopie 93,3% bzw. 91,8% (*Ahnlide et al., 2016*). Gerade bei der Früherkennung kleinerer BCC sowie der Unterscheidung zwischen aggressiven und nicht aggressiven Subtypen scheint die Dermatoskopie ein gutes Hilfsmittel zu sein (*Ishizaki et al., 2016; Kim et al., 2015*).

Bei der optischen Kohärenztomographie bilden sich gut abgrenzbare superepidermale ründlich-ovale Läsionen mit dunklem Randsaum ab, welche sich deutlich signalärmer als die angrenzende Umgebung zeigen. Zudem finden sich in direkter Nähe signalarme längliche Strukturen, welche Teleangiektasien darstellen (*von Braunmühl, 2015*). Während sich die Sensitivität nicht signifikant erhöhte, zeigte sich ein Anstieg der Spezifität im Vergleich zur körperlichen Untersuchung und der Auflichtmikroskopie (75% vs 29%) (*Ulrich et al., 2015*).

Im Vergleich dazu zeigen sich bei der konfokalen Laserscanmikroskopie kegelförmige Epithelzellverbände mit palisadenartiger Konstellation in der Peripherie sowie dunklem Randsaum. Es ist eine weitere nicht-invasive Methode BCC zu diagnostizieren. Die Sensitivität ist hierbei vergleichbar mit der von Biopsien, jedoch ist die Spezifität deutlich geringer (*Kadouch et al., 2017*).

1.8 Therapie

1.8.1 Operative Therapie

Bei den nicht melanozytären Hauttumoren ist die operative Entfernung die effektivste Therapiemethode und sollte deshalb die erste Wahl darstellen. Das Ziel hierbei ist die histologisch vollständige Exzision im Sinne einer R0-Resektion sowie das Erreichen eines funktionellen und ästhetischen Ergebnisses (*Telfer et al., 2008*).

Bei der operativen Entfernung von Tumoren mit einem über die klinischen Tumorgrenzen hinausreichenden Sicherheitsabstand bleiben gerade bei subklinisch wachsenden BCC tumoröse Zellreste zurück, sodass eine R0-Resektion bzw. Exzision im Gesunden vorgetäuscht werden kann. Breuninger und Dietz fanden hierbei heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für den Verbleib von Tumorresten bei einem Resektionsabstand von 2mm etwa 30% beträgt, wohingegen die Wahrscheinlichkeit bei einem Sicherheitsabstand von 5mm nur bei etwa 5% liegt (*Breuninger und Dietz, 1991*).

1.8.1.1 Mikrographisch kontrollierte Chirurgie

Wie bereits vorher erwähnt wurde, ist die histologisch vollständige Exzision einschließlich der subklinischen Umgebung das therapeutische Ziel bei der Behandlung von BCC. Die subklinische Ausbreitung des Tumors kann jedoch oft nur unzureichend eingeschätzt

werden, sodass das Risiko eines zu groß bzw. zu klein gewählten Sicherheitsabstandes erhöht ist (Löser et al., 2010). Gerade bei Tumoren im Bereich des Gesichts, Hochrisiko-BCC sowie Rezidiven ist die mikrographisch kontrollierte Chirurgie zur Gewebserhaltung und -schonung laut den aktuellen Leitlinien das Mittel der Wahl (Lang et al., 2019; Mosterd et al., 2008; Smeets et al., 2004).

Bei der mikrographisch kontrollierten Chirurgie (MKC) wird das Exzidat nach der sparsamen operativen Entfernung und zweifelsfreien Markierungen histopathologisch aufgearbeitet und gründlich untersucht. Topographische Markierungen auf den Exzidaten sind hierbei von entscheidender Bedeutung, um später eine genaue Zuordnung der subklinischen Ausläufer und somit gezielte Nachexzisionen zu ermöglichen (Löser et al., 2010).

Die einzelnen Methoden der mikrographisch kontrollierten Chirurgie, welche in den folgenden Kapiteln erläutert werden, grenzen sich dabei hinsichtlich der intraoperativen und der histopathologischen Schnitttechnik voneinander ab (Breuninger et al., 2007; Garbe et al., 1997). Bei der histopathologischen Untersuchung gibt es Schnitttechniken, die eine vollständige oder auch nur punktuelle Resektionsranddarstellung ermöglichen. Im Falle der zweiten Möglichkeit können jedoch diagnostische Lücken auftreten, die eine R0-Resektion vortäuschen können. Deswegen sollte gerade in Fällen von Rezidiven sowie deutlich subklinisch wachsenden BCC eher zu lückenlosen Verfahren gegriffen werden (Thissen et al., 1999).

Bei den Eingriffen handelt es sich um zwei- bzw. mehrzeitige Operationen, bei welchen der endgültige Defektverschluss meist erst nach vollständiger Entfernung des Tumors erfolgt (Löser et al., 2010).

1.8.1.1.1 Vertikale Methode (Brotlaibtechnik)

Die in unserer Klinik zum Zeitpunkt der Untersuchung vorwiegend verwendete histologische Schnitttrandkontrolle ist die vertikale Methode bzw. Brotlaibtechnik. Bei der vertikalen Methode wird das Exzidat noch direkt im Operationssaal farblich zweifelsfrei topographisch markiert („12Uhr“ blaue Markierung, „12-6Uhr“ gelbe Markierung, bei Nachresektaten zusätzlich an der basalen Seite eine schwarze Markierung) und auch als Skizze auf dem histologischen Anforderungsschein vermerkt. Im nächsten Schritt wird das entnommene Präparat mit 4%iger Formaldehydlösung fixiert. Dieses wird komplett vertikal

in 3mm dünne Scheiben aufgeschnitten und erinnert dadurch an das Aufschneiden eines Brotlaibes (sog. „Brotlaibtechnik“). Exzidate mit einer Größe über 4cm werden vorher längs halbiert und die Hälften einzeln in vertikale Scheiben geschnitten.

Jede entstandene Scheibe entspricht hierbei einem Segment, welches auch entsprechend gekennzeichnet wird (A, B, C,...). Diese werden über Nacht im Entwässerungsautomaten entwässert, anschließend in Paraffin gegossen und bei etwa -10 Grad Celsius eingefroren. Im Anschluss werden die Scheiben im Paraffin-Block mit einem Abstand von 10-50µm in 4µm dünne Scheiben geschnitten.

Die so entstandenen Segmente ergeben eine perlschnurartige Darstellung der Resektionsränder. Durch die Farbmarkierung kann der Resektionsrand und die exakte Entfernung des letzten Tumorzellkomplexes dokumentiert werden, sodass eine gute Beurteilbarkeit der Tumorarchitektur möglich ist. Hierbei ist der Untersuchungshergang auch nach Jahren eindeutig nachvollziehbar, da keine zerrissenen oder verdrehten Randdarstellungen entstehen, die eine genaue Randbewertung erschweren können.

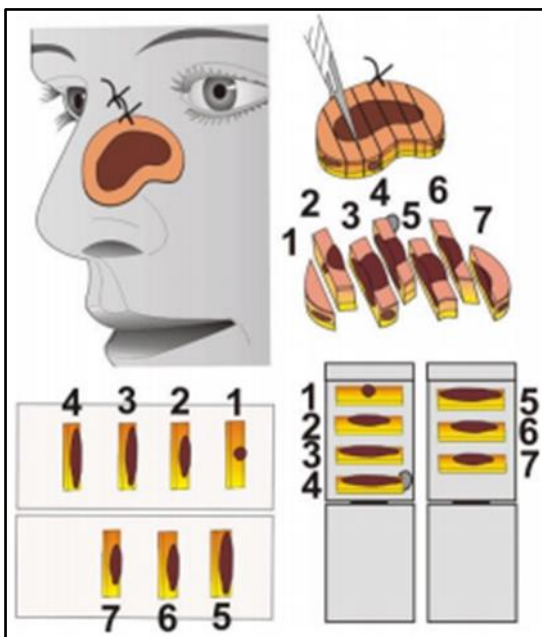


Abbildung 6: Brotlaibtechnik (Löser et al., 2010)

Jedoch kann diese Technik bei Schnittstufen >1mm und auch größeren Exzidaten diagnostische Lücken aufweisen, sodass in manchen Fällen eine R0-Resektion vorgetäuscht werden kann. Das Problem der nicht-lückenlosen Randdarstellung kann minimiert werden, indem man wie oben beschrieben dünne Scheiben abschneidet und Stufenschnitte von den

Segmenten anfertigt, in denen der Tumor nahe an die Resektionsränder heranreicht (*Cerroni et al., 2016; Liersch et al., 2017*). So kann eine hohe Sensivität erlangt werden.

Bei Nachresektionen erfolgt zudem immer eine vollständige Aufarbeitung des Schnittrandes, indem das Gewebe vollständig vom Rand hin zur Mitte in Scheiben geschnitten und begutachtet wird.

1.8.1.1.2 Mohs mikrographische Chirurgie

Mohs mikrographische Chirurgie wurde in den 1940er Jahren von Frederic E. Mohs eingeführt und gilt in den USA als Goldstandard (*Mohs, 1983*). Hierbei wird das BCC zunächst in Lokalanästhesie oberflächlich kürettiert, sodass die Tumorränder besser erkennbar sind. Im Anschluss erfolgt die chirurgische Entfernung im 45-Grad-Winkel mittels Skalpell, sodass ein kegelförmiges Exzidat entsteht. Das Exzidat wird danach kryofixiert und horizontal aufgeschnitten, sodass die Schnittränder in zweidimensionaler Ebene komplett dargestellt werden können. Noch während der Operation kann nach Färbung der Schnitte durch einen Färbeautomaten eine Beurteilung der Exzidaträndern durch den Operateur erfolgen, um gegebenenfalls direkt nachresezieren zu können (*Benedetto und Poblete-Lopez, 2011; Löser et al., 2010; Mansouri et al., 2017; Mohs, 1983*).

1.8.1.1.3 Horizontale Methode (Münchener Methode)

Bei der horizontalen Methode wird eine senkrechte Schnittführung angewandt, sodass zylinder- statt kegelförmige Exzidate entstehen. Diese Tumorexzidate werden ebenfalls kryofixiert und dann horizontal aufgeschnitten. Die Anfertigung der Stufenschnitte erfolgt nach Verwerfen einiger Zwischenstufen.

Im Vergleich zu Mohs Chirurgie kann durch diese Stufenschnitttechnik eine genaue Beurteilung der dreidimensionalen tumorösen Ausbreitung erfolgen (*Kopke und Konz, 1995; Löser et al., 2010; Miola et al., 2020*).

1.8.1.1.4 3D-Histologie

Es existieren auch weitere Techniken zur histopathologischen Untersuchung, welche unter dem Begriff „3D-Histologie“ subsummiert werden. Dazu gehören u.a. Verfahren wie die Randstreifen-Methode (Tübinger Torte), die Muffin- und die La-Galette-Technik.

Bei all diesen Verfahren wird eine senkrechte Schnittführung angewandt, sodass der Defektverschluss am Ende erleichtert wird (*Löser et al., 2010*).

Größere Exzidate können mithilfe der Randstreifen-Methode untersucht werden. Dabei werden die Exzidatränder sowie die Basis dünn abpräpariert und in eine Histologiekassette eingepasst. Bei kleineren Tumorresektaten kann die Muffintechnik angewendet werden. Dazu werden die Tumorränder und die Basis durch Einschnitte in eine Ebene gebracht, sodass im nächsten Schritt die Untersuchung erfolgen kann. Die La-Galette-Technik beschreibt die minimale Tumorresektion mit nachträglicher Entfernung der Ränder sowie der Unterseite in situ (*Breuninger und Adam, 2013; Löser et al., 2010*).

1.8.2 Nicht-operative Therapie

Neben den operativen Therapien gibt es auch andere Möglichkeiten, um BCC und deren Vorstufen zu behandeln.

Die Kontakt-Kryotherapie ist hierbei eine Behandlungsmöglichkeit von oberflächlichen BCC, bei welcher der Tumor meist mithilfe von etwa -196 Grad kaltem flüssigen Stickstoff per Kontaktverfahren oder Sprühtechnik in zwei Zyklen vereist wird. Bei diesem „blinden“ und recht schmerzhaften Verfahren werden Tumorzellen jedoch auch normale Zellen destruiert.

Eine Schnittrandkontrolle ist hierbei natürlicherweise nicht gegeben, sodass immer eine größere Rezidivwahrscheinlichkeit besteht (*Zouboulis, 2015*).

Dagegen wird die Strahlentherapie, auch Radiotherapie genannt, zur Behandlung von primären BCC, Rezidiven nach chirurgischer Therapie, als adjuvante Therapie bei Hochrisiko- oder metastasierten BCC sowie bei älteren, multimorbiden Patienten angewandt (*Finizio et al., 2002*). Bei nodulären BCC ist das Rezidivrisiko im Vergleich zu sklerodermiformen BCC jedoch deutlich niedriger (*Zagrodnik et al., 2003*).

Zur Anwendung kommen die oberflächliche Bestrahlung (für Läsionen bis zu 6mm Tiefe geeignet), die Elektronenstrahl-Therapie (erreicht tiefere Schichten) und die Brachytherapie (bei Läsionen auf unebenen Hautflächen) (*Telfer et al., 2008*).

Ablative Laserverfahren erfolgen mit dem CO₂- oder Er:YAG-Laser und führen zu einer Vaporisation und damit Zerstörung des Tumors. In Kombination mit einer Kürettage kann eine CO₂-Laserablation in Ausnahmefällen bei der Behandlung von multiplen

oberflächlichen Niedrigrisiko-BCC sehr hilfreich sein. Der Nd:YAG- und der Farbstofflaser gehören zu den nicht-ablativen Verfahren, die zu einer selektiven Zerstörung bzw. Thrombose der tumorösen Blutgefäße führen. Das umliegende Gewebe wird dabei geschont, sodass hier häufig bessere kosmetische Ergebnisse erzielt werden können (*Salavastru et al., 2018*).

1.8.2.1 Topische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) ist ein alternativer Ansatz zur Behandlung von oberflächlichen BCC oder auch Feldkanzerisierungen, bei der Photosensibilisatoren wie z.B. 5-Aminolävulinsäure (ALA) topisch aufgetragen werden. Mithilfe einer Rotlichtbeleuchtung (Wellenlänge 570-670nm) kommt es dann folglich zu zytotoxischen Reaktionen und somit zur Zerstörung der malignen Zellen (*Alter et al., 2015*).

Topisches Imiquimod wirkt als Immunmodulator, indem es den Toll-like-Rezeptor 7 aktiviert und letztendlich durch Proliferation von B-Lymphozyten eine Zytokinproduktion bewirkt. Beim klassischen Behandlungsschema wird 5%iges Imiquimod fünfmal wöchentlich für insgesamt 6 Wochen bei superfiziellen und für 12 Wochen bei nodulären BCC angewendet (*Alter et al., 2015; Telfer et al., 2008*).

Erwähnenswert ist zudem die Therapie mit topischem 5-Fluorouracil (5-FU). Dieses ist ein Pyrimidinanalogon und hemmt die DNA- sowie die RNA-Synthese bei gleichzeitiger Heraufregulierung der p53-Expression, sodass Zellen mit hohen Proliferationsraten ein besonders gutes Ziel dieser Therapie sind (*Alter et al., 2015; Collins et al., 2019*).

1.8.2.2 Systemische Therapie

Metastasierte oder lokal fortgeschrittene Befunde können mithilfe einer systemischen medikamentösen Therapie behandelt werden. Hierbei haben sich Hedgehog-Inhibitoren wie Vismodegib und Sonidegib als wichtige Behandlungsoption herausgestellt (*Alter et al., 2015*). Bei der Mehrheit der Patienten mit sporadischen BCC wurden Veränderungen im PTCH1-Gen auf Chromosom 9q festgestellt. Dieses Gen ist ein Teil des Hedgehog-Signaltransduktionsweges und führt durch eine Heraufregulierung des Gens und der darausfolgenden erhöhten Signalübertragung zu über 85% aller BCC-Entstehungen (*Hahn et al., 1996; Lacour, 2002; Scales und de Sauvage, 2009*).

1.8.3 Operationstechniken für Defektverschluss

Nach der kompletten operativen Entfernung des Tumors erfolgt die Planung des Wundverschlusses. Dabei werden verschiedene Techniken unterschieden, die je nach Größe und Lokalisation der Läsionen, Hautfarbe, -beschaffenheit sowie lokaler Behaarung gewählt werden (*Ibrahim et al., 2014*). Diese Techniken können in Lappenplastiken und Transplantationen eingeteilt werden. Bei der Schnittführung sollte auf die ästhetischen und funktionellen Einheiten des Gesichts geachtet werden, um diese nicht durch Narbenbildung zu unterbrechen. So kann am Ende ein möglichst ansprechendes Ergebnis erreicht werden (*Scheithauer und Rettinger, 2005*). Nur in seltenen Fällen sollte auf die sekundäre Wundheilung zurückgegriffen werden.

Bei der Dehnungsplastik werden die gegenüberliegenden Wundränder weitreichend mobilisiert und nach Anlage von Hautspindeln aneinander genäht (Siehe 1 in Abbildung 7) (*Ibrahim et al., 2014*).

Im Bereich der Nasenflügel, Ohren sowie des Halses wird häufig die Transpositionsplastik verwendet. Dabei wird ein Hautlappen aus einem angrenzenden Areal über eine Gewebsbrücke auf den Defekt geschwenkt (Siehe 2 in Abbildung 7) (*Petres und Rompel, 2007*).

Die Verschiebelappenplastik nach Burow ist ebenfalls eine recht unkomplizierte Möglichkeit, einen Wundverschluss durchzuführen. Dieser erfolgt durch eine geradlinige Verschiebung des umliegenden Gewebes unter Entfernung sog. Burow-Ausgleichsdreiecke. Dabei können die Schnitte je nach Bedarf verlängert werden, um einen spannungsfreien Verschluss zu ermöglichen (Siehe 3 in Abbildung 7) (*Johnson et al., 2000; Petres und Rompel, 2007*).

Um Ausgleichsdreiecke und damit umliegendes Gewebe einzusparen, kann auch auf die Verschiebe-Rotationslappenplastik, auch „Rotationsplastik mit rückläufigem Ausgleichsschnitt“ genannt, zurückgegriffen werden. Hierbei wird durch einen bogenartigen Schnitt ein Defektverschluss erreicht (Siehe 4 in Abbildung 7) (*Petres und Rompel, 2007*).

Die H-Plastik wird besonders häufig bei kleineren Defekten z.B. im Stirnbereich angewendet, um einen spannungsarmen Wundverschluss zu ermöglichen. Bei dieser Methode werden zwei gegenüberliegende U-Lappen mobilisiert und miteinander vernäht.

Dabei ist jedoch erforderlich, dass auf beiden Seiten des Defektes Haut für eine Rekonstruktion verfügbar ist, sodass jeder Hautlappen eine Hälfte der Wunde bedeckt (Siehe 5 in Abbildung 7) (Ibrahimi et al., 2010; Petres und Rompel, 2007).

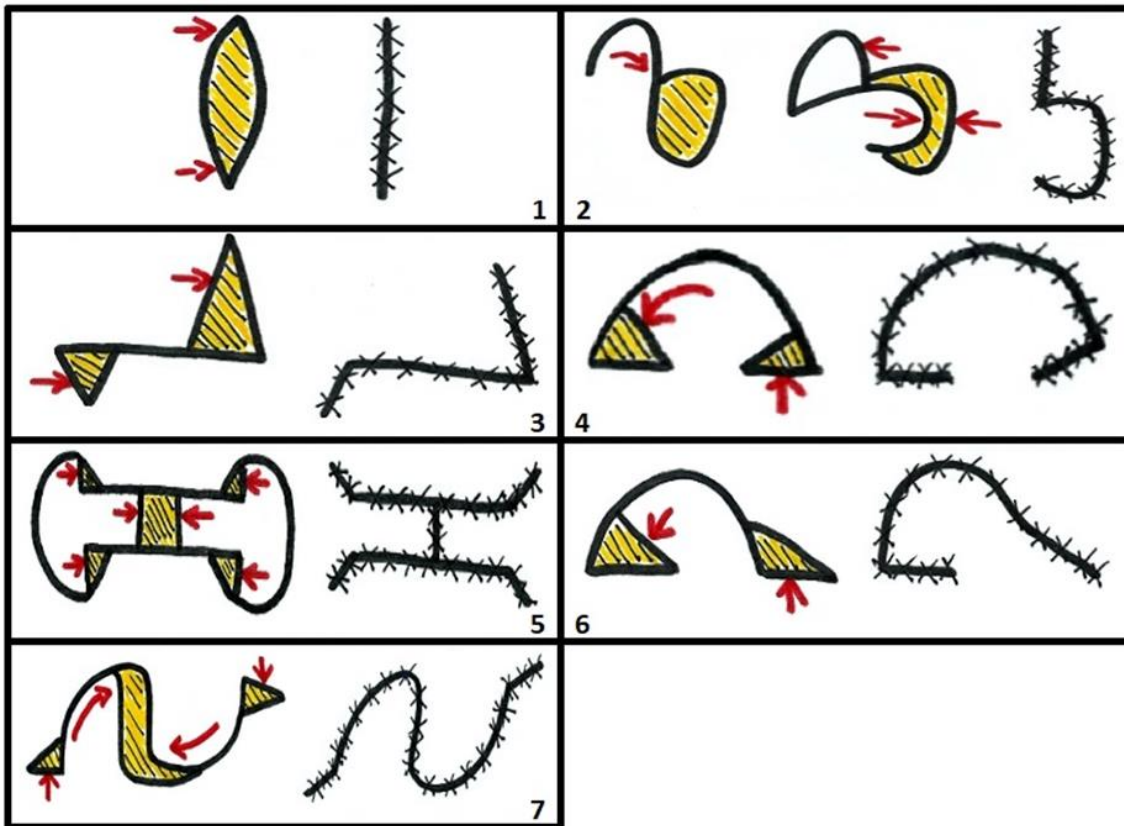


Abbildung 7: Defektverschlussstechniken (Eigenanfertigung nach Petres und Rompel, 2007)
 1 Dehnungsplastik, 2 Transpositionsplastik, 3 Verschiebelappenplastik nach Burrow, 4 Verschiebe-Rotationslappenplastik, 5 H-Lappenplastik, 6 Rotationslappenplastik nach Imre, 7 Doppel-Rotationslappenplastik

Bei der Rotationslappenplastik wird neben einer Drehung des Hautlappens eine geradlinige Verschiebung des umliegenden Gewebes unter Entfernung eines Ausgleichsdreiecks durchgeführt, um auch hier die Spannung zu verringern (Goldman, 2005). Diese Technik wird insbesondere bei größeren Defekten angewendet, wenn die Verschiebelappenplastik nicht ausreichend ist (Siehe 6 in Abbildung 7) (Petres und Rompel, 2007).

Die Doppel-Rotationslappenplastik basiert auf dem gleichen Prinzip wie die Rotationslappenplastik: auch hier erfolgt neben einer Drehung des Hautlappens eine geradlinige Verschiebung des umliegenden Gewebes unter Entfernung eines Burrow-Dreiecks. Jedoch werden hier zwei entgegengesetzt verlaufende Hautlappen mithilfe der Technik präpariert und zueinander gedreht, sodass ein S-förmiger Wundverschluss entsteht (Siehe 7 in Abbildung 7) (Petres und Rompel, 2007).

Bei der Spalthauttransplantation wird aus einer Entnahmestelle wie dem ventralen bzw. dorsalen Oberschenkel oder dem Hinterkopf die Epidermis mit Teilen des Korioms entnommen, um größere oder problematische Wunddefekte decken zu können. Gewebsstrukturen wie Talg- und Schweißdrüsen- sowie Haare fehlen hierbei.



Abbildung 8: Spalthauttransplantation (Altmeyer, 2020)

Bei diesem Vorgang wird ein sog. Dermatom verwendet, sodass eine homogen dicke Spalthaut entsteht, die dann durch Einzelknopfnähte auf dem Wundgrund fixiert werden kann. Die Wundheilung der Entnahmestelle erfolgt hierbei sekundär mit oft nur geringer Narbenbildung. Eine Verwendung dieser Technik im Gesicht sollte aufgrund der Pigmentierungsunterschiede zwischen Empfängerregion und Transplantat vermieden werden (*Petres und Rompel, 2007*). Auch die mögliche Schrumpfung der Spalthaut, welche etwa 25% der gesamten Oberfläche beträgt, kann zu einem unästhetischen Ergebnis führen (*Davis und Kitlowski, 1931*).

Im Gegensatz zur Spalthaut schließt ein Vollhauttransplantat das gesamte Korium mitsamt der Talg- und Schweißdrüsen sowie der Haare ein. Diese Technik wird bei mittelgroßen oder problematischen Hautdefekten angewendet, wenn eine Deckung mithilfe einer Lappenplastik nicht möglich ist. Hierbei wird das Transplantat oft aus dem supra- bzw. infraclavikulären sowie dem präaurikulären Bereich entnommen, da die Haut dort vergleichsweise elastisch ist und ein Wundverschluss somit erleichtert wird (*Gurunluoglu et al., 2003*). Der Wundgrund sollte ausreichend durchblutet sein, sodass das Transplantat nach Abpräparation des verbliebenen subcutanen Fettgewebes und Nahtfixierung optimal anwachsen kann. Die Entnahmestelle wird dabei durch eine Naht primär verschlossen.

Die bevorzugten Anwendungsorte sind z.B. die Schläfen und die Nase, jedoch sollte auch hier auf eine ähnliche Pigmentierung zwischen Empfängerregion und Transplantat geachtet werden, um ein gutes kosmetisches Ergebnis zu erreichen (*Petres und Rompel, 2007*).

2 Ziele dieser Arbeit

In den letzten Jahrzehnten konnte eine zunehmende Inzidenz von BCC festgestellt werden (*Berking et al., 2014*). Dadurch wird unser Gesundheitssystem zunehmend vor neue Probleme gestellt. Gerade im Bereich des Kopfes sind operative BCC-Entfernungen mithilfe der mikrographisch kontrollierten Chirurgie aufgrund der meist anfallenden Nachexzisionen mit einem enormen Aufwand und hohen Kosten verbunden. Des Weiteren sind die damit einhergehenden Prozeduren für die betroffenen Patienten psychisch ebenfalls sehr belastend.

In der hier vorliegenden prospektiven Arbeit sollen verschiedene Faktoren analysiert und hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz ausgewertet werden, welche die Anzahl der Nachexzisionen bei BCC des Kopfes bis zum R0-Status beeinflussen können. Die zu nennenden Faktoren sind hierbei: Lokalisation, BCC in der Vorgeschichte, Vorliegen eines Lokalrezidivs, Alter, Geschlecht, Hauttyp nach Fitzpatrick, Medikation mit Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmern, gute optische Abgrenzbarkeit und das Vorliegen eines metatypischen BCC.

Folglich ergeben sich daraus diese Fragen:

1. Hat die Lokalisation einen Einfluss auf die Anzahl der Nachexzisionen?
2. Unterscheidet sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, die bereits BCC im Bereich des Kopfes hatten, von Patienten ohne diese Historie?
3. Unterscheidet sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, die einen Rezidivtumor haben, von Patienten mit Ersttumor?
4. Hat das Alter einen Einfluss auf die Anzahl der Nachexzisionen?
5. Hat das Geschlecht einen Einfluss auf die Anzahl der Nachexzisionen?
6. Hat der Hauttyp nach Fitzpatrick einen Einfluss auf die Anzahl der Nachexzisionen?
7. Unterscheidet sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, die einen optisch gut abgrenzbaren Tumor haben, von Patienten mit einem optisch schlecht abgrenzbaren Tumor?

8. Unterscheidet sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, die oral mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) bzw Antikoagulanzen (OAK) behandelt werden, von Patienten ohne diese Medikation?
9. Unterscheidet sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, bei denen ein metatypisches BCC festgestellt wurde, von Patienten mit einem anderen histologischen Subtyp?
10. Welche Operationstechniken wurden am häufigsten zum Defektverschluss verwendet?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der Fragen erfolgte eine prospektive Analyse von insgesamt 100 volljährigen Patienten mit BCC im Kopfbereich, welche im Zeitraum vom 23.07.2019 bis zum 11.11.2019 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Lübeck (UKSH) stationär aufgenommen und mittels mikrographisch kontrollierter Chirurgie operiert wurden.

In die Auswertung wurden allerdings nur Daten von 95 Patienten eingebracht. Bei vier Patienten musste nach der Erstexzision histopathologisch eine andere Diagnose gestellt werden. Dabei handelte es sich durchgängig um Plattenepithelkarzinome. Bei einem weiteren Patienten wurde die Weiterbehandlung nach mehreren Exzisionen aufgrund der Lokalisation und des komplizierten Verlaufes in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Lübeck (UKSH) fortgeführt.

3.2 Datenerfassung

Am Tag der stationären Aufnahme erfolgte ein ausführliches Gespräch sowie eine Aufklärung der Patienten. Zur Erfassung der relevanten Patientendaten wurde ein Datenerhebungsbogen (siehe Anhang) erstellt und mithilfe der betroffenen Patienten bearbeitet. Weitere Patientendaten wurden dem Agfa-Orbis-System und den darin enthaltenen Histopathologie- und Operationsberichten der Patienten entnommen. Die daraus entstandenen Informationen wurden anschließend im Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Version 1908, Microsoft Inc., U.S.A.) gesammelt.

Bei der hier vorliegenden Studie erfolgte außerdem eine Prüfung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen: 19-228, siehe Anhang) und die Erteilung eines positiven Votums. Dabei wurden die Daten der Patienten gemäß den Vorgaben der Ethikkommission komplett anonymisiert und pseudonymisiert.

Nachstehend sind die erfassten Daten aufgeführt:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Hauttyp nach Fitzpatrick

- Medikation mit oralen Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmern
- Vorliegen eines Lokalrezidivs
- Gute optische Abgrenzbarkeit des Tumors
- BCC des Kopfes in der Vorgeschichte
- Lokalisation des BCC
- Diagnose „BCC“ nach histopathologischer Untersuchung
- Vorliegen eines metatypischen BCC
- Anzahl der Nachexzisionen bis zum R0-Status
- Art des Defektverschlusses

1. Alter in Jahren

In diese Studie wurden nur volljährige Patienten eingeschlossen. Dieses bedeutet im Umkehrschluss, dass keine minderjährigen Patienten unter 18 Jahren berücksichtigt wurden.

2. Geschlecht

Die Geschlechtereinteilung erfolgte lediglich in „weiblich“ und „männlich“. Eine weitere Unterscheidung wurde nicht vorgenommen.

3. Hauttyp nach Fitzpatrick

Thomas B. Fitzpatrick entwickelte 1975 ein Klassifikationsschema für die menschliche Hautfarbe, um die Reaktion der verschiedenen Hauttypen auf UV-Strahlung abzuschätzen. Die Einteilung erfolgt dabei in sechs Kategorien (*Gupta und Sharma, 2019*):

- Hauttyp 1: sehr helle Hautfarbe
- Hauttyp 2: helle Hautfarbe
- Hauttyp 3: mittelhelle, beige Hautfarbe
- Hauttyp 4: olivfarbene bis hellbraune Hautfarbe auch im ungebräunten Zustand
- Hauttyp 5: mittel- bis dunkelbraune Hautfarbe auch im ungebräunten Zustand
- Hauttyp 6: dunkelbraune bis schwarze Hautfarbe auch im ungebräunten Zustand

Die Hauttypen 1 und 2, welche eine besondere Anfälligkeit gegenüber der schädlichen UV-Strahlung besitzen, sind in unseren Breitengraden am häufigsten vertreten, während Hauttyp 3 schon deutlich seltener ist (*Gloster und Brodland, 1996*). Die Hauttypen 4-6

kamen in diesem Patientenkollektiv nicht vor und wurden deshalb bei der weiteren Auswertung nicht aufgeführt.

4. Medikation mit Antikoagulanzen (OAK)/Thrombozytenaggregationshemmern (TAH)

Die Einteilung der Medikation mit oralen Antikoagulanzen (OAK) sowie Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) erfolgte in sechs Gruppen: keine Medikation, Vitamin K-Antagonisten, Acetylsalicylsäure (ASS), direkte orale Antikoagulantien (DOAK), ADP-Rezeptor-Antagonisten sowie Kombinationstherapie. Zu den Vitamin K-Antagonisten gehören Phenprocoumon und Warfarin. Als direkte orale Antikoagulanzen gelten hingegen Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban sowie Dabigatran. Unter ADP-Rezeptor-Antagonisten fallen hingegen Wirkstoffe wie Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor.

Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte zur späteren Signifikanzberechnung eine dichotome Umwandlung der Variablen in „Einnahme dieser Medikation“ und „keine Einnahme dieser Medikation“.

5. Vorliegen eines Lokalrezidivs

Wie oben bereits erwähnt sind Lokalrezidive gerade bei aggressiv wachsenden histologischen Subtypen durch die oft unzureichende Exzision nicht unwahrscheinlich. Die Tumorreste können dadurch meist über Jahre hinweg wachsen und auch die tieferen Gewebsschichten infiltrieren (*Richmond und Davie, 1987*). Auch die klinische Diagnosestellung wird durch die Narbenbildung nach Exzision erschwert und verzögert (*Silverman et al., 1991*).

Da die Patienten oft nur vage Aussagen zu der Anzahl der aufgetretenen Lokalrezidive machen konnten und die Daten auch nur selten komplett vorlagen, erfolgte auch in diesem Fall die dichotome Einteilung in „Lokalrezidiv“ und „kein Lokalrezidiv“.

6. Gute optische Abgrenzbarkeit des Tumors

Die Einteilung in „optisch gut abgrenzbare BCC“ und „schlecht optisch abgrenzbare BCC“ erfolgte durch Dermatochirurgen, die mehr als drei Jahre chirurgische Erfahrung und über 1000 Eingriffe hinter sich gebracht haben (*Kulichová et al., 2013*).

7. BCC des Kopfes in der Vorgeschichte

Das Auftreten von BCC in der Vorgeschichte des Patienten spielt eine bedeutsame Rolle bei der Risikostratifizierung für die Entwicklung weiterer BCC.

Da man auch hier die genaue Anzahl der BCC in der Vorgeschichte nicht immer vollständig nachvollziehen konnte, erfolgte die Einteilung in „BCC in der Vorgeschichte“ und „kein BCC in der Vorgeschichte“.

8. Lokalisation des BCC

Für die genaue Angabe der Lokalisation wurde eine Kopfskizze angefertigt, die in sechs Bereiche eingeteilt wurde (siehe Abbildung 9).

Hierbei wurden Stirn/Schläfe, Nase, perioraler Bereich, Ohren, Wangen und Kapillitium voneinander unterschieden. Zur Einteilung Stirn/Schläfe gehören zusätzlich Augenbrauen sowie die Oberlider (Lokalisation 1). Zum Bereich der Nase wird außerdem der Nasen-Augen-Winkel dazugezählt (Lokalisation 2). Periorale BCC beinhalten u.a. die Läsionen am Mund und reichen vom Kinn bis zum Nasenansatz (Lokalisation 3). Prä- und retroaurikuläre Lokalisationen gehören zum Bereich des Ohres (Lokalisation 4). Zum Wangenbereich werden die Unterlider und Kieferkanten zugeordnet (Lokalisation 5). Das Kapillitium erstreckt sich bis zum Nackenansatz (Lokalisation 6).

Die Angabe der Lokalisationen erfolgte mithilfe der vorliegenden Kopfskizze im jeweiligen Operationsbericht des Patienten. Wenn ein BCC zwischen zwei Bereichen lag, wurde die Lokalisation mit dem ausgeprägteren Tumoranteil gewählt.

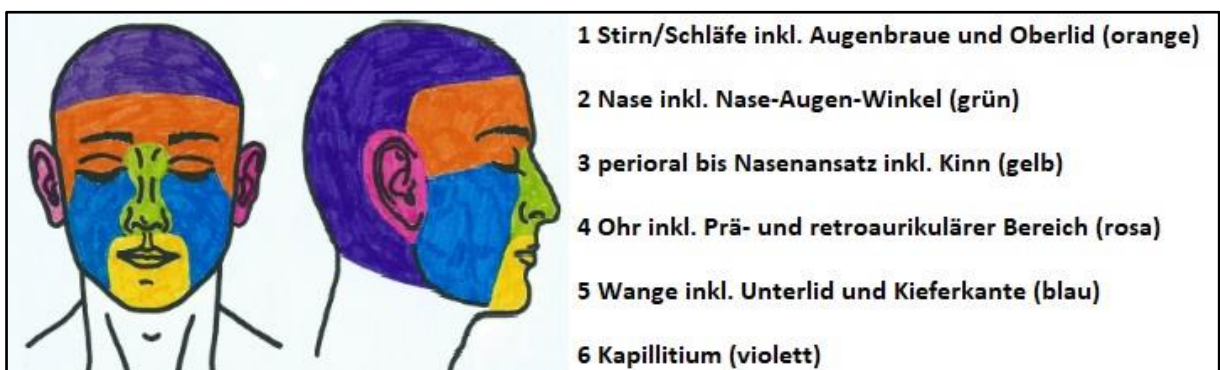


Abbildung 9: Lokalisationsaufteilung

9. Diagnose „BCC“ nach histopathologischer Untersuchung

Als Basis für die Diagnosestellung „BCC“ dienten ausschließlich die MKC-Befunde. Im Rahmen von Probenbiopsien wird das BCC meist nur unvollständig entfernt. Da aber mehr

als ein Viertel der BCC aus mehreren histologischen Subtypen bestehen, ist lediglich die vollständige lückenlose Aufarbeitung im Rahmen der mikrographisch kontrollierten Chirurgie maßgebend (*Wolberink et al., 2013*).

Eine nähere Klassifizierung wurde nicht vorgenommen, lediglich metatypische BCC wurden erfasst.

Bei vier Patienten musste nach der Erstexzision histopathologisch eine andere Diagnose gestellt werden. Dabei handelte es sich durchgängig um Plattenepithelkarzinome.

10. Vorliegen eines metatypischen BCC

Aufgrund des aggressiveren subklinischen Wachstumsverhaltens mit häufigerer Metastasierung wurde eine Unterscheidung zwischen metatypischen und nicht-metatypischen BCC vorgenommen (*Bianchi et al., 2003; Bowman et al., 2003; Leibovitch et al., 2005a*).

11. Anzahl der Nachexzisionen bis zum R0-Status

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anzahl der Nachexzisionen bis zum R0-Status dokumentiert. Hierbei wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen sämtliche Eingriffe mithilfe der MKC-Technik erfolgten.

Bei einem Patienten wurde die Weiterbehandlung nach mehreren Exzisionen aufgrund der Lokalisation und des komplizierten Verlaufes in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Lübeck (UKSH) fortgeführt. Der weitere Therapieverlauf war hierbei nicht mehr nachvollziehbar, sodass ein Ausschluss erfolgte.

12. Art des Defektverschlusses

Der Defektverschluss erfolgt bei der mikrographisch kontrollierten Chirurgie erst nach R0-Resektion. Bei der Art des Defektverschlusses wurde zwischen Lappenplastiken, Transplantaten sowie sekundärer Wundheilung unterschieden.

3.3 Statistik und Auswertung

Nach numerischer Kodierung der Parameter im Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfolgte die Auswertung mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 26.0, SPSS Inc., U.S.A.). Hierbei wurde eine biometrische Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck in Anspruch genommen.

Für die deskriptive Statistik wurden die kategorialen Variablen mit absoluten Zahlen und Prozent dargestellt. Bei kontinuierlichen Variablen wurde dagegen der Mittelwert, der Median, das Minimum und das Maximum sowie die Standardabweichung angegeben. Zur graphischen Veranschaulichung dienten hierbei Tabellen und Balkendiagramme.

Zunächst wurden die abhängige Variable durch die Erstellung von einem Q-Q-Plot visuell und durch den Shapiro-Wilk-Test analytisch auf Normalverteilung hin überprüft. Diese lag hierbei aber nicht vor, sodass für die Abhängigkeitsuntersuchungen zwischen der abhängigen und den unabhängigen Variablen auf nicht-parametrische Tests zurückgegriffen wurde. Dabei wurde für den Vergleich zweier unabhängiger kategorialer Variablen bei ähnlicher Verteilung und Streuung der Daten der Mann-Whitney-U-Test und bei sonstiger Verteilung der Mood's-Median-Test verwendet. Bei Mehrstichprobenvergleichen kategorialer Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Für den Vergleich von zwei mindestens ordinalskalierten Variablen kam jedoch der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient zur Anwendung.

Je mehr statistische Tests durchgeführt werden, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen eines p-Wertes unter 0,05. Damit erhöht sich das Risiko deutlich, ein fälschlicherweise signifikantes Ergebnis zu erhalten (Fehler 1. Art). Da die Bonferroni-Korrektur zu konservativ ist und die Gefahr besteht, dass ein signifikantes Ergebnis unerkannt bleibt, wurde auf die modifizierte Bonferroni-Holm-Korrektur zurückgegriffen. Hierbei wird das Gesamtrisiko für durch Zufallseinflüsse entstandene Signifikanzen und somit für den Fehler 1. Art gesenkt (*Eichstaedt et al., 2013*).

Im weiteren Verlauf wurde die Anzahl der Nachexzisionen dichotom in „keine Nachexzision“ und „mindestens eine Nachexzision“ umkodiert. Zur Signifikanztestung wurde dazu der Chi-Quadrat-Test (bei erwarteten Häufigkeiten >5) bzw. der Fisher's-Exact-Test (bei 2x2 Kreuztabellen) oder der Fisher-Freeman-Halton-Exact-Test (bei Kreuztabellen

größer als 2x2). Bei statistisch signifikanten Werten erfolgte dann noch die Berechnung der Effektstärke nach Cohen (*Cohen, 1992*) sowie der Odds Ratio.

Um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen den signifikanten unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable besteht und um eine Vorhersage der abhängigen Variable anhand der unabhängigen Variablen zu treffen, wurde die multiple Regressionsanalyse angewendet. Die Effektstärke wurde hierbei erneut nach Cohen berechnet (*Cohen, 1992*). Hierbei wurden für die graphische Veranschaulichung Histogramme, Boxplots, Streudiagramme sowie Tabellen verwendet.

Für alle Testungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p\text{-Wert} < 0,05$) festgelegt.

Anschließend wurden die hier erhobenen Ergebnisse mit den Daten aus Publikationen und Fachliteratur verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Im Zeitraum vom 23.07.2019 bis zum 11.11.2019 wurden 100 Patienten in diese Studie eingeschlossen, wobei aufgrund der Einschlusskriterien nur die Daten von 95 Patienten in die Auswertung einfließen. Von den 95 Patienten sind 54 Männer (56,8%) und 41 Frauen (43,2%). Das Geschlechterverhältnis liegt demnach bei 1:1,3.

In dieser Stichprobe beträgt der Altersdurchschnitt 75 Jahre mit einer Standardabweichung von 10 Jahren. Das niedrigste Alter beträgt 49 Jahre, das höchste Alter 91 Jahre. Bezüglich des mittleren Alters gibt es keinen großen Unterschied. Bei Frauen beträgt dieses 74 Jahre und bei Männern 76 Jahre. Jedoch lag das minimale Alter der Frauen bei Diagnosestellung etwa 7 Jahre höher (56 Jahre) als bei den Männern (49 Jahre).

	Alter
Mittelwert	75
Minimum	49
Median	77
Maximum	91
Standardabweichung	10

Tabelle 1: Altersverteilung

	Geschlecht	
	Weiblich	Männlich
Anzahl	41	54
Anzahl in Prozent	43,2%	56,8%

Tabelle 2: Geschlechterverteilung

		Alter
Weiblich	Minimum	56
	Mittelwert	76
	Maximum	90
Männlich	Minimum	49
	Mittelwert	74
	Maximum	91

Tabelle 3: Altersverteilung nach Geschlecht

Die häufigste Lokalisation der 95 BCC findet sich im Bereich der Nase inklusive des Nasen-Augenwinkels (n=28, 29,5%) gefolgt von der Stirn-/Schläfenregion inklusive der Augenbrauen und des Oberlids (n=21, 22,1%). Dritt- und vierthäufigste Lokalisation sind der Wangenbereich inklusive Unterlid und Kieferkante (17,9%) sowie die Ohren inklusive des prä- und retroaurikulären Bereichs (14,7%). Die am wenigsten betroffenen Regionen sind das Kapillitium (n=7; 7,4%) und die periorale Region inklusive des Kinns (n=8; 8,4%). Abbildung 10 zeigt hierbei die bereits erwähnte Einteilung der Lokalisationen.

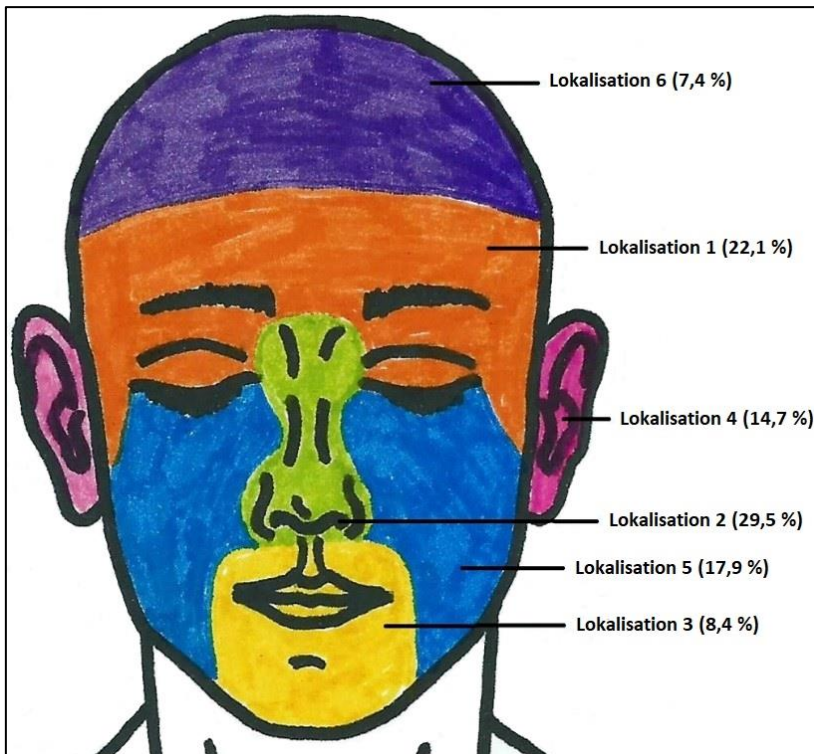


Abbildung 10: Verteilung der Lokalisationen: Lokalisation 1= Stirn-/Schläfenregion inklusive des Augenbrauen und des Oberlids; Lokalisation 2= Nase inklusive des Nasen-Augenwinkel; Lokalisation 3= periorale Region bis Nasenansatz inklusive Kinn; Lokalisation 4= Ohren inklusive prä- und retroaurikulärer Bereich; Lokalisation 5= Wangenbereich inklusive Unterlid und Kieferkante; Lokalisation 6= Kapillitium

	Anzahl	Anzahl in Prozent
Lokalisation 1	21	22,1%
2	28	29,5%
3	8	8,4%
4	14	14,7%
5	17	17,9%
6	7	7,4%

Tabelle 4: Verteilung der Lokalisationen: Lokalisation 1= Stirn-/Schläfenregion inklusive des Augenbrauen und des Oberlids; Lokalisation 2= Nase inklusive des Nasen-Augenwinkel; Lokalisation 3= periorale Region bis Nasenansatz inklusive Kinn; Lokalisation 4= Ohren inklusive prä- und retroaurikulärer Bereich; Lokalisation 5= Wangenbereich inklusive Unterlid und Kieferkante; Lokalisation 6= Kapillitium

Um einen R0-Status durch die operative Therapie zu erreichen, musste durchschnittlich eine Nachexzision durchgeführt werden. Die minimale Anzahl der Nachexzisionen lag bei 0, während die maximale Anzahl der der Nachexzisionen bei 5 lag.

Bei 51 Patienten und damit dem größten Anteil musste keine Nachexzision vorgenommen werden. Hingegen erhielten 26 Patienten eine einzige Nachexzision. Deutlich weniger als

die Hälfte der Patienten erhielten zwei oder mehr Nachexzisionen (siehe Abbildung 11).

Dabei erhielten nur jeweils zwei Patienten drei, vier oder fünf Nachexzisionen.

	Anzahl der Nachexzisionen
Mittelwert	1
Minimum	0
Median	0
Maximum	5
Standardabweichung	1

Tabelle 5: Verteilung der Anzahl der Nachexzisionen

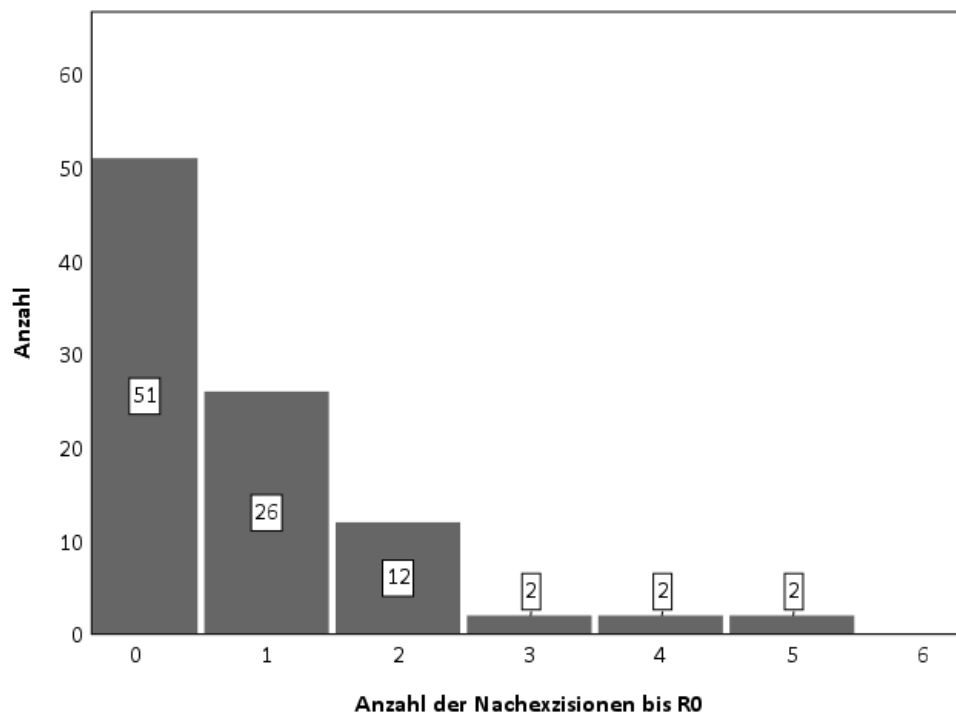


Abbildung 11: Verteilung der Anzahl an Nachexzisionen als Balkendiagramm

	Gesamtanzahl der Exzisionen
Mittelwert	2
Minimum	1
Median	1
Maximum	6
Standardabweichung	1

Tabelle 6: Umrechnung in Gesamtanzahl der Exzisionen

Ergebnisse

Weniger als die Hälfte der Patienten in diesem Kollektiv (43,2%) hatten BCC in ihrer Vorgeschichte. Dieses entspricht 41 der 95 Patienten. Bei 7 Patienten traten Lokalrezidive auf (7,4%), während es in den übrigen Fällen (92,6%) zu BCC-Neuerkrankungen kam.

		Anzahl	Anzahl in Prozent
BCC in Vorgeschichte	Ja	41	43,2%
	Nein	54	56,8%

Tabelle 7: Verteilung der Patienten mit BCC in der Vorgeschichte

		Anzahl	Anzahl in Prozent
Lokalrezidiv	Ja	7	7,4%
	Nein	88	92,6%

Tabelle 8: Verteilung der Lokalrezidive

Der am häufigsten aufgetretene Hauttyp nach Fitzpatrick ist der Hauttyp 2 mit 85,3% (n=81), während Hauttyp 3 mit 10,5% (n=10) und Hauttyp 1 mit 4,2% (n=4) vertreten sind. Die Hauttypen 4-6 waren in diesem Patientenkollektiv nicht vertreten.

		Anzahl	Anzahl in Prozent
Hauttyp nach Fitzpatrick	1	4	4,2%
	2	81	85,3%
	3	10	10,5%

Tabelle 9: Verteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick

Mehr als die Hälfte der Tumore (66,3%) waren optisch schlecht vom gesunden Hautgewebe abgrenzbar. Dieser Anteil entspricht 63 Patienten.

		Anzahl	Anzahl in Prozent
Gute optische Abgrenzbarkeit	Ja	32	33,7%
	Nein	63	66,3%

Tabelle 10: Verteilung der guten optischen Abgrenzbarkeit

Der prozentuale Anteil der metatypischen und damit eher aggressiv wachsenden BCC lag nach histopathologischer Untersuchung bei 8,4% (n=8).

		Anzahl	Anzahl in Prozent
Metatypisches BCC	Ja	8	8,4%
	Nein	87	91,6%

Tabelle 11: Verteilung der metatypischen BCC

54,7% der Patienten (n=52) nahmen OAK und/oder TAH ein. Davon nahmen 24 der 95 Patienten und somit 25,3% DOAK ein. Die Einnahme von ASS erfolgte bei 18 Patienten (18,9%). Lediglich 9 Patienten nahmen Vitamin K-Antagonisten ein (9,5%). Eine Medikation mit ADP-Rezeptor-Antagonisten wie z.B. Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, lag in diesem Patientenkollektiv nicht vor. Bei einem einzigen Patienten wurde eine orale Kombinationstherapie mit ASS und DOAK durchgeführt.

		Anzahl	Anzahl in Prozent
Medikation mit OAK/ TAH	Nein	43	45,3%
	Vit.-K-Antagonist	9	9,5%
	ASS	18	18,9%
	DOAK	24	25,3%
	ADP-Rez.-Antagonisten	0	0,0%
	Kombination	1	1,1%

Tabelle 12: Verteilung der Medikationseinnahme

		Anzahl	Anzahl in Prozent
Medikation mit OAK/ TAH	Nein	43	45,3%
	Ja	52	54,7%

Tabelle 13: Verteilung der Medikationseinnahme

Die am häufigsten durchgeführten Wundverschlussarten waren mit einem Anteil von 84,2% die Lappenplastiken (n=80) gefolgt von den freien Transplantationen mit 14,7% (n=14). In einem einzigen Fall wurde kein primärer Wundverschluss vorgenommen, sodass es zu einer sekundären Wundheilung kam.

Bei exakter Aufschlüsselung der Lappenplastiken ist erkennbar, dass die Verschiebe-Rotations- (n=28, 29,5%), die Dehnungslappen- (n=26, 27,4%) sowie die Verschiebelappenplastik (n=17, 17,9%) am häufigsten angewendet wurde. Schlüsselte man auch die freien Transplantationen auf, so liegt der Anteil der Vollhauttransplantation bei 8,4% (n=8) und der Anteil der Spalthauttransplantationen bei 6,3% (n=6).

		Anzahl	Anzahl in Prozent
Art des Verschlusses	Lappenplastik	80	84,2%
	Freie Transplantation	14	14,7%
	Sekundäre Wundheilung	1	1,1%

Tabelle 14: Verteilung der Wundverschlussarten

4.2 Zusammenhang Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen

Im Mittel wurde für den perioralen Bereich inklusive Nasenansatz und Kinn (Lokalisation 3) sowie im Bereich des Kapillitiums (Lokalisation 6), wie auch in Abbildung 12 zu sehen ist, eine Nachexzision benötigt. Wenn man den Median betrachtet, gilt dieses ebenso für den Stirn-/Schläfenbereich inklusive der Augenbrauen und des Oberlids (Lokalisation 1). Jedoch zeigte sich nach Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen bei der Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,684$), sodass in diesem Fall die Nullhypothese angenommen werden muss. Diese geht davon aus, dass für alle Lokalisationen gleich viele Nachexzisionen notwendig sind. Dieses wird auch in Abbildung 13 verdeutlicht.

	Anzahl der Nachexzisionen bis R0						
	Lokalisation						
	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Anzahl	21	28	8	14	17	7	95
Mittelwert	0,86	0,86	1,00	0,42	0,65	1,00	0,78
Minimum	0	0	0	0	0	0	0
Median	1	0	1	0	0	1	0
Maximum	4	5	4	2	5	3	5
Standardabweichung	1,01	1,21	1,41	0,65	1,27	1,15	1,11

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,684$): Lokalisation 1= Stirn-/Schläfenregion inklusive des Augenbrauen und des Oberlids; Lokalisation 2= Nase inklusive des Nasen-Augenwinkel; Lokalisation 3= periorale Region bis Nasenansatz inklusive Kinn; Lokalisation 4= Ohren inklusive prä- und retroaurikulärer Bereich; Lokalisation 5= Wangenbereich inklusive Unterlid und Kieferkante; Lokalisation 6= Kapillitium

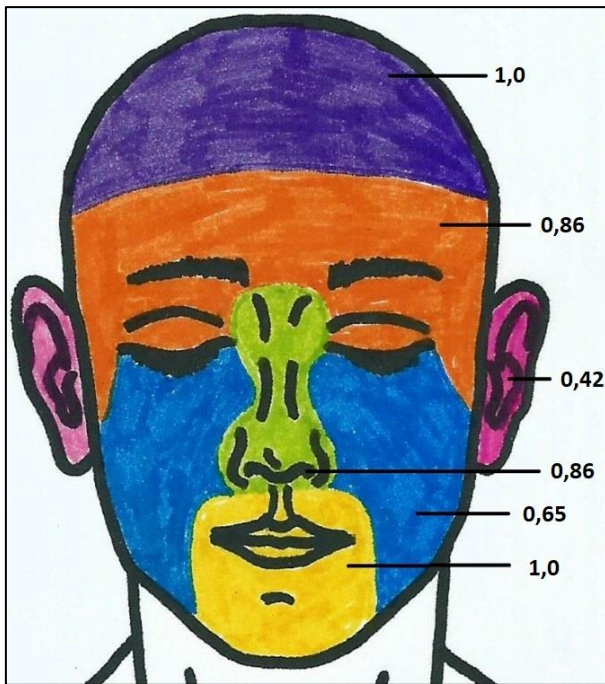


Abbildung 12: Nachexzisions-Mittelwerte der Lokalisationen

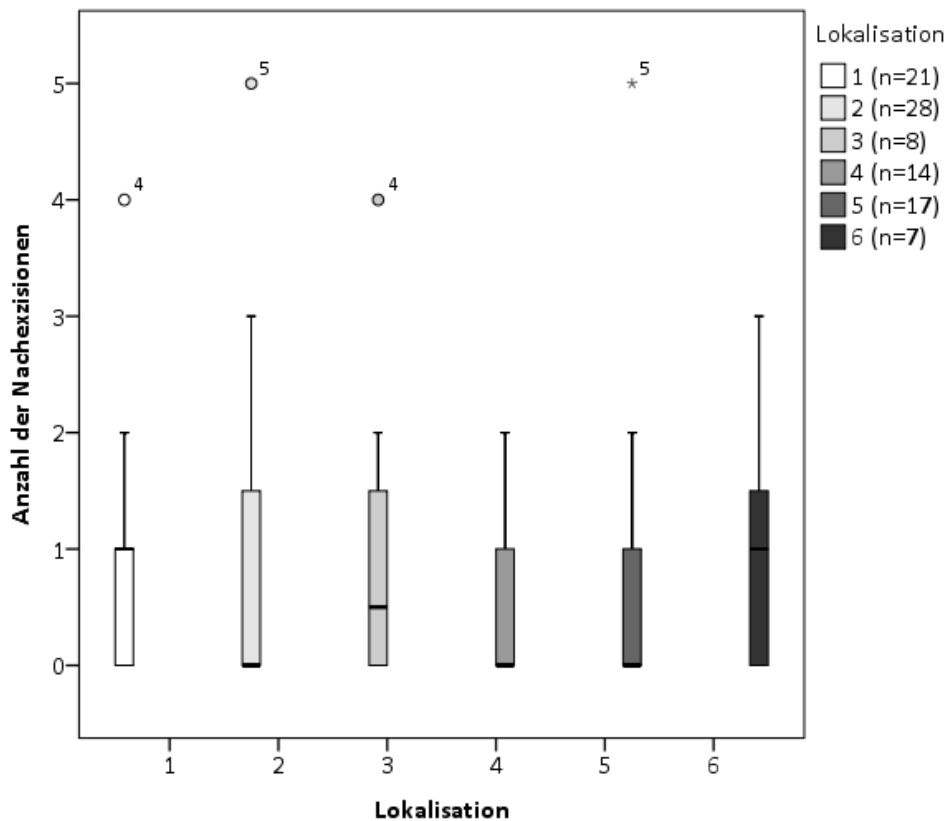


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot: Lokalisation 1= Stirn-/Schläfenregion inklusive des Augenbrauen und des Oberlids; Lokalisation 2= Nase inklusive des Nasen-Augenwinkel; Lokalisation 3= periorale Region bis Nasenansatz inklusive Kinn; Lokalisation 4= Ohren inklusive prä- und retroaurikulärer Bereich; Lokalisation 5= Wangenbereich inklusive Unterlid und Kieferkante; Lokalisation 6= Kapillitium

4.3 Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten mit BCC vs. Patienten ohne BCC in der Vorgeschichte

Bei Patienten mit BCC in der Vorgeschichte wurden durchschnittlich 1,12 mit einem Maximum von 5 Nachexzisionen benötigt. Patienten ohne diese Historie erhielten im Schnitt jedoch nur 0,52 Nachexzisionen bei einem Maximum von 4 Nachoperationen. Der Median-Test zeigte mit $p=0,013$ einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen. Der Boxplot in Abbildung 14 veranschaulicht ebenfalls, dass sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, die bereits BCC im Bereich des Kopfes hatten, von Patienten ohne diese Historie unterscheidet.

Nach Bonferroni-Holm-Korrektur ist der korrigierte p-Wert von 0,104 jedoch nicht mehr signifikant.

	Anzahl der Nachexzisionen		
	BCC in Vorgeschichte		
	Ja	Nein	Gesamt
Anzahl	41	54	95
Mittelwert	1,12	0,52	0,78
Minimum	0	0	0
Median	1	0	0
Maximum	5	4	5
Standardabweichung	1,31	0,86	1,11

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,013$)

Ergebnisse

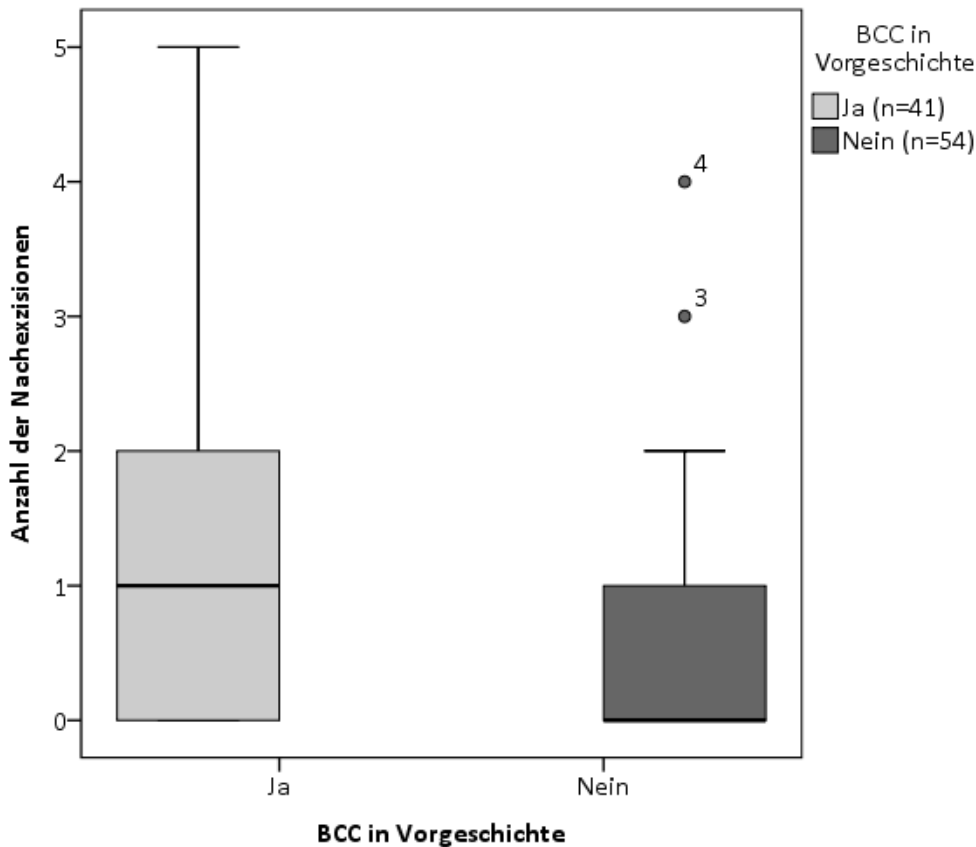


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot

4.4 Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten mit Rezidivtumor vs. Ersttumor

Im Mittel wurden bei Patienten ohne Lokalrezidiv 0,74 Nachexzisionen mit einem Median von 0 durchgeführt. Hingegen erhielten Patienten mit einem Lokalrezidiv durchschnittlich 1,29 Nachexzisionen bei einem Median von 1. Das Minimum und auch das Maximum unterschieden sich in beiden Patientengruppen nicht. Der Median-Test zeigte hierbei jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,551$).

	Anzahl der Nachexzisionen		
	Lokalrezidiv		
	Ja	Nein	Gesamt
Anzahl	7	88	95
Mittelwert	1,29	0,74	0,78
Minimum	0	0	0
Median	1	0	0
Maximum	5	5	5
Standardabweichung	1,80	1,04	1,11

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Patienten mit Lokalrezidiv und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,551$)

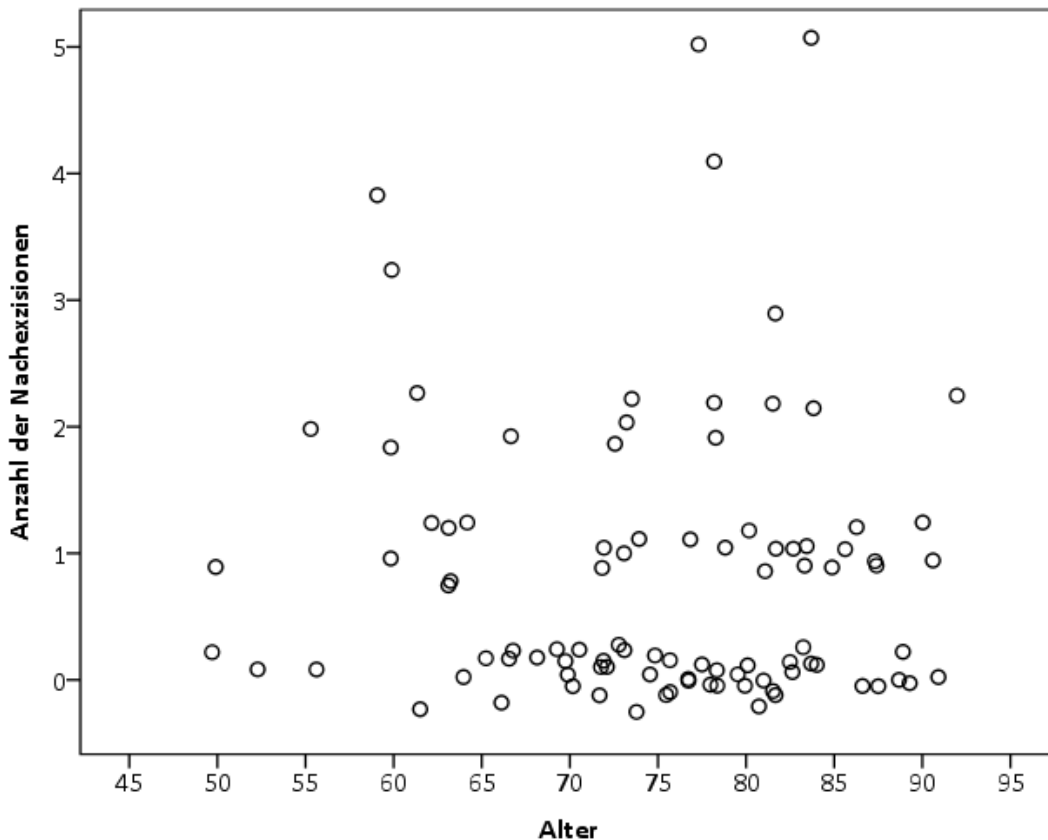


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Alter und Anzahl der Nachexzisionen als Streudiagramm

4.6 Zusammenhang Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen

Zwischen den 41 weiblichen und 54 männlichen Studienteilnehmern konnte, wie in Abbildung 17 zu sehen, beim Minimum, Maximum und auch beim Mittelwert kein Unterschied in der Anzahl der Nachexzisionen festgestellt werden. Das Maximum lag bei beiden Geschlechtern bei 5 Nachexzisionen. Im Mittel musste bei Männern und Frauen eine Nachexzision durchgeführt werden.

Nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests liegt hier bei einem p-Wert von 0,444 ebenfalls keine statistische Signifikanz vor.

	Anzahl der Nachexzisionen		
	Geschlecht		
	Weiblich	Männlich	Gesamt
Anzahl	41	54	95
Mittelwert	1	1	1
Minimum	0	0	0
Median	1	0	0
Maximum	5	5	5
Standardabweichung	1	1	1

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,444$)

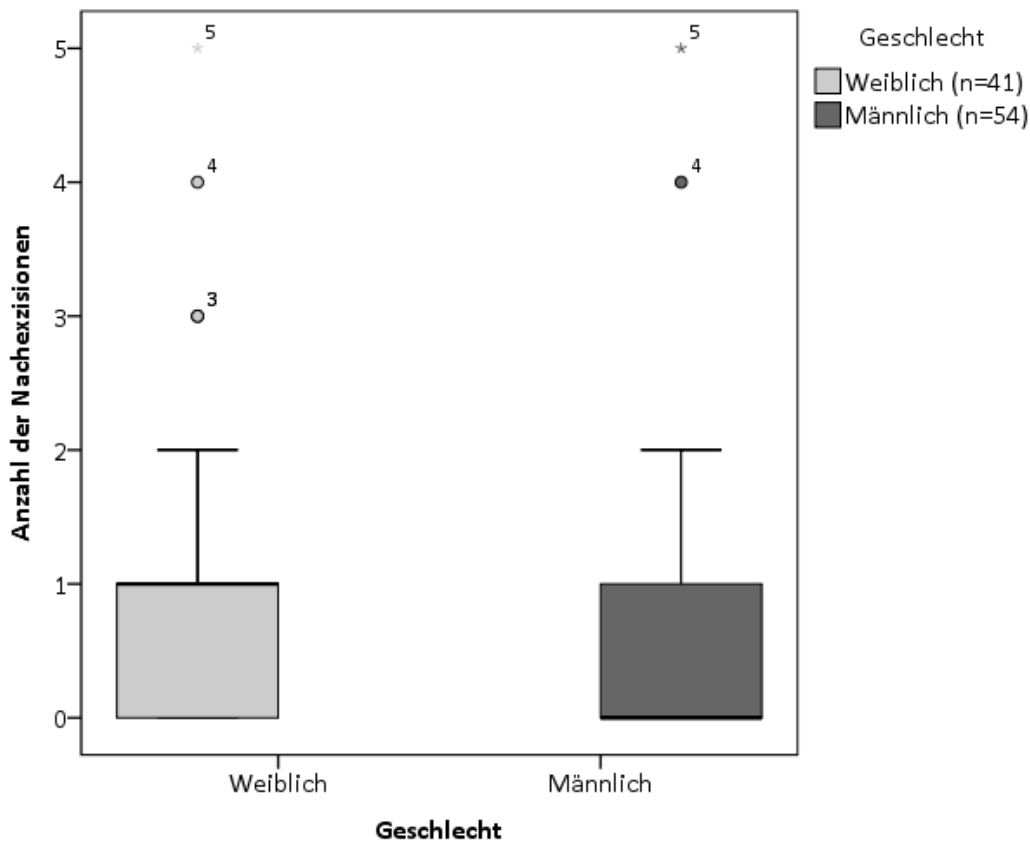


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot

4.7 Zusammenhang Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen

Bei der Einteilung der Patienten in die Hauttypen nach Fitzpatrick zeigte sich, dass über 85% der Studienteilnehmer den Hauttyp 2 hatten (n=81) und somit den größten Anteil darstellten. Patienten mit dem Hauttyp 1 erhielten im Mittel 1,5 Nachexzisionen, um eine R0-Resektion zu erreichen. Im Gegensatz dazu waren es bei Hauttyp 2 durchschnittlich 0,81 und bei Hauttyp 3 durchschnittlich 0,2 Nachexzisionen. Das Maximum bei Patienten mit Hauttyp 3 lag bei nur einer einzigen Nachexzision, während bei den beiden anderen Hauttypen das Maximum 4 bzw. sogar 5 betrug. Jedoch zeigte sich nach Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests kein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,134$), sodass in diesem Fall die Nullhypothese angenommen werden muss. Diese geht davon aus, dass der Hauttyp keinen Einfluss auf die Anzahl der operativen Nachschnitte hat.

	Anzahl der Nachexzisionen			
	Hauttyp nach Fitzpatrick			
	1	2	3	Gesamt
Anzahl	4	81	10	95
Mittelwert	1,50	0,81	0,20	0,78
Minimum	0	0	0	0
Median	1	0	0	0
Maximum	4	5	1	5
Standardabweichung	1,91	1,11	0,42	1,11

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,134$)

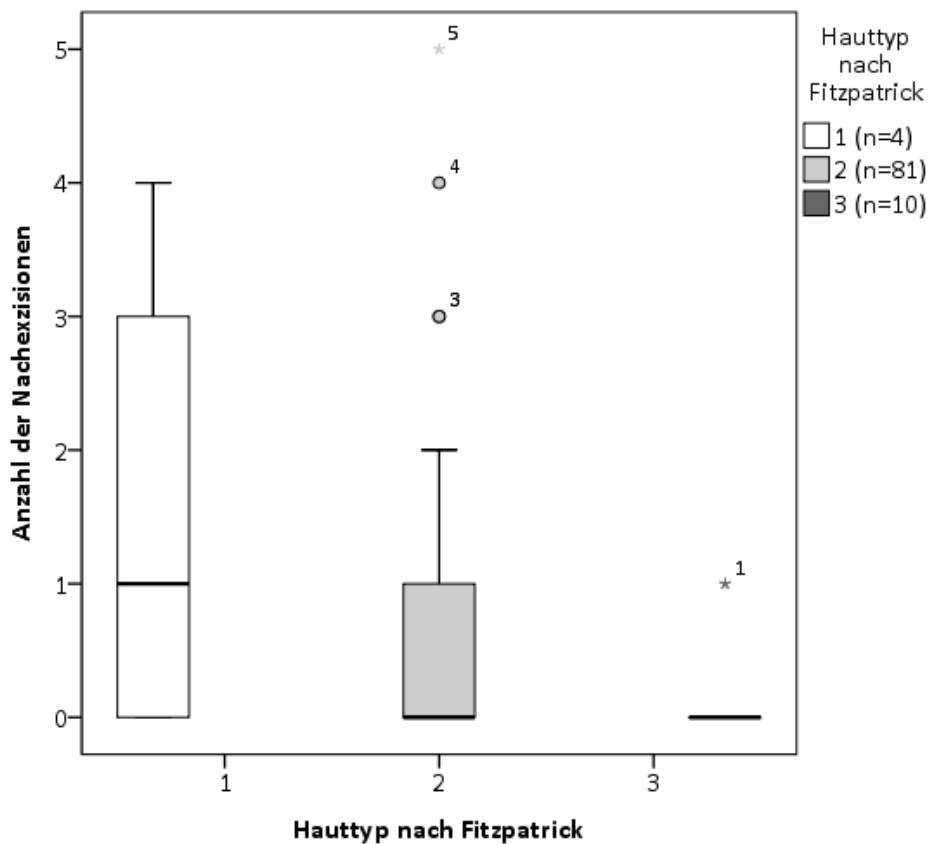


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot

4.8 Anzahl Nachexzisionen bei Patienten mit optisch gut

abgrenzbarem vs. Patienten mit schlecht abgrenzbarem Tumor

Im Schnitt mussten bei Patienten mit optisch gut abgrenzbaren BCC 0,34 Nachexzisionen mit einem Median von 0 durchgeführt werden. Hingegen erhielten Patienten mit einem optisch nicht gut abgrenzbaren BCC durchschnittlich 1,0 Nachexzisionen bei einem Median von 1. Das Maximum unterscheidet sich in den beiden Patientengruppen auch deutlich. Optisch gut abgrenzbare Tumore benötigten maximal 2 Nachschnitte. Dieses Maximum lag

Ergebnisse

in der anderen Gruppe bei 5 Nachexzisionen. Auch der Median-Test zeigte mit $p=0,011$ einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, die einen optisch gut abgrenzbaren Tumor haben, von Patienten mit einem optisch schlecht abgrenzbaren Tumor unterscheidet. Abbildung 19 veranschaulicht die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten mit optisch gut bzw. schlecht abgrenzbaren BCC. Es ist erkennbar, dass die Anzahl der Nachexzisionen bei optisch schlecht abgrenzbaren Tumoren eine größere Streuung nach oben besitzt und somit mehr Nachschnitte notwendig waren.

Nach Korrektur des p-Wertes durch die Bonferroni-Holm-Korrektur liegt dieser bei 0,099 und ist somit nicht mehr signifikant.

	Anzahl der Nachexzisionen		
	Optisch gute Abgrenzbarkeit		
	Ja	Nein	Gesamt
Anzahl	32	63	95
Mittelwert	0,34	1,00	0,78
Minimum	0	0	0
Median	0	1	0
Maximum	2	5	5
Standardabweichung	0,60	1,24	1,11

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,011$)

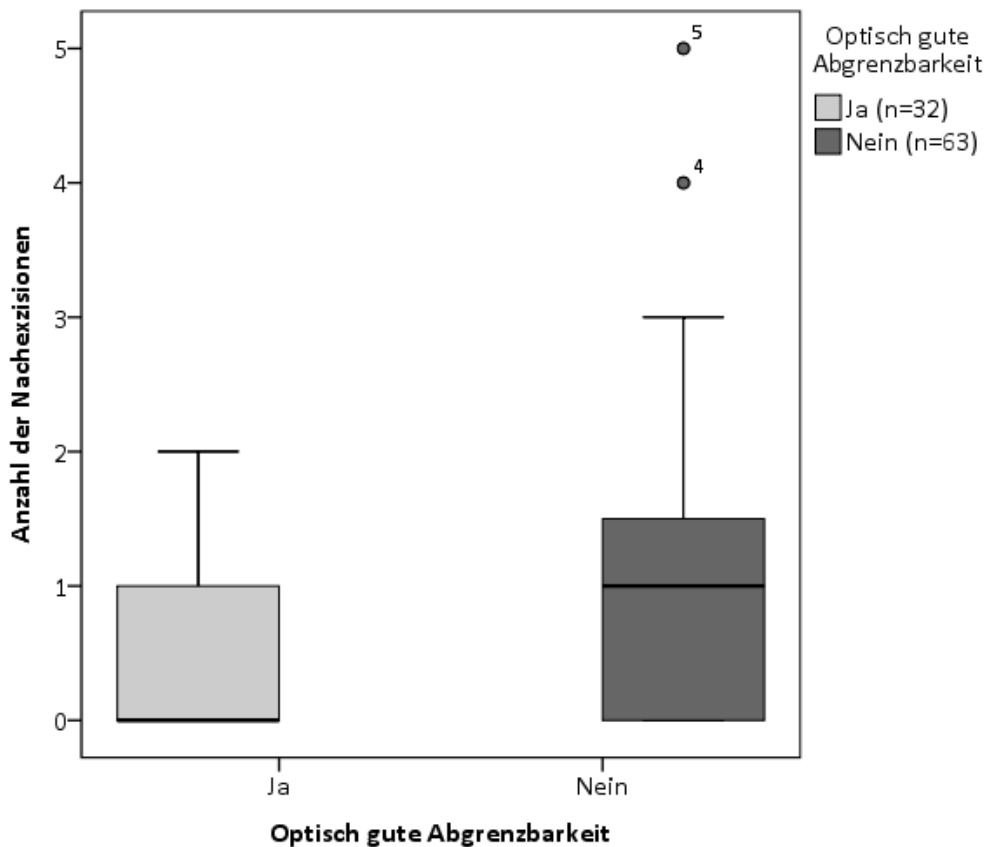


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot

4.9 Anzahl Nachexzisionen bei Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern/oralen Antikoagulanzen vs. Patienten ohne Medikation

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde wie bereits erwähnt eine dichotome Umwandlung der Variablen in „Einnahme dieser Medikation“ und „keine Einnahme dieser Medikation“ vorgenommen, welche auch als Grundlage der Signifikanzberechnung diente.

Bei Patienten ohne OAK bzw. TAH wurden durchschnittlich 0,95 Nachexzisionen benötigt, während der Median bei 1 Nachexzision lag. Patienten mit diesen Medikamenten erhielten im Schnitt jedoch nur 0,63 Nachexzisionen bei einem Median von 0. Hierbei ergab auch der Median-Test mit $p=0,036$ einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Streudiagramm in Abbildung 20 verbildlicht ebenfalls, dass sich die Anzahl der Nachexzisionen bei Patienten, die mit TAH bzw OAK behandelt werden, von Patienten ohne diese Medikation unterscheidet.

Auch hier ist der p-Wert nach Bonferroni-Holm-Korrektur nicht mehr signifikant (korrigierter p-Wert=0,252).

	Anzahl der Nachexzisionen		
	Medikation mit OAK/TAH		
	Nein	Ja	Gesamt
Anzahl	43	52	95
Mittelwert	0,95	0,63	0,78
Minimum	0	0	0
Median	1	0	0
Maximum	4	5	5
Standardabweichung	1,07	1,14	1,11

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,036$)

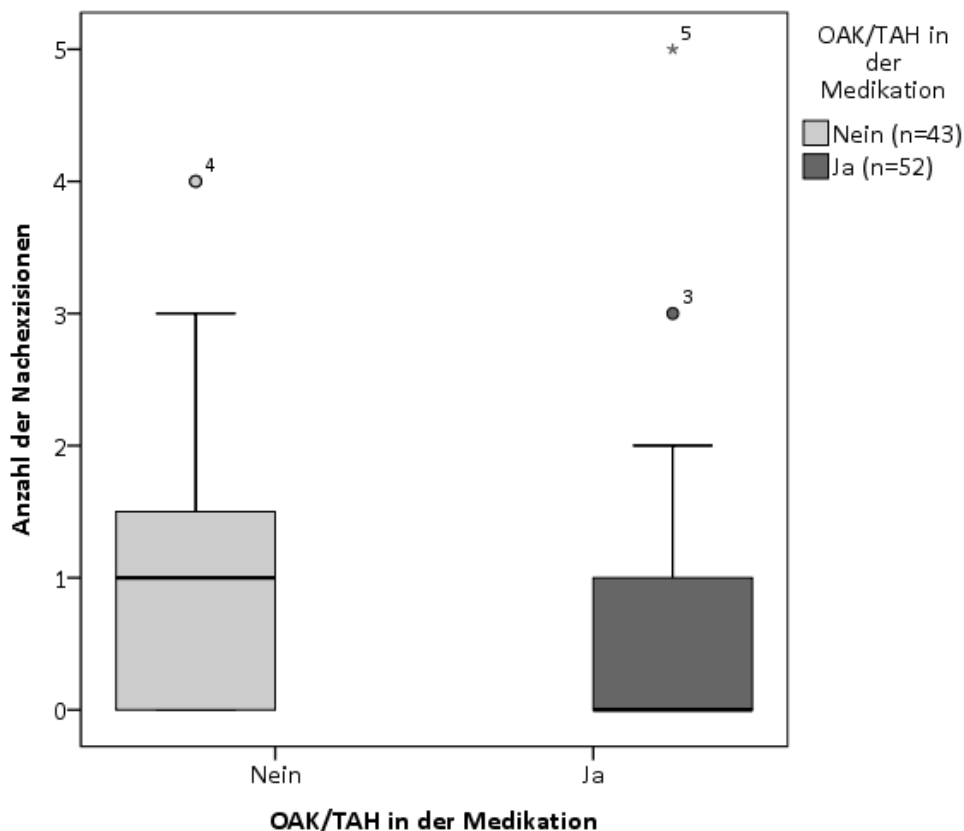


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot

4.10 Anzahl Nachexzisionen bei Patienten mit metatypischem vs. Patienten mit nicht-metatypischem BCC

Zwischen den Patienten mit metatypischen und nicht-metatypischen BCC konnte beim Mittelwert nur ein geringer Unterschied in der Anzahl der Nachexzisionen festgestellt werden. Bei der erstgenannten Patientengruppe wurden durchschnittlich 0,88

Nachexzisionen benötigt, während Patienten der zweiten Gruppe 0,77 Nachschnitte erhielten. Jedoch lag das Maximum bei Patienten ohne metatypischem BCC bei 5 Nachexzisionen, während es bei Patienten mit metatypischem BCC 2 Nachexzisionen betrug. Nach Anwendung des Median-Tests zeigte sich der p-Wert mit 0,827 jedoch nicht signifikant, sodass das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von metatypischen BCC keinen Einfluss auf die Anzahl der Nachexzisionen hat.

	Anzahl der Nachexzisionen		
	Metatypisches BCC		
	Ja	Nein	Gesamt
Anzahl	8	87	95
Mittelwert	0,88	0,77	0,78
Minimum	0	0	0
Median	1	0	0
Maximum	2	5	5
Standardabweichung	0,99	1,13	1,11

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Histologie und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,827$)

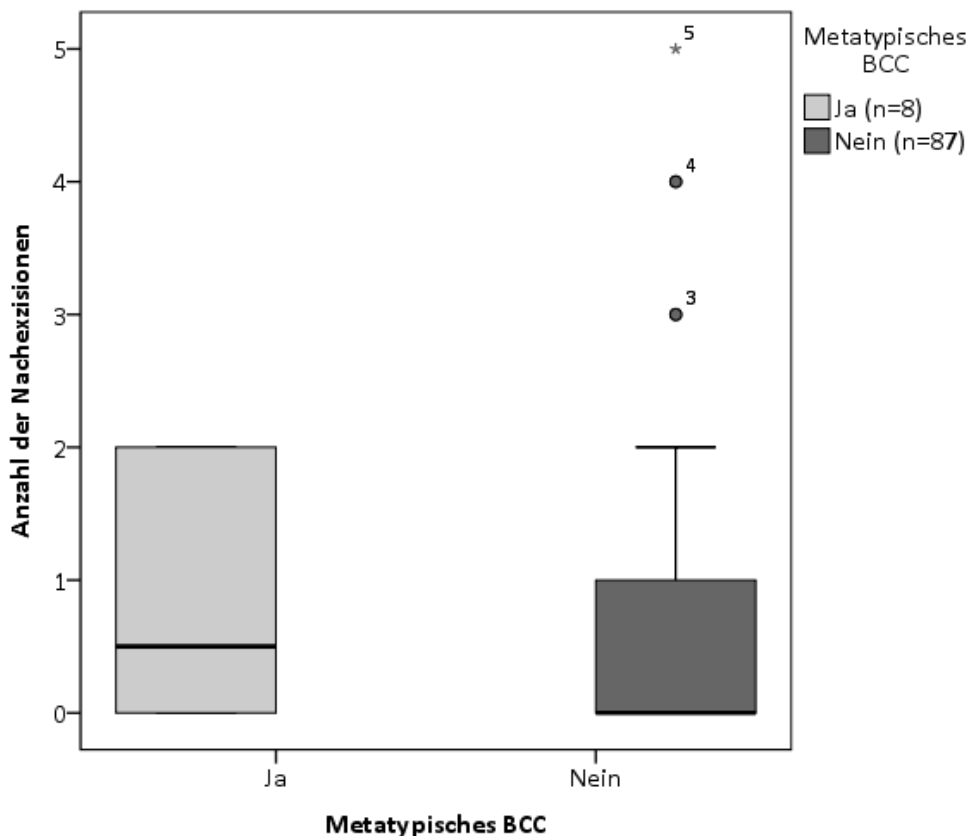


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Histologie und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot

4.11 Dichotome Umkodierung der Nachexzisionen

Das in dieser Studie verwendete Patientenkollektiv ist mit einer Anzahl von 95 Patienten relativ klein. Hinzu kommt, dass größere Tumore, Tumore an komplizierten Lokalisationen wie z.B. dem Nasen- oder Augenbereich und auch Tumore, die bereits Nachexzisionen erhielten, im Verlauf von erfahrenen Dermatochirurgen operiert werden. Um dieser möglichen systematischen Verzerrung entgegenzuwirken, wurde durch eine dichotome Umkodierung der abhängigen Variable in „keine Nachexzision“ und „mindestens eine Nachexzision“ eine Umgewichtung der Daten vorgenommen. Bei 53,7% der Patienten (n=51) konnte das BCC ohne Nachexzisionen exzidiert werden.

	Anzahl	Anzahl in Prozent
Keine Nachexzision	51	53,7%
Mindestens eine Nachexzision	44	46,3%

Tabelle 23: Verteilung der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung

4.11.1 Zusammenhang Lokalisation

Nach Umkodierung der abhängigen Variable und Berechnung mittels des Fisher-Freeman-Halton-Exact-Tests konnte erneut kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Anzahl der Nachexzisionen festgestellt werden ($p=0,740$).

	Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
Lokalisation 1	9	17,6%	12	27,3%	21	22,1%
2	15	29,4%	13	29,5%	28	29,5%
3	4	7,8%	4	9,1%	8	8,4%
4	9	17,6%	5	11,4%	14	14,7%
5	11	21,6%	6	13,6%	17	17,9%
6	3	5,9%	4	9,1%	7	7,4%
Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=0,740$): Lokalisation 1= Stirn-/Schläfenregion inklusive des Augenbrauen und des Oberlids; Lokalisation 2= Nase inklusive des Nasen-Augenwinkel; Lokalisation 3= periorale Region bis Nasenansatz inklusive Kinn; Lokalisation 4= Ohren inklusive prä- und retroaurikulärer Bereich; Lokalisation 5= Wangenbereich inklusive Unterlid und Kieferkante; Lokalisation 6= Kapillitium

4.11.2 Zusammenhang BCC in der Vorgeschichte

Bei Patienten mit BCC in der Vorgeschichte wies der Chi-Quadrat-Test mit $p=0,013$ wieder einen signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl der benötigten Nachexzisionen auf. Dieser Zusammenhang wird auch in Abbildung 22 verdeutlicht.

Die berechnete Effektstärke beträgt hierbei 0,256 und gilt als schwacher Effekt, da der Wert zwischen 0,1 und 0,3 liegt. Im Umkehrschluss bedeutet es, dass es sich lediglich um einen schwachen Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC bzw. Patienten ohne BCC in der Vorgeschichte und der Nachschnittanzahl handelt. Die Chance (Odds-Ratio), dass ein Patient mit BCC in der Vorgeschichte mindestens eine Nachexzision erhält, ist um das 2,88-fache und somit um 188% erhöht.

		Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
BCC in Vorgeschichte	Ja	16	31,4%	25	56,8%	41	43,2%
	Nein	35	68,6%	19	43,2%	54	56,8%
	Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=0,013$)

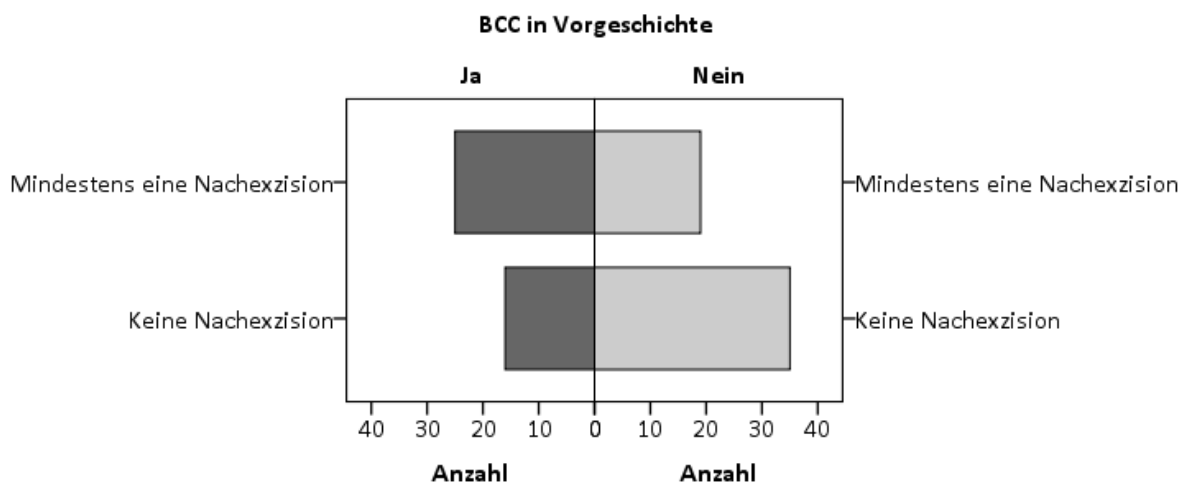


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung als Histogramm

4.11.3 Zusammenhang Rezidivtumor

Der Fisher`s-Exact-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Lokalrezidiv bzw. mit Erstattumor ($p=0,700$).

		Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
Lokalrezidiv	Ja	3	5,9%	4	9,1%	7	7,4%
	Nein	48	94,1%	40	90,9%	88	92,6%
	Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Patienten mit Lokalrezidiv und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=0,700$)

4.11.4 Zusammenhang Alter

Bezüglich des Alters konnte auch nach dichotomer Umwandlung der abhängigen Variable keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0,289$).

4.11.5 Zusammenhang Geschlecht

Nach Signifikanzberechnung mithilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Anzahl der Nachexzisionen festgestellt werden ($p=0,404$).

		Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
Geschlecht	Weiblich	20	39,2%	21	47,7%	41	43,2%
	Männlich	31	60,8%	23	52,3%	54	56,8%
	Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=0,404$)

4.11.6 Zusammenhang Hauttyp nach Fitzpatrick

Der Fisher-Freeman-Halton-Exact-Test konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Patientengruppen mit verschiedenen Hauttypen nach Fitzpatrick zeigen ($p=0,224$).

		Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
Hauttyp nach Fitzpatrick	1	2	3,9%	2	4,5%	4	4,2%
	2	41	80,4%	40	90,9%	81	85,3%
	3	8	15,7%	2	4,5%	10	10,5%
	Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=0,224$)

4.11.7 Zusammenhang optische Abgrenzbarkeit

Die optische Abgrenzbarkeit zeigte nach der dichotomen Umwandlung der benötigten Nachexzisionen einen signifikanten Einfluss ($p=0,011$). Auch in diesem Fall wurde die Effektstärke berechnet. Mit 0,26 ist dieses erneut ein schwacher Effekt, da der Wert zwischen 0,1 und 0,3 liegt. Der Zusammenhang zwischen Patienten mit optisch gut abgrenzbaren BCC bzw. Patienten mit optisch schlecht abgrenzbaren BCC und der Anzahl an Nachexzisionen ist also gering. Die Chance (Odds-Ratio), dass ein Patient mit optisch gut abgrenzbarem BCC keine Nachexzision erhält, ist um das 3,19-fache also um 219% erhöht.

		Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
Optisch gute Abgrenzbarkeit	Ja	23	45,1%	9	20,5%	32	33,7%
	Nein	28	54,9%	35	79,5%	63	66,3%
	Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 29: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=0,011$)

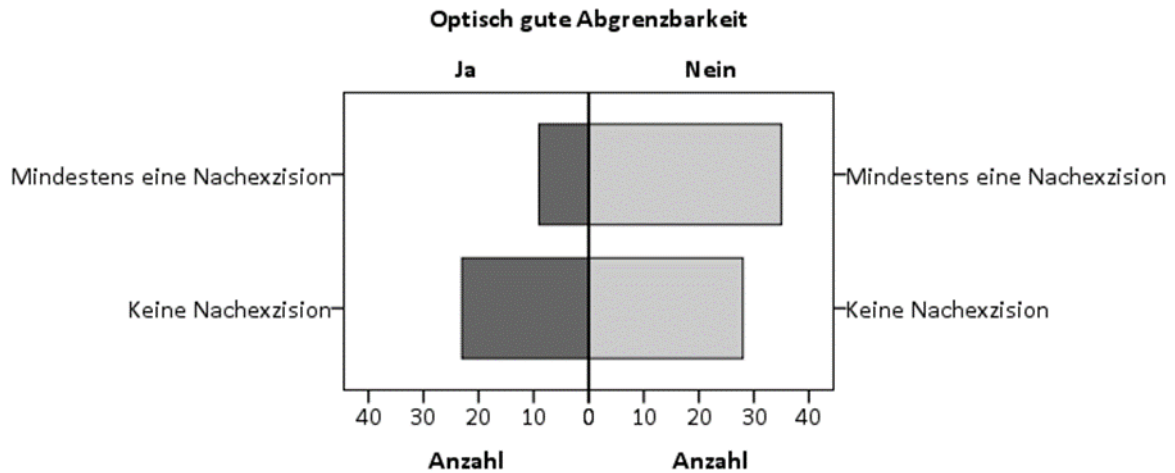


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung als Histogramm

4.11.8 Zusammenhang Medikation mit

Thrombozytenaggregationshemmern/oralen Antikoagulanzen

Bezüglich der Patienten mit TAH und/oder OAK in der Medikation konnte auch nach Verwendung des Chi-Quadrat-Tests mit $p=0,036$ ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 24 verbildlicht. Die berechnete Effektstärke liegt in diesem Fall bei 0,216 und deutet auf einen schwachen Zusammenhang zwischen Patienten mit OAK/TAH bzw. ohne OAK/TAH in der Medikation und Anzahl der Nachexzisionen hin. Die Chance (Odds-Ratio), dass ein Patient mit OAK/TAH in der Medikation keine Nachexzision erhält, ist um das 2,41-fache ergo 141% erhöht.

		Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
Medikation mit OAK/TAH	Nein	18	35,3%	25	56,8%	43	45,3%
	Ja	33	64,7%	19	43,2%	52	54,7%
	Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 30: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=0,036$)

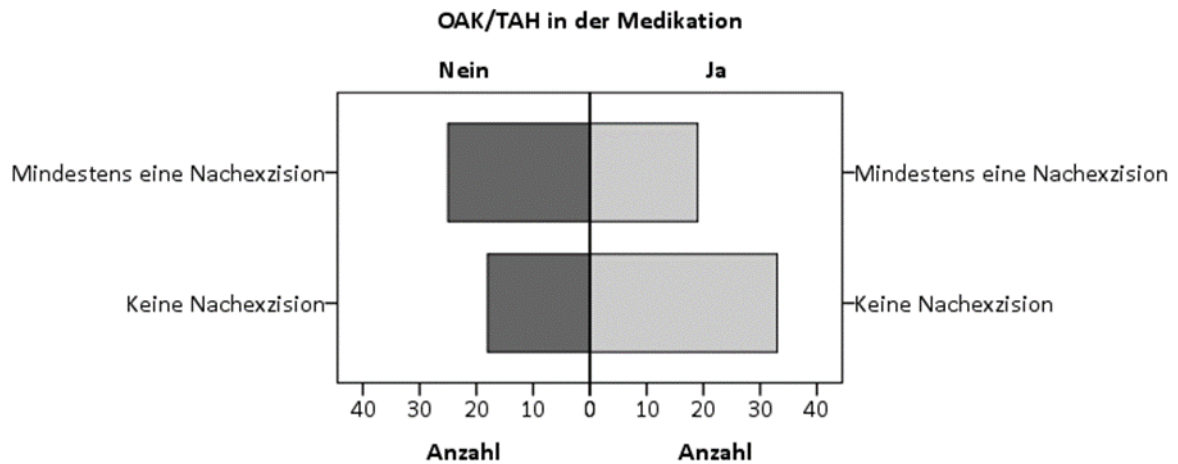


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung als Histogramm

4.11.9 Zusammenhang mit Histologie (metatypisches BCC)

Der Fisher's-Exact-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit metatypischem BCC bzw. mit nicht-metatypischem BCC ($p=1,000$).

		Keine Nachexzision		Mindestens eine Nachexzision		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent
		Metatypisches BCC	Ja	4	7,8%	4	9,1%
	Nein	47	92,2%	40	90,9%	87	91,6%
	Gesamt	51	100%	44	100%	95	100%

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Histologie und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung ($p=1,000$)

4.12 Multiple lineare Regression

Bei der multiplen linearen Regression wird die Modellgüte, ergo das R-Quadrat, von der Anzahl der unabhängigen Variablen im Modell beeinflusst. Je mehr unabhängige Variablen in das Modell miteinbezogen werden, desto höher wird das R-Quadrat, auch wenn die Variablen keinen richtigen Effekt besitzen. Das korrigierte R-Quadrat ist deswegen stets niedriger als das normale R-Quadrat und beträgt in diesem Fall 0,131. Dieses bedeutet, dass 13,1% der Varianz in der Anzahl der Nachexzisionen durch BCC in der Vorgeschichte, optisch gute Abgrenzbarkeit sowie TAH/OAK in der Medikation erklärt werden kann. Nach Berechnung der Effektstärke entspricht dieses mit 0,15 einem mittleren Effekt.

Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt, dass BCC in der Vorgeschichte, die optisch gute Abgrenzbarkeit sowie TAH bzw. OAK in der Medikation einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl an Nachexzisionen besitzen ($p=0,001$).

	Nicht standardisierte Koeffizienten		p-Wert	95% Konfidenzintervall für B	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler		Untergrenze	Obergrenze
(Konstante)	1,291	0,683	0,062	-0,065	2,647
BCC in Vorgeschichte Referenzvariable: ja	-0,574	0,218	0,010	-1,008	-0,141
Optisch gute Abgrenzbarkeit Referenzvariable: ja	0,556	0,228	0,017	0,104	1,008
TAH/OAK in der Medikation Referenzvariable: nein	-0,346	0,216	0,112	-0,775	0,083

Tabelle 32: Multiple lineare Regression der signifikanten unabhängigen Variablen ($p=0,001$)

Patienten ohne BCC in der Vorgeschichte erhalten 0,574 Nachexzisionen weniger als Patienten mit BCC in der Vorgeschichte (Regressionskoeffizient -0,574). Hingegen erhalten Patienten mit optisch nicht gut abgrenzbaren BCC 0,556 Nachexzisionen mehr als Patienten mit optisch gut abgrenzbaren BCC (Regressionskoeffizient 0,556). Bezüglich der Patienten mit TAH/OAK in der Medikation wurde herausgefunden, dass diese 0,346 Nachexzisionen weniger als Patienten ohne diese Medikation erhalten.

Aus den Regressionskoeffizienten kann dadurch eine Regressionsgleichung erstellt werden. Mit dieser Gleichung können Werte auch vorhergesagt werden, die nicht Teil unserer Daten waren. Für dieses Modell sieht die Regressionsgleichung so aus:

$$\text{Anzahl Nachexzisionen} = 1,291 - 0,574 \cdot \text{BCC in Vorgeschichte} + 0,556 \cdot \text{Optisch gute Abgrenzbarkeit} - 0,346 \cdot \text{TAH/OAK in Medikation}$$

Jedoch gibt es in diesem Modell nur zwei signifikante Prädiktoren: BCC in Vorgeschichte und die optisch gute Abgrenzbarkeit. Die Variable „TAH/OAK in der Medikation“ zeigte sich nicht signifikant, sodass diese auch nur einen geringen Einfluss auf die Anzahl an Nachexzisionen hat und sich damit bedingt für eine Vorhersage eignet.

5 Diskussion

Wie bereits erwähnt wurde, konnte in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Inzidenz von BCC festgestellt werden (*Berking et al., 2014*). Gerade im Bereich des Kopfes sind operative BCC-Entfernungen mithilfe der MKC aufgrund der meist anfallenden Nachexzisionen mit einem enormen Aufwand und hohen Kosten verbunden. Des Weiteren sind die damit einhergehenden Prozeduren für die betroffenen Patienten psychisch ebenfalls sehr belastend.

Aus diesem Grund wurden in der hier vorliegenden Arbeit verschiedene Faktoren, welche die Anzahl der Nachexzisionen bei BCC des Kopfes beeinflussen können, analysiert und mit der aktuellen Studienlage verglichen. Wir erhoffen uns dadurch, die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie als Therapie verbessern und somit Rezidive der Tumore zu verhindern zu können.

5.1 Anzahl der Nachexzisionen

Um in der Behandlung von BCC einen R0-Status durch die operative Therapie zu erreichen, wurde durchschnittlich eine Nachexzision durchgeführt. Aufgrund der Tatsache, dass größere Tumore, Tumore an komplizierten Lokalisationen und auch Tumore, die bereits Nachexzisionen erhielten, im Verlauf von erfahrenen Dermatochirurgen operiert werden, liegt die tatsächliche Anzahl der Nachexzisionen wahrscheinlich höher.

Bei 51 Patienten und damit dem größten Anteil mit 53,7% musste keine Nachexzision vorgenommen werden. Nach einer Nachexzision waren 81,1% und nach zwei Nachexzisionen sogar bereits 93,7% der BCC komplett reseziert.

Boehring et al verglichen in einer Studie mit 553 Patienten die konventionelle Brotlaibtechnik mit der 3D-Histologie. Dort zeigte sich nach dem Ersteingriff mithilfe der Brotlaibtechnik bei 62 von 283 Patienten (21,9%) eine unvollständige Resektion. Durchschnittlich wurden 1,32 Nachexzisionen (Median 1, Minimum 1, Maximum 5) durchgeführt. In 39 Fällen wurde mit nur einer Nachexzision eine R0-Resektion erzielt. Im Vergleich dazu konnte bei der 3D-Histologie in 115 von 270 Fällen (42,6%) eine inkomplette Entfernung des Tumors nach Ersteingriff festgestellt werden. Hierbei wurden im Durchschnitt 1,16 Nachexzisionen (Median 1, Minimum 1, Maximum 5) benötigt

(Boehring et al., 2015). Verglichen mit den Ergebnissen in dieser Dissertation wurden in beiden Gruppen durchschnittlich mehr Nachexzisionen durchgeführt, wobei sich der Median, das Minimum und auch das Maximum jedoch nicht unterschieden. Bei der 3D-Histologie zeigte sich verglichen mit der konventionellen Brotlaibmethode jedoch ein deutlich größerer Anteil an inkompletten Resektionen (42,6%/ 21,9%). Daher gehen Boehring et al davon aus, dass die 3D-Histologie der Brotlaibtechnik bei der Erkennung von Tumorausläufern an den Rändern deutlich überlegen ist. Dieser Unterschied ist sicherlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass die 3D-Histologie eine 360°-Untersuchung des lateralen sowie des basalen Randes ermöglicht. Auf diese Weise können die feinsten Tumorausläufer der BCC identifiziert werden, was zu einem hohen Anteil der unvollständigen Resektionen führt. Im Gegensatz dazu erlaubt die hier verwendete konventionelle Brotlaibtechnik nur die Untersuchung von Teilen des lateralen und basalen Tumorresektats (Boehring et al., 2015). Eine Studie von Kimyai-Asadi et al zeigte zudem, dass hierbei nur 44% der Tumorauswüchse am seitlichen Läsionsrand und 39% der Tumorbasis mithilfe der Brotlaibmethode und einem Abstand von 4mm zwischen den einzelnen Schnitten nachgewiesen werden (Kimiya-Asadi et al., 2005).

Das Problem der nicht-lückenlosen Randdarstellung wird bei der bei uns verwendeten Form der Brotlaibtechnik jedoch minimiert, indem man wie bereits beschrieben dünne Scheiben abschneidet und Stufenschnitte von den Segmenten anfertigt, in denen der Tumor nahe an die Resektionsränder heranreicht (Cerroni et al., 2016; Liersch et al., 2017). Dadurch kann eine sehr hohe Sensivität erlangt werden, die mit der 3D-Histologie vergleichbar ist. Bei Nachresektionen erfolgt zudem immer eine vollständige Aufarbeitung des Schnitttrandes, indem das Gewebe vollständig vom Rand hin zur Mitte in Scheiben geschnitten und begutachtet wird. In Anbetracht dessen ist keine richtige Vergleichbarkeit mit der Studie von Boehring et al gegeben.

Ein Vergleich mit Mohs mikrographischer Chirurgie, welche in den USA als Goldstandard gilt, ist hierbei äußerst interessant. Jedoch wird in den meisten Studien lediglich die Gesamtzahl der Exzisionen verwendet, sodass für die bessere Vergleichbarkeit eine Umrechnung der Anzahl an Nachexzisionen in die Gesamtanzahl an Exzisionen erfolgte. Dadurch ergibt sich ein Mittelwert von 2 Exzisionen mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 6 Exzisionen.

Leibovitch et al zeigten in einer prospektiven Studie mit 11127 Patienten, dass die Anzahl an Exzisionen, die für eine vollständige Tumorentfernung erforderlich waren, bei durchschnittlich 1,73 Exzisionen lagen (*Leibovitch et al., 2005b*). In einer anderen prospektiven Studie mit 1062 Patienten von Hoorens et al wurden sogar 2,01 Exzisionen benötigt, um eine R0-Resektion zu erreichen. Von diesen 1062 Patienten erhielten 267 (25,1%) nur eine Exzision und benötigten somit keine Nachexzision. Nach einer Nachexzision waren 80,79% und nach zwei Nachexzisionen sogar bereits 93,8% der BCC komplett reseziert (*Hoorens et al., 2016*). Alam et al stellten mit 1.92 benötigten Exzisionen eine ähnlichen Durchschnitt fest (*Alam et al., 2010*).

Somit sind die Ergebnisse dieser Studie zwar etwas schlechter als die von Leibovitch et al., jedoch zeigen sich Ähnlichkeiten zur Studie von Hoorens et al und auch zu Alam et al, sodass möglicherweise eine Vergleichbarkeit zwischen der Brotlaibtechnik und Mohs mikrographischer Chirurgie besteht. Die Fallzahl dieser Dissertation ist mit 95 eingeschlossenen Patienten jedoch deutlich geringer, sodass für eine genauere Aussage eine größer angelegte Studie benötigt wird. Der Fakt, dass in die meisten Studien neben BCC auch andere nicht-melanotische Hautkrebsarten eingeschlossen werden, wirkt sich auf die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Exzisionstechniken zusätzlich erschwerend aus.

5.2 Lokalisation

In der vorliegenden Arbeit ist der Bereich der Nase inklusive des Nasen-Augenwinkels mit 29,5% die am häufigsten betroffene Lokalisation. 22,1% der BCC entfallen auf den Bereich der Stirn-/Schläfenregion inklusive der Augenbrauen und des Oberlids. Dritt- und vierthäufigste Lokalisation sind der Wangenbereich inklusive Unterlid und Kieferkante (17,9%) sowie die Ohren inklusive des prä- und retroaurikulären Bereichs (14,7%). Leibovitch et al berichteten in einer Studie mit 11,127 Patienten, dass sich die Tumore ebenfalls am häufigsten an der Nase (39,1%) befanden, gefolgt von Wange und Oberkiefer mit 16,5% sowie dem periorbitalen und aurikulären Bereich mit jeweils 12,7% bzw. 11,4% (*Leibovitch et al., 2005b*). Auch Custódio et al stellten eine ähnliche Verteilung der BCC in Bezug auf die Lokalisation fest. In dieser Studie traten 47,4% der BCC an der Nase, 16,3% im Ohrbereich, 14,9% an der Stirn und 8,6% im Augenbereich auf (*Custódio et al., 2010*).

Die Nase wird in vielen anderen Studien ebenfalls als häufigste Lokalisation des BCC beschrieben (*Heckmann, 2002; Kang et al., 2016; Richmond-Sinclair et al., 2009; Smeets et al., 2004*). Hier können mehrere Gründe vorliegen: Zum einen liegt die Nase im Bereich der Sonnenterasse im Mittelgesicht und unterliegt damit einer deutlich erhöhten Sonnenexposition (*Diffey et al., 1979*), wobei neben der UV-Belastung auch Hauttextur und -beschaffenheit eine Rolle spielen (*Heckmann, 2002*). Zum anderen werden BCC im Bereich der Nase eher stationär operiert, da es hierbei oftmals zu vermehrten Blutungen kommt und die Defektverschlüsse häufiger durch aufwändige Lappenplastiken oder Hauttransplantationen erfolgen müssen (*Eichhorn et al., 2014; Petres und Rompel, 2007; Robinson et al., 2014*).

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigte sich nach Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen bei der Anzahl der Exzisionen ($p=0,684$). Auch nach dichotomer Umkodierung der abhängigen Variable in keine Exzision/mindestens eine Exzision und Berechnung mittels des Fisher-Freeman-Halton-Exact-Tests konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Anzahl der Exzisionen festgestellt werden ($p=0,740$). Es muss in diesem Fall also angenommen werden, dass für alle Lokalisationen gleich viele Exzisionen notwendig sind. Im Vergleich dazu berichten Alam et al, dass die Tumorlokalisierung die Anzahl der Exzisionen signifikant beeinflusst, wobei im Nasen- und Ohrenbereich mit durchschnittlich 2,01 bzw. 2,06 die meisten Exzisionen benötigt wurden. Dabei muss jedoch erwähnt werden, dass bei der Signifikanzberechnung Lokalisationen des gesamten Körpers miteinbezogen wurden (*Alam et al., 2010*). Auch in einer Studie von Batra konnte aufgezeigt werden, dass Tumore an Nase, Ohren, Augenlidern und Schläfen signifikant mehr Exzisionen als andere Regionen benötigen und somit eine größere subklinische Ausdehnung haben (*Batra und Kelley, 2002*).

Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie, bei welcher die Zusammenhänge zwischen der Lokalisation in der sog. H-Zone (Augen-, Nasen-, Mund- und Ohrenbereich, Schläfen und Kieferkante) und der Anzahl an Exzisionen untersucht wurden, kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (*Hoorens et al., 2016*).

5.3 BCC in Vorgeschichte

Das Auftreten von BCC in der Vorgeschichte des Patienten spielt eine bedeutsame Rolle bei der Risikostratifizierung für die Entwicklung weiterer BCC. So fanden Marcil und Stern in einer Metanalyse von sieben Studien heraus, dass das Risiko für die Entstehung eines weiteren BCC etwa drei Jahre nach der Erstdiagnose BCC im Gegensatz zur Vergleichspopulation um das zehnfache erhöht war (*Marcil und Stern, 2000*).

Weniger als die Hälfte der Patienten in diesem Kollektiv (43,2%) hatten BCC in ihrer Vorgeschichte. Dieses entspricht 41 der 95 Patienten. Vergleicht man das Kollektiv dieser Dissertation (43,2%) mit anderen Studien, liegt der Anteil der Patienten mit BCC in der Vorgeschichte genau im Mittelfeld: So hatten in einer Studie von Greywal et al 1212 der 2044 Patienten (59,3%) bereits BCC in ihrer Vorgeschichte (*Greywal et al., 2020*). Smeets et al stellten in einer retrospektiven Studie mit 620 Patienten fest, dass 31,1% der Patienten BCC in der Vorgeschichte hatten (n=427) (*Smeets et al., 2004*). In einer weiteren Studie gaben 234 von 1.337 Patienten an (18%), bereits BCC gehabt zu haben (*Richmond-Sinclair et al., 2009*).

Patienten mit BCC in der Vorgeschichte erhielten durchschnittlich 1,12 Nachexzisionen und somit signifikant mehr Nachexzisionen als Patienten ohne diese Historie (p=0,013). Diese erhielten im Schnitt nur 0,52 Nachexzisionen. Nach anschließend durchgeführter Bonferroni-Holm-Korrektur stellte sich der p-Wert mit 0,104 jedoch nicht mehr signifikant dar. Dementsprechend würde man für eine ausführlichere Untersuchung der Zusammenhänge eine deutlich höhere Fallzahl benötigen. Mittels linearer Regression konnte herausgefunden werden, dass Patienten ohne BCC in der Vorgeschichte 0,574 Nachexzisionen weniger als Patienten mit BCC in der Vorgeschichte erhalten.

Da es keine Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und der genauen Anzahl an Exzisionen bzw. Nachexzisionen untersuchen, sind Vergleiche zu anderen Studien hierbei erschwert. Greywal et al untersuchten in ihrer Studie BCC mit ausgeprägter subklinischer Ausdehnung (= Basal cell carcinoma with large subclinical extension (BCC-LSE)). Diese BCC wurden als Tumore definiert, die mindestens drei Exzisionen benötigen, um eine vollständige Tumorentfernung zu erreichen. Insgesamt wurden 2044 BCC-Fälle in die Analyse eingeschlossen, davon waren 504 (24,6%) BCC mit ausgeprägter subklinischer Ausdehnung. 365 Patienten (96,9 %) der 504 BCC-LSE-Fälle und

damit ein sehr großer Teil der Patienten hatten in ihrer Krankengeschichte bereits BCC. Es konnte aufgezeigt werden, dass BCC in der Vorgeschichte des Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von BCC-LSE und damit auf die Anzahl an Exzisionen bzw. Nachexzisionen haben (*Greywal et al., 2020*).

Wie bereits bekannt, sind die wichtigsten Faktoren in der Entstehung von BCC die intermittierende intensive UV-Exposition bzw. die kumulative UV-Lebenszeitdosis, sodass man davon ausgehen kann, dass Patienten mit BCC in ihrer Vorgeschichte insgesamt einer erhöhten UV-Belastung ausgesetzt waren (*Kasumagic-Halilovic et al., 2019*). Greywal et al konnten in ihrer Studie auch zeigen, dass BCC in der chronisch sonnenexponierten H-Zone (Augen-, Nasen-, Mund- und Ohrenbereich, Schläfen und Kieferkante) eine ausgeprägtere subklinische Ausdehnung aufweisen als BCC an anderen Lokalisationen und die UV-Belastung somit einen Einfluss auf die Anzahl an Exzisionen bzw. Nachexzisionen hat (*Greywal et al., 2020*).

Nach dichotomer Umkodierung der abhängigen Variable in keine Nachexzision/mindestens eine Nachexzision stellte sich erneut ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Nachexzisionen und BCC in der Vorgeschichte dar ($p=0,013$). Die Chance (Odds-Ratio), dass ein Patient mit BCC in der Vorgeschichte mindestens eine Nachexzision und demnach mindestens zwei Exzisionen erhält, ist um das 2,88-fache und somit um 188% erhöht. In der Studie von Greywal et al hatten Patienten mit BCC in der Vorgeschichte eine 2,48-mal höhere Wahrscheinlichkeit, ein BCC mit ausgeprägter subklinischer Ausdehnung zu entwickeln und somit mindestens drei Exzisionen zu benötigen (*Greywal et al., 2020*). Auch hier ist ein direkter Vergleich nur bedingt möglich, da die genaue Anzahl der Exzisionen bzw. Nachexzisionen nicht dokumentiert wurde. Wie bereits erwähnt, wurden die BCC-LSE in der Studie jedoch als Tumore definiert, die mindestens drei Exzisionen benötigen, um eine vollständige Tumorentfernung zu erreichen. Somit ist eine Tendenz erkennbar, dass Patienten mit BCC in der Vorgeschichte mehr Nachexzisionen als Patienten ohne diese Historie benötigen.

Aufgrund der mageren Studienlage sind jedoch unbedingt weitere und größer angelegte Studien notwendig, um den Zusammenhang genauer zu untersuchen.

5.4 Rezidivtumor

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie traten bei 7 Patienten Lokalrezidive auf (7,4%), während es in den übrigen Fällen (92,6%) zu BCC-Neuerkrankungen kam. Vergleicht man diese Werte mit anderen Studien, so fallen sehr unterschiedliche Werte auf. Während der Anteil der Patienten mit einem Rezidivtumor in der Studie von Kang et al bei 2,2% liegt (*Kang et al., 2016*), geben andere Autoren Werte zwischen 8,5% und 49,2% an (*Batra und Kelley, 2002; Hoorens et al., 2016; Kasumagic-Halilovic et al., 2019; Leibovitch et al., 2005b; Mosterd et al., 2008; Smeets et al., 2004*). Der Anteil von 7,4% Rezidivtumoren in unserem Patienten-kollektiv ist damit im Vergleich eher niedrig. Gerade wenn man bedenkt, dass eher komplexere Tumore, zu denen auch Rezidive gehören, im stationären Rahmen behandelt werden, erscheint dieser Anteil noch geringer. Allerdings besteht die Möglichkeit einer Verzerrung, da die medizinische Patientenhistorie oft nicht vollständig vorlag und auch die Patienten nicht immer vollständige Angaben machen konnten. Gerade Patienten, bei denen in der Vergangenheit schon mehrere Hauttumore aufgetreten sind, konnten sich oft nicht klar erinnern, wo diese Tumore lokalisiert waren, welche genaue Diagnose gestellt wurde und in welchen Bereichen bereits Operationen stattfanden.

Obwohl bei Patienten ohne Lokalrezidiv nur 0,74 Nachexzisionen und bei Patienten mit einem Lokalrezidiv durchschnittlich 1,29 Nachexzisionen durchgeführt wurden, zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung nach Anwendung des Median-Tests kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Rezidivtumoren und der Anzahl an Nachexzisionen ($p=0,551$). Auch nach dichotomer Umkodierung der abhängigen Variable in keine Nachexzision/mindestens eine Nachexzision konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,700$). Leibovitch et al fanden in einer Studie mit 11127 Patienten heraus, dass Rezidivtumore signifikant größer als Primärtumore waren und auch signifikant mehr Exzisionen benötigten. Dabei wurden für Rezidivtumore durchschnittlich 1,86 Exzisionen benötigt, während bei Primärtumoren im Schnitt nur 1,63 Exzisionen durchgeführt werden mussten (*Leibovitch et al., 2005b*). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Santos-Arroyo et al und Ceder et al: Hier betrug die durchschnittliche Anzahl der benötigten Operationen bis zum R0-Status bei rezidivierenden Tumoren 2,22 bzw. 2,11, während bei Primärtumoren im Mittel 1,61 bzw. 1,89 Exzisionen notwendig wurden (*Ceder et al., 2021; Santos-Arroyo et al., 2019*).

Mittlerweile konnten mehrere Studien aufzeigen, dass Rezidive im Vergleich zu Primärtumoren eine deutlich ausgeprägtere subklinische Ausdehnung haben (*Batra und Kelley, 2002; Hoorens et al., 2016*). Eine Erklärung der Ergebnisse dieser Dissertation kann also darin liegen, dass die Operateure in diesem Wissen direkt einen größeren Sicherheitsabstand gewählt und tiefere Schnitte durchgeführt haben, sodass nicht signifikant mehr Nachexzisionen im Vergleich zu Primärtumoren notwendig wurden.

5.5 Alter

In dieser Stichprobe beträgt das mittlere Alter 75 Jahre (Standardabweichung +/- 10 Jahre) und liegt, verglichen mit anderen Studien, etwas über dem Durchschnitt. In der Studie von Leibovitch et al mit 11127 Patienten betrug das Durchschnittsalter 62 Jahre +/- 14 Jahre (*Leibovitch et al., 2005b*). Die Patienten in der Studie von Flohil et al hatten ein mittleres Alter von 66,3 Jahren (*Flohil et al., 2012*). Auch andere Autoren kamen zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen (*Heckmann, 2002; Hoorens et al., 2016; Smeets et al., 2004*). Eine Begründung des erhöhten mittleren Alters kann darin liegen, dass alle Patienten in diesem Kollektiv stationär operiert wurden. Gerade ältere multimorbide Patienten werden im stationären Rahmen behandelt, um etwaige Komplikationen direkt therapieren zu können.

Im Rahmen dieser Datenanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten, insbesondere dem höheren Alter, und der Anzahl der Nachexzisionen festgestellt werden ($p=0,922$). Auch nach dichotomer Umwandlung der abhängigen Variable in keine Nachexzision/mindestens eine Nachexzision zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,289$). Auch hier kann vermutet werden, dass Operateure direkt einen größeren Sicherheitsabstand gewählt und tiefere Schnitte durchgeführt haben, um bei älteren multimorbiden Patienten Nachexzisionen und damit mögliche Komplikationen zu vermeiden.

Batra und Kelley, die in einer retrospektiven Studie Risikofaktoren für das Auftreten von BCC mit ausgeprägter subklinischer Ausdehnung untersuchten, konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem höheren Alter und der Anzahl an Exzisionen feststellen. Sie fanden jedoch heraus, dass Patienten unter 35 Jahren eine signifikant geringere Chance haben, drei oder mehr Exzisionen zu benötigen (*Batra und Kelley, 2002*).

Im Gegensatz dazu konnten Hoorens et al sowie Flohil et al in ihren univariaten Analysen zeigen, dass Patienten mit einem Alter von mindestens 80 Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko haben, mehr als eine Exzision und somit mindestens eine Nachexzision zu benötigen (Flohil et al., 2012; Hoorens et al., 2016).

5.6 Geschlecht

Von den 95 Patienten sind 54 Männer (56,8%) und 41 Frauen (43,2%). Es zeigt sich also, dass deutlich mehr Männer als Frauen wegen BCC in Behandlung befanden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren: In der Studie von Leibovitch et al mit 11127 Patienten betrug der Anteil der männlichen Patienten 52,9% und der Frauenanteil demnach 47,1% (Leibovitch et al., 2005b). Auch Smeets et al geben einen männlichen Patientenanteil von 56% und weiblichen Patientenanteil von 44% an (Smeets et al., 2004). Eine mögliche Erklärung der ungleichen Geschlechterverteilung kann darin liegen, dass Frauen häufiger Sonnenschutzprodukte im Gesicht verwenden, um Hautkrebs und einer vorzeitigen Hautalterung entgegenzuwirken (Holman et al., 2015). Diese Ergebnisse unterstützen zudem die Theorie, dass Unterschiede bei Frisur/Haarlänge und die geschlechtsbedingte unterschiedliche Prävalanz der androgenetischen Alopezie dazu führen, dass Männer weniger Haar und somit einen schlechteren UV-Schutz im Kopf- und Halsbereich haben.

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigte sich nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests bei einem p-Wert von 0,444 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern bezogen auf die Anzahl an Exzisionen. Im Mittel musste bei Männern und Frauen nur jeweils eine Nachexzision durchgeführt werden. Auch nach dichotomer Umwandlung der abhängigen Variable in keine Nachexzision/mindestens eine Nachexzision konnte kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Anzahl der Nachexzisionen festgestellt werden ($p=0,404$). In einer Studie von Flohil et al zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Anzahl an Exzisionen. Hierbei erhielten Frauen und Männer im Schnitt jeweils 1,8 Exzisionen und somit 0,8 Nachexzisionen (Flohil et al., 2012). Hoorens et al fanden heraus, dass das Geschlecht mit keinem höheren Risiko assoziiert ist, mehr als eine Exzision und somit mindestens eine Nachexzision zu benötigen (Hoorens et al., 2016).

5.7 Hauttyp nach Fitzpatrick

Der in dieser Studie am häufigsten vertretene Hauttyp nach Fitzpatrick ist der Hauttyp 2 mit 85,3%, während Hauttyp 3 in 10,5% und Hauttyp 1 in 4,2% der Fälle auftraten. Die Hauttypen 4-6 waren in diesem Patientenkollektiv nicht vertreten.

Eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien ist kaum gegeben, da die Verteilung der einzelnen Hauttypen u.a. vom Lebensort und der ethnischen Herkunft des Patientenkollektivs abhängig ist. Zum Beispiel liegt der Anteil der dunkelhäutigen aus Afrika stammenden Einwohner in Deutschland bei 1,2% (*Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020*), während der Anteil der afroamerikanischen Bevölkerung in den USA mit über 13% deutlich höher ist (*Rastogi et al., 2011*). Auch im Vergleich mit einer anderen deutschen Studie zeigen sich deutliche Unterschiede: Hier liegt der Anteil von Hauttyp 1 bei 7,2%, Hauttyp 2 bei 56,8%, Hauttyp 3 bei 34,7% und Hauttyp 4 bei 1,4%. Die Hauttypen 4 und 5 waren in diesem Kollektiv nicht vertreten (*Bauer et al., 2020*).

Patienten mit dem Hauttyp 1 erhielten durchschnittlich 1,5 Nachexzisionen, um eine R0-Resektion zu erreichen. Im Gegensatz dazu waren es bei Hauttyp 2 im Mittel 0,81 und bei Hauttyp 3 sogar nur durchschnittlich 0,2 Nachexzisionen. Auch bei der maximalen Anzahl der Nachexzisionen zeigen sich Unterschiede. So lag das Maximum bei Patienten mit Hauttyp 3 bei nur einer einzigen Nachexzision, während bei Hauttyp 1 und 2 die maximale Anzahl der Nachexzisionen 4 bzw. sogar 5 betrug. Trotzdem zeigte sich nach Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Nachexzisionen und den Hauttypen nach Fitzpatrick ($p=0,134$). Auch nach dichotomer Umkodierung der abhängigen Variable in keine Nachexzision/mindestens eine Nachexzision konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Hauttypen nach Fitzpatrick festgestellt werden ($p=0,224$).

Da es keine Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen den Hauttypen nach Fitzpatrick und der genauen Anzahl an Exzisionen bzw. Nachexzisionen untersuchen, sind Vergleiche zu anderen Studien erschwert. In einer einzigen Studie wurde herausgefunden, dass Patienten mit Hauttyp 1 nach Fitzpatrick im Gegensatz zu den Hauttypen 2-4 eine 1,36-fach höhere Chance haben, ein BCC-LSE zu entwickeln und somit mehr als 3 Exzisionen zu benötigen (*Greywal et al., 2020*). Aufgrund der mageren Studienlage sind jedoch unbedingt

weitere und größer angelegte Studien notwendig, um den Zusammenhang genauer zu untersuchen und daraus exakte Schlüsse ziehen zu können.

5.8 Optische Abgrenzbarkeit

In der gängigen Literatur werden sklerodermiforme, mikronoduläre sowie metatypische BCC als optisch schlecht abgrenzbare Tumore beschrieben. Noduläre und superfizielle BCC gelten hingegen als klinisch gut abgrenzbar (*Cameron et al., 2019; Hendrix, 1996; Hendrix und Parlette, 1996; Marzuka und Book, 2015; Sexton et al., 1990*). So beschreibt Hendrix, dass sowohl noduläre als auch mikronoduläre und sklerodermiforme BCC eine klinisch inapparente Tumorausdehnung aufweisen, diese jedoch bei nodulären BCC deutlich kleiner ist. Insbesondere die Größe des Gewebedefektes nach R0-Resektion ist bei mikronodulären sowie sklerodermiformen BCC signifikant größer als bei nodulären BCC (*Hendrix, 1996; Hendrix und Parlette, 1996*).

Obwohl sklerodermiforme, mikronoduläre und metatypische BCC zusammengenommen weniger als 50% aller BCC ausmachen (*Bowman et al., 2003; Cameron et al., 2019; Scrivener et al., 2002; Sexton et al., 1990*), sind in dieser Studie mehr als die Hälfte der Tumore (66,3%) optisch schlecht vom gesunden Hautgewebe abgrenzbar. Während Patienten mit einem optisch gut abgrenzbaren BCC durchschnittlich nur 0,34 Nach-exzisionen mit einem Maximum von 2 benötigten, erhielten Patienten mit optisch schlecht abgrenzbaren BCC im Mittel 1,0 Nachexzisionen mit einem Maximum von 5. Nach Anwendung der linearen Regression zeigte sich, dass Patienten mit optisch nicht gut abgrenzbaren BCC 0,556 Nachexzisionen mehr als Patienten mit optisch gut abgrenzbaren BCC erhielten.

Der Median-Test zeigte zwar einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,011$), jedoch ist der p-Wert nach Bonferroni-Holm-Korrektur nicht mehr signifikant ($p=0,099$). Das würde in diesem Fall bedeuten, dass für eine genauere Untersuchung eine deutlich höhere Fallzahl benötigt wird. Nach der dichotomen Umwandlung der benötigten Nachexzisionen zeigte sich bezüglich der optischen Abgrenzbarkeit ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,011$).

Die durchschnittliche Anzahl der Exzisionen, welche für eine R0-Resektion benötigt wurde, betrug in der Studie von Santos-Arroyo et al bei mikronodulären und sklerodermiformen BCC 2,03, während bei nodulären und superfiziellen BCC durchschnittlich 1,56 Exzisionen

notwendig wurden (*Santos-Arroyo et al., 2019*). Somit wurden bei optisch gut abgrenzbaren BCC durchschnittlich 0,56 Nachexzisionen und bei optisch schlecht abgrenzbaren BCC durchschnittlich 1,03 Nachexzisionen durchgeführt. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit zeigt sich also ein ähnliches Ergebnis.

In den Studien von Hendrix bzw. Hendrix und Parlette war die Anzahl der erforderlichen Exzisionen bei mikronodulären und sklerodermiformen BCC im Vergleich zu nodulären BCC auch signifikant höher. So wurden 28,8 bzw. 30,5 % der nodulären BCC bereits nach einer Exzision komplett entfernt. Im Vergleich dazu konnten nur 9,4% der sklerodermiformen und 15,9% der mikronodulären BCC mit einer Exzision und somit ohne Nachexzision RO-reseziert werden (*Hendrix, 1996; Hendrix und Parlette, 1996*).

Greywal et al konnten ebenfalls zeigen, dass metatypische, mikronoduläre und sklerodermiforme BCC ein signifikant höheres Risiko für eine ausgeprägte subklinische Tumorausdehnung besitzen und damit die Anzahl der Exzisionen bzw. Nachexzisionen beeinflussen. Patienten mit diesen optisch schlecht abgrenzbaren BCC-Subtypen wiesen eine 1.65-mal höhere Wahrscheinlichkeit auf, ein BCC mit ausgeprägter subklinischer Ausdehnung zu entwickeln und somit mindestens drei Exzisionen zu benötigen (*Greywal et al., 2020*). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien beschrieben (*Batra und Kelley, 2002, Hoorens et al., 2016*).

Es lässt sich zum einen vermuten, dass das histologische Wachstumsmuster der mikronodulären und sklerodermiformen BCC die optisch schlechte Abgrenzbarkeit und die damit erhöhte Anzahl der Nachexzisionen bedingt. Wie das noduläre BCC weist auch das mikronoduläre BCC runde bzw. ovale Tumornester auf. Diese Nester sind jedoch kleiner und weitläufiger verstreut und können durch fingerartige Ausläufer die Dermis sowie die Subcutis ohne klinisch auffällige Gewebeerdrängung infiltrieren (*Marzuka und Book, 2015*). Durch die hirschgeweihartig verzweigten Basaloidzellstränge der sklerodermiformen BCC verläuft die Infiltration tieferer Gewebsschichten ebenfalls oft subklinisch (*Dourmishv et al., 2013; Marzuka und Book, 2015*).

Zum anderen kann die signifikant erhöhte Anzahl an Nachexzisionen auch durch den Operateur selbst beeinflusst werden. Man kann vermuten, dass durch die schwierige optische Abgrenzbarkeit und durch den Anspruch, möglichst gewebesparend zu arbeiten, unterbewusst ein zu geringer Sicherheitsabstand gewählt wird.

5.9 Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern/oralen Antikoagulanzen

Da die heutigen Patienten ein zunehmendes Lebensalter sowie diverse Komorbiditäten aufweisen, spielen OAK bzw. TAH eine immer größer werdende Rolle, um u.a. die Progression von Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufzuhalten.

In diesem Kollektiv nahmen 54,7% der Patienten OAK und/oder TAH ein. Davon nahmen 25,3% der Patienten DOAK, 18,9% ASS und 9,5% Vitamin K-Antagonisten ein. Bei einem einzigen Patienten wurde eine orale Kombinationstherapie mit ASS und DOAK durchgeführt. Eine Medikation mit ADP-Rezeptor-Antagonisten wie z.B. Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, lag in diesem Patientenkollektiv nicht vor.

In einer prospektiven Studie von Kargi et al mit 102 Patienten, bei denen kleinere dermatologische Operationen durchgeführt wurden, zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: hier erfolgte die Einnahme von OAK und/oder TAH bei 56,7% der Patienten (*Kargi et al., 2002*). Im Gegensatz dazu lag der Anteil der Patienten mit dieser Medikamenteneinnahme in einer Studie von Shipkov et al bei nur 17,3% (*Shipkov et al., 2015*).

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde wie bereits erwähnt eine dichotome Umwandlung der Variablen in „Einnahme dieser Medikation“ und „keine Einnahme dieser Medikation“ vorgenommen, welche auch als Grundlage der Signifikanzberechnung diente. Bei Patienten ohne OAK bzw. TAH wurden durchschnittlich 0,95 Nachexzisionen benötigt, während der Median bei 1 lag. Patienten mit diesen Medikamenten erhielten im Schnitt jedoch nur 0,63 Nachexzisionen bei einem Median von 0. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Jedoch muss beachtet werden, dass der p-Wert nach Bonferroni-Holm-Korrektur keine Signifikanz mehr aufweist und diese Studie somit einer weitaus höheren Fallzahl bedarf.

Nach dichotomer Umkodierung der abhängigen Variable in keine Nachexzision/mindestens eine Nachexzision stellte sich erneut ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von OAK und/oder TAH und der Anzahl an Nachexzisionen dar. Mithilfe der linearen Regression zeigte sich, dass Patienten mit dieser Medikation 0,346 Nachexzisionen weniger als Patienten ohne diese Medikation erhalten.

Leider existieren bisher keine Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von OAK/TAH und der Anzahl an Nachexzisionen bzw. Exzisionen untersuchen. In einigen

Studien wurde jedoch gerade bei der Einnahme von Vitamin K-Antagonisten ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko festgestellt (*Blasdale und Lawrence, 2008; Eichhorn et al., 2014*). Es kann also vermutet werden, dass die Operateure in diesem Wissen direkt einen größeren Sicherheitsabstand gewählt und tiefere Schnitte durchgeführt haben, sodass Patienten mit OAK und/oder TAH weniger Nachexzisionen erhielten. Aufgrund fehlenden Studien, die einen direkten Zusammenhang untersuchen, sind jedoch unbedingt weitere und größer angelegte Studien notwendig, um genauere Schlüsse ziehen zu können.

5.10 Histologie (metatypisches BCC)

Wie bereits erwähnt besitzt das metatypische BCC histomorphologisch sowohl Merkmale eines BCC als auch eines Plattenepithelkarzinoms und zeichnet sich dabei durch ein schnelles und vergleichsweise aggressives Wachstum mit erhöhten Rezidiv- und Metastasierungsraten aus (*Bowman et al., 2003; Crowson, 2006*).

Der prozentuale Anteil des metatypischen BCC liegt je nach Studie zwischen 0,2% und 3,5% (*Batra und Kelley, 2002; Ceder et al., 2021; Hoorens et al., 2016; Leibovitch et al., 2005b*), wohingegen der prozentuale Anteil des metatypischen BCC in diesem Patientenkollektiv mit 8,4% deutlich höher ist.

Bei Patienten mit metatypischen BCC wurden durchschnittlich 0,88 Nachexzisionen benötigt, während Patienten mit nicht-metatypischen 0,77 Nachschnitte erhielten.

Ähnliches beschreiben auch Leibovitch et al in ihrer prospektiven, multizentrischen Studie. In dieser wurden im Schnitt 1,7 Exzisionen und damit 0,7 Nachexzisionen für eine vollständige Entfernung der metatypischen BCC benötigt (*Leibovitch et al., 2005a*).

Nach Anwendung des Median-Tests zeigte sich der p-Wert mit 0,827 jedoch nicht signifikant, sodass das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von metatypischen BCC keinen Einfluss auf die Anzahl der Nachexzisionen hat. Auch nach dichotomer Umkodierung der abhängigen Variable in keine Nachexzision/mindestens eine Nachexzision konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=1,000$). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit einer Studie von Bowman et al, in welcher 27 metatypische BCC, 745 BCC mit anderen histologischen Subtypen sowie 228 Plattenepithelkarzinome u.a. hinsichtlich der benötigten Exzisionen untersucht wurden. Hier betrug die durchschnittliche Anzahl der benötigten Operationen bis zum R0-Status bei metatypischen BCC 2,00, während bei BCC

mit anderen histologischen Subtypen im Mittel 1,62 Exzisionen notwendig wurden. Die Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Tumorarten waren statistisch jedoch nicht signifikant (*Bowman et al., 2003*).

Batra und Kelley konnten in einer univariaten Analyse aufzeigen, dass die Chance für eine ausgeprägte subklinische Tumorausdehnung und somit die Notwendigkeit von mehr als drei Exzisionen bzw. zwei Nachexzisionen nicht signifikant erhöht ist (*Batra und Kelley, 2002*). Hoorens et al kommen zu dem gleichen Ergebnis (*Hoorens et al., 2016*).

6 Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom macht anteilig über 75% aller nicht-melanotischen Hautkrebsarten aus und ist die häufigste maligne Erkrankung des Menschen mit hellem Hauttyp. Jährlich kommt es weltweit zu mehr als zwei Millionen Neuerkrankungen mit steigender Inzidenzrate. Dabei befinden sich über 80% der Basalzellkarzinome im Bereich des Kopfes und des Nackens. Obwohl das Basalzellkarzinom ein nur langsames Wachstum mit geringer Metastasierungsfähigkeit zeigt, wächst es lokal infiltrierend und kann über einen gewissen Zeitraum Muskeln, Knochen und Knorpel destruieren, sodass eine adäquate Therapie zwingend notwendig ist. Gerade bei Tumoren des Gesichts ist die mikrographisch kontrollierte Chirurgie laut den aktuellen Leitlinien das Mittel der Wahl. Während in vielen anderen Ländern Mohs mikrographische Chirurgie als Goldstandard gilt, werden in Deutschland eher andere Methoden der mikrographisch kontrollierten Chirurgie verwendet. Bisher existieren jedoch nur wenige Studien zu der hier verwendeten Brotlaibtechnik.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, verschiedene Faktoren zu analysieren, welche die Anzahl der Nachexzisionen bei Basalzellkarzinomen des Kopfes bis zum R0-Status beeinflussen können. Dazu erfolgte eine prospektive Analyse von insgesamt 100 Patienten, welche im Zeitraum vom 23.07.2019 bis zum 11.11.2019 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Lübeck stationär aufgenommen und mittels mikrographisch kontrollierter Chirurgie operiert wurden. In die Auswertung wurden aufgrund der Einschlusskriterien jedoch nur Daten von 95 Patienten eingebracht, von denen 56,8% Männer und 43,2% Frauen mit einem Gesamaltersdurchschnitt von 75 Jahren waren. Um in der Behandlung von Basalzellkarzinomen einen R0-Status durch die operative Therapie zu erreichen, wurde durchschnittlich eine Nachexzision bzw. zwei Exzisionen durchgeführt. Die Anzahl an Nachexzisionen wurde hierbei signifikant durch das Vorhandensein von Basalzellkarzinomen in der Vorgeschichte, die Medikation mit oralen Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmern sowie die optische Abgrenzbarkeit beeinflusst. So konnte in der vorliegenden Arbeit mithilfe einer linearen Regressionsanalyse herausgefunden werden, dass Patienten ohne Basalzellkarzinome in der Vorgeschichte 0,574 Nachexzisionen weniger als Patienten mit Basalzellkarzinomen in der Vorgeschichte erhalten. Patienten mit optisch nicht gut abgrenzbaren Tumoren

benötigen hingegen 0,556 Nachexzisionen mehr als Patienten mit optisch gut abgrenzbaren Tumoren. Bezüglich der Patienten mit oralen Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmern in der Medikation zeigte sich, dass diese 0,346 Nachexzisionen weniger als Patienten ohne diese Medikation erhalten. Daraus konnte eine Regressionsgleichung erstellt werden, mit welcher Werte vorhergesagt werden können, die nicht Teil der Daten sind. Diese lautet:

Anzahl Nachexzisionen = 1,291 – 0,574·BCC in Vorgeschichte + 0,556·Optisch gute Abgrenzbarkeit – 0,346·TAH/OAK in Medikation

Hinsichtlich der Lokalisation, des Vorliegens eines Lokalrezidivs, des Alters, des Geschlechts, des Hauttyps nach Fitzpatrick und des Vorliegens eines metatypischen Basalzellkarzinoms konnte kein signifikanter Zusammenhang zu der Anzahl an Nachexzisionen festgestellt werden.

In der existierenden Fachliteratur wurden diese verschiedenen Einflüsse auf die Anzahl an Nachexzisionen bzw. Exzisionen bisher nur unzureichend untersucht, sodass die vorliegende Arbeit ein weiterer Schritt ist, um die Therapie des Basalzellkarzinoms weiter verbessern und somit unnötige Nachexzisionen verhindern zu können. Weitere, größer angelegte Studien sind jedoch unabdingbar, um diese Ziele erreichen zu können.

7 Anhänge

7.1 Literaturverzeichnis

- Abbas OL, Borman H, 2012. Basal Cell Carcinoma: A Single-Center Experience. ISRN Dermatol. 2012: 1–6
- Ahnlide I, Zalaudek I, Nilsson F, Bjellerup M, Nielsen K, 2016. Preoperative prediction of histopathological outcome in basal cell carcinoma: flat surface and multiple small erosions predict superficial basal cell carcinoma in lighter skin types. Br. J. Dermatol. 175: 751–761
- Alam M, Berg D, Bhatia A, Cohen JL, Hale EK, Herman AR, Huang CC, Jiang SI, Kimyai-Asadi A, Lee KK, Levy R, Rademaker AW, White LE, Yoo SS, 2010. Association Between Number of Stages in Mohs Micrographic Surgery and Surgeon-, Patient-, and Tumor-Specific Features: A Cross-Sectional Study of Practice Patterns of 20 Early- and Mid-Career Mohs Surgeons. Dermatol. Surg. 36: 1915–1920
- Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R, 2015. Aktuelle Diagnostik und Behandlung des Basalzellkarzinoms. JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges. 13: 863–877
- Altmeyer P, 2020. Spalthauttransplantation - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/spalthauttransplantation-3740/bilder> (Tag des Zugriffs 02.06.2021)
- Altmeyer P, 2015a. Basalzellkarzinom knotiges - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/basalzellkarzinom-knotiges-629> (Tag des Zugriffs 11.09.20)
- Altmeyer P, 2015b. Basalzellkarzinom ulzeriertes - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/basalzellkarzinom-ulzeriertes-16881> (Tag des Zugriffs 11.09.20)
- Altmeyer P, 2015c. Basalzellkarzinom destruierendes - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/basalzellkarzinom-destruierendes-624> (Tag des Zugriffs 11.09.20)
- Altmeyer P, 2015d. Basalzellkarzinom sklerodermiformes - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/basalzellkarzinom-sklerodermiformes-631> (Tag des Zugriffs 11.09.20)

- Altmeyer P, 2015e. Basalzellkarzinom superfizielles - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/basalzellkarzinom-superfizielles-633> (Tag des Zugriffs 11.09.20)
- Athar M, Walsh SB, Kopelovich L, Elmets CA, 2011. Pathogenesis of nonmelanoma skin cancers in organ transplant recipients. *Arch. Biochem. Biophys.* 508: 159–163
- Bakos RM, Kriz M, Mühlstädt M, Kunte C, Ruzicka T, Berking C, 2011. Risk factors for early-onset basal cell carcinoma in a German institution. *Eur. J. Dermatol.* 21: 705–709
- Batra RS, Kelley L, 2002. Predictors of Extensive Subclinical Spread in Nonmelanoma Skin Cancer Treated With Mohs Micrographic Surgery. *Arch. Dermatol.* 138: 1043
- Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Brans R, Allam JP, Grobe W, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL, Schmitt J, FB181 study group, 2020. Basal cell carcinoma risk and solar UV exposure in occupationally relevant anatomic sites: do histological subtype, tumor localization and Fitzpatrick phototype play a role? A population-based case-control study. *J. Occup. Med. Toxicol.* 15: 28
- Benedetto PX, Poblete-Lopez C, 2011. Mohs Micrographic Surgery Technique. *Dermatol. Clin.* 29: 141–151
- Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R, 2014. Basal Cell Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 389–95
- Bianchi L, Bernardi G, Orlandi A, Chimenti S, 2003. Basosquamous cell carcinoma with massive cranial osteolysis: Correspondence. *Clin. Exp. Dermatol.* 28: 96–97
- Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK, 2010. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int. J. Cancer* 127: 2190–2198
- Blasdale C, Lawrence CM, 2008. Perioperative international normalized ratio level is a poor predictor of postoperative bleeding complications in dermatological surgery patients taking warfarin: Postoperative bleeding and warfarin. *Br. J. Dermatol.* 158: 522–526
- Boehringer A, Adam P, Schnabl S, Häfner HM, Breuninger H, 2015. Analysis of incomplete excisions of basal-cell carcinomas after breadloaf microscopy compared with 3D-

- microscopy: a prospective randomized and blinded study: Incomplete excisions of basal-cell carcinomas. *J. Cutan. Pathol.* 42: 542–553
- Bøgelund F, Philipsen P, Gniadecki R, 2007. Factors Affecting the Recurrence Rate of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm. Venereol.* 87: 330–334
- Bowman PH, Ratz JL, Knoepp TG, Barnes CJ, Finley EM, 2003. Basosquamous Carcinoma. *Dermatol. Surg.* 29: 830–833
- Boyd AS, Shyr Y, King LE, 2002. Basal cell carcinoma in young women: An evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J. Am. Acad. Dermatol.* 46: 706–709
- Breuninger H, Adam P, 2013. 3D Histology Evaluation of Dermatologic Surgery. Springer, London: pp. 11-26
- Breuninger H, Dietz K, 1991. Prediction of Subclinical Tumor Infiltration in Basal Cell Carcinoma. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 17: 574–578
- Breuninger H, Konz B, Burg G, 2007. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. *Dtsch. Ärztebl.* 6: 427-431
- Cabrera T, Garrido V, Concha A, Martin J, Esquivias J, Oliva MR, Ruizcabello F, Serrano S, Garrido F, 1992. HLA molecules in basal cell carcinoma of the skin. *Immunobiology* 185: 440–452
- Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM, 2019. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 80: 303–317
- Ceder H, Grönberg M, Paoli J, 2021. Mohs Micrographic Surgery for Primary Versus Recurrent or Incompletely Excised Facial High-risk Basal Cell Carcinomas. *Acta Derm. Venereol.* 101: 381
- Cerroni L, Garbe C, Metze D, Kutzner H, Kerl H (Eds.), 2016. Histologische Techniken, in: *Histopathologie der Haut.* Springer, Berlin Heidelberg: pp. 3–13
- Cohen J, 1992. A power primer. *Psychol. Bull.* 112: 155–159
- Collins A, Savas J, Doerfler L, 2019. Nonsurgical Treatments for Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol. Clin.* 37: 435–441
- Corona R, Dogliotti E, D’Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, Chinni LM, Gobello T, Mazzanti C, Puddu P, Pasquini P, 2001. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma in a

- Mediterranean Population: Role of Recreational Sun Exposure Early in Life. *Arch. Dermatol.* 137: 1162–1168
- Crowson AN, 2006. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod. Pathol.* 19: 127–147
- Custódio G, Locks LH, Coan MF, Gonçalves CO, Trevisol DJ, Trevisol FS, 2010. Epidemiology of basal cell carcinomas in Tubarão, Santa Catarina (SC), Brazil between 1999 and 2008. *An. Bras. Dermatol.* 85: 819–826
- Davis JS, Kitlowski EA, 1931. The immediate contraction of cutaneous grafts and its cause. *Arch. Surg.* 23: 954
- Daya-Grosjean L, 2009. Xeroderma Pigmentosum and Skin Cancer, in: Ahmad, S.I., Hanaoka, F. (Eds.), *Molecular Mechanisms of Xeroderma Pigmentosum, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York, New York, NY: pp. 19–27
- De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN, Leiden Skin Cancer Study, 2001. Relation between smoking and skin cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 19: 231–238
- Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO, Adami HO, 1997. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 8: 420–443
- Diffey BL, Tate TJ, Davis A, 1979. Solar dosimetry of the face: the relationship of natural ultraviolet radiation exposure to basal cell carcinoma localisation. *Phys. Med. Biol.* 24: 931–939
- Dourmishev L, Rusinova D, Botev I, 2013. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol. Online J.* 4: 12–17
- Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya NP, Subramaniam P, Thompson BS, Neale RE, Green AC, Whiteman DC, QSkin Study, 2017. Cigarette Smoking and the Risks of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 137: 1700–1708
- Eichhorn W, Barsukov E, Al-Dam A, Gröbe A, Smeets R, Eichhorn M, Heiland M, Kluwe L, Blessmann M, 2014. Postoperative bleeding risk for cutaneous surgery in the head and neck region with continued phenprocoumon therapy. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 42: 608–611

- Eichstaedt KE, Kovatch K, Maroof DA, 2013. A less conservative method to adjust for familywise error rate in neuropsychological research: the Holm's sequential Bonferroni procedure. *NeuroRehabilitation* 32: 693–696
- Finizio L, Vidali C, Calacione R, Beorchia A, Trevisan G, 2002. What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas? *Tumori* 88: 48–52
- Flohil SC, van Dorst AM, Nijsten T, Martino Neumann HA, Munte K, 2012. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: appropriateness of 'Rotterdam' criteria and predictive factors for three or more stages: MMS: 'Rotterdam' criteria and predictive factors. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27(10): 1228–1235
- Fritsch P, Schwarz T, 2018. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas.*, 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: pp. 750-751
- Gallagher RP, Ma B, McLean DI, Yang CP, Ho V, Carruthers JA, Warshawski LM, 1990. Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23: 413–421
- Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Eds.), 1997. *Dermatologische Onkologie.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: pp. 151-153
- Garcia-Plata D, Mozos E, Sierra MA, Peña J, Solana R, 1991. HLA expression in basal cell carcinomas. *Invasion Metastasis* 11: 166–173
- Garner KL, Rodney WM, 2000. Basal and squamous cell carcinoma. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* 27: 447–458
- Gloster HM, Brodland DG, 1996. The Epidemiology of Skin Cancer. *Dermatol. Surg.* 22: 217–226
- Goldman GD, 2005. Rotation flaps. *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al* 31: 1006–1013
- Gorlin RJ, 1987. Nevoid Basal-Cell Carcinoma Syndrome: *Medicine (Baltimore)* 66: 98–113
- Gottlöber P, Steinert M, Weiss M, Bebeshko V, Belyi D, Nadejina N, Stefani FH, Wagemaker G, Flidner TM, Peter RU, 2001. The Outcome of Local Radiation Injuries: 14 Years of Follow-up after the Chernobyl Accident. *Radiat. Res.* 155: 409–416

- Greywal T, Goldenberg A, Eimpunth S, Jiang SB, 2020. Key characteristics of basal cell carcinoma with large subclinical extension. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 34: 485–490
- Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR, 2001. Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, R.O.C.). *Cancer Causes Control* 12: 909–916
- Gupta V, Sharma VK, 2019. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin. Dermatol.* 37: 430–436
- Gurunluoglu R, Shafighi M, Gardetto A, Piza-Katzer H, 2003. Composite Skin Grafts for Basal Cell Carcinoma Defects of the Nose. *Aesthetic Plast. Surg.* 27: 286–292
- Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, Vorechovsky I, Holmberg E, Unden AB, Gillies S, Negus K, Smyth I, Pressman C, Leffell DJ, Gerrard B, Goldstein AM, Dean M, Toftgard R, Chenevix-Trench G, Wainwright B, Bale AE, 1996. Mutations of the Human Homolog of Drosophila patched in the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Cell* 85: 841–851
- Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP, 1990. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 49: 506–509
- Heckmann M, 2002. Frequency of Facial Basal Cell Carcinoma Does Not Correlate With Site-Specific UV Exposure. *Arch. Dermatol.* 138: 1494
- Hendrix JD, 1996. Micronodular Basal Cell Carcinoma: A Deceptive Histologic Subtype With Frequent Clinically Undetected Tumor Extension. *Arch. Dermatol.* 132: 295
- Hendrix JD, Parlette HL, 1996. Duplicitous Growth of Infiltrative Basal Cell Carcinoma: Analysis of Clinically Undetected Tumor Extent in a Paired Case-Control Study. *Dermatol. Surg.* 22: 535–539
- Herges A, Stieler W, Stadler R, 1993. Bazex-Dupré-Christol syndrome. Follicular atrophoderma, multiple basal cell carcinomas and hypotrichosis. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* 44: 385–391
- Holman DM, Berkowitz Z, Guy GP, Hawkins NA, Saraiya M, Watson M, 2015. Patterns of Sunscreen Use on the Face and Other Exposed Skin among US Adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73: 83-92

- Hoorens I, Batteauw A, Van Maele G, Lapiere K, Boone B, Ongenae K, 2016. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread. *Br. J. Dermatol.* 174: 847–852
- Ibrahim AM, Rabie AN, Borud L, Tobias AM, Lee BT, Lin SJ, 2014. Common patterns of reconstruction for Mohs defects in the head and neck. *J. Craniofac. Surg.* 25: 87–92
- Ibrahimi OA, Jih MH, Aluma-Tenorio MS, Goldberg LH, Kimyai-Asadi A, 2010. Repair of Scalp Defects Using an H-Plasty Type of Bilateral Advancement Flap. *Dermatol. Surg.* 36: 993–1997
- Ichihashi M, Ueda M, Budiyanto A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T, 2003. UV-induced skin damage. *Toxicology* 189: 21–39
- Ishizaki S, Tanaka M, Dekio I, Sawada M, Fujibayashi M, Shimizu S, 2016. The contribution of dermoscopy to early excision of basal cell carcinoma: A study on the tumor sizes acquired between 1998 and 2013 at a university hospital in Japan. *J. Dermatol. Sci.* 84: 360
- Jacob A, 1827. Observations Respecting an Ulcer of Peculiar Character, which Attacks the Eye-lids and Other Parts of the Face. *Dublin Hosp. Rep Commun Med Surg*: 232–239
- Johnson TM, Swanson N, Baker SR, 2000. Concepts of Sliding and Lifting Tissue Movement in Flap Reconstruction. *Dermatol Surg* 26(3): 274-278
- Johnson TM, Tschen J, Ho C, Lowe L, Nelson BR, 1994. Unusual basal cell carcinomas. *Cutis* 54: 85–92
- Kadono T, Inaoka T, Murayama N, Ushijima K, Nagano M, Nakamura S, Watanabe C, Tamaki K, Ohtsuka R, 2002. Skin manifestations of arsenicosis in two villages in Bangladesh. *Int. J. Dermatol.* 41: 841–846
- Kadouch DJ, Leeflang MM, Elshot YS, Longo C, Ulrich M, van der Wal AC, Wolkerstorfer A, Bekkenk MW, de Rie MA, 2017. Diagnostic accuracy of confocal microscopy imaging vs. punch biopsy for diagnosing and subtyping basal cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 31: 1641–1648

- Kang KW, Lee DL, Shin HK, Jung GY, Lee JH, Jeon MS, 2016. 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. Craniofacial Surg.* 17: 56–62
- Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, Stukel TA, Mott LA, 1999. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. *Int. J. Cancer* 81: 555–559
- Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, Stevens MM, 1996. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 88: 1848–1853
- Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA, 2002. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 224–226
- Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, Babuccu B, Altinyazar C, 2002. Complications of Minor Cutaneous Surgery in Patients Under Anticoagulant Treatment. *Aesthetic Plast. Surg.* 26: 483–485
- Kasumagic-Halilovic E, Hasic M, Ovcina-Kurtovic N, 2019. A Clinical Study of Basal Cell Carcinoma. *Med. Arch.* 73: 394–398
- Kim HS, Park JM, Mun JH, Song M, Ko HC, Kim BS, Kim MB, 2015. Usefulness of Dermatoscopy for the Preoperative Assessment of the Histopathologic Aggressiveness of Basal Cell Carcinoma. *Ann. Dermatol.* 27: 682–687
- Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH, 2005. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J. Am. Acad. Dermatol.* 53: 468–473
- Kopke LF, Konz B, 1995. Micrographic surgery. A current methodological assessment. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* 46: 607–614
- Kossard S, Epstein EH, Cerio R, Yu L, Weedon D, 2006. Basal cell carcinoma. *World Health Organ. Classif. Tumours Pathol. Genet. Skin Tumours*: 13–19

- Krebsregister Schleswig-Holstein (Ed.), 2021. Krebs in Schleswig-Holstein Band 12 -
Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017:
76-77
- Krompecher E, 1903. Der Basalzellenkrebs. Gustav Fischer, Jena
- Krompecher E, 1900. Der drüsenartige Oberflächenepithelkrebs. Beitr Path Anat 28: 1–41
- Kulichová D, Geimer T, Mühlstädt M, Ruzicka T, Kunte C, 2013. Surgical site infections in
skin surgery: A single center experience. J. Dermatol. 40(10): 779-85
- Lacour JP, 2002. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular
mechanisms. Br. J. Dermatol. 146: 17–19
- Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, Follmann M, Frank J,
Frerich B, Fritz K, Hauschild A, Heindl LM, Howaldt HP, Ihrler S, Kakkassery V,
Klumpp B, Krause-Bergmann A, Löser C, Meissner M, Sachse MM, Schlaak M,
Schön MP, Tischendorf L, Tronnier M, Vordermark D, Welzel J, Weichenthal M,
Wiegand S, Kaufmann R, Grabbe S, 2019. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut -
Teil 2: Therapie, Prävention und Nachsorge: S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom - Teil 2.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 17: 214–231
- Lehmann J, Schubert S, Emmert S, 2014. Xeroderma pigmentosum: diagnostisches
Vorgehen, interdisziplinäre Patientenversorgung und neue Therapieansätze. J.
Dtsch. Dermatol. Ges. 12: 867–873
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R, 2005a. Basosquamous carcinoma.
Cancer 104: 170–175
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R, 2005b. Basal cell carcinoma treated
with Mohs surgery in Australia I. Experience over 10 years. J. Am. Acad. Dermatol.
53: 445–451
- Levi F, Te VC, Randimbison L, Erler G, La Vecchia C, 2001. Trends in skin cancer incidence
in Vaud: an update, 1976–1998: Eur. J. Cancer Prev. 10: 371–373
- Liersch J, von Köckritz A, Schaller J, 2017. Dermatopathology 101. Part 2 - Skin tumors.
JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges. 15: 906–929
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F, 2012. A systematic review of worldwide
incidence of nonmelanoma skin cancer. Br. J. Dermatol. 166: 1069–1080

- Löser C, Rompel R, Möhrle M, Häfner HM, Kunte C, Hassel J, Hohenleutner U, Podda M, Sebastian G, Hafner J, Konz B, Kaufmann R, Breuninger H, 2010. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 8: 920–925
- Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska M, Strzelecka-Węklar D, Dańczak-Pazdrowska A, Adamski Z, 2013. Basal cell carcinoma – diagnosis. *Contemp. Oncol.* 17: 337–342
- Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, Walker GD, Fiala K, Housewright C, 2017. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 25: 291–301
- Marcil I, Stern RS, 2000. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch. Dermatol.* 136: 1524–1530
- Marzuka AG, Book SE, 2015. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management. *Yale J. Biol. Med.* 88: 167–179
- Michaëlsson G, Olsson E, Westermark P, 1981. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis. *Acta Derm. Venereol.* 61: 497–503
- Milán T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, 2003. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br. J. Dermatol.* 149: 115–123
- Miola AC, Miot HA, Kopke LF, 2020. On variations in micrographic surgery and the use of horizontal histological sections in the evaluation of the surgical margin. *An. Bras. Dermatol.* 95: 545–546
- Mohs FE, 1983. Contemporaries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 9: 806–814
- Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA, Mirabet S, Yañez JF, Bonet LA, Vilchez FG, Delgado JF, Manito N, Rábago G, Arizón JM, Romero N, Roig E, Blasco T, Pascual D, de la Fuente L, Muñiz J, 2010. Incidence and Risk Factors for Nonmelanoma Skin Cancer After Heart Transplantation. *Transplant. Proc.* 42: 3001–3005
- Moloney FJ, Comber H, Conlon PJ, Murphy GM, 2006. The role of immunosuppression in the pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 154: 790–791

- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW, 2008. 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.* 9: 1149–1156
- Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD, 2001. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch. Dermatol.* 137: 459–463
- Petres J, Rompel R, 2007. *Operative Dermatologie: Lehrbuch und Atlas, 2., erw. u. vollst. überarb. Aufl.* ed. Springer, Heidelberg: pp. 179-189
- Räßler F, Goetze S, Elsner P, 2017. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) - a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis and management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 31: 1119–1136
- Rassner G, 2009. *Dermatologie: Lehrbuch und Atlas, 9th ed.* Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München: pp. 239-243
- Rastogi S, Johnson T, Hoeffel E, Drewery M, 2011. *The Black Population: 2010.* U.S. Census Bureau
- Reifenberger J, 2020. Basalzellkarzinom, in: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (Eds.), *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 7., vollst. überarb. und akt. Aufl.* 2018. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg: pp. 1787-1796
- Richmond JD, Davie RM, 1987. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br. J. Plast. Surg.* 40: 63–67
- Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, Green AC, 2009. Incidence of Basal Cell Carcinoma Multiplicity and Detailed Anatomic Distribution: Longitudinal Study of an Australian Population. *J. Invest. Dermatol.* 129: 323–328
- Robert-Koch-Institut, 2019. *Krebs in Deutschland 2015/2016:* 68
- Robert-Koch-Institut, 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010:* 128
- Robinson JK, Hanke CW, Siegel DM, Fratila A, Bhatia AC, Rohrer TE, 2014. *Surgery of the Skin: Procedural Dermatology, 3rd ed.* Saunders: pp. 252-285

- Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H, 2007. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma: Epidemiology and aetiology of BCC. *Br. J. Dermatol.* 157: 47–51
- Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD, 1991. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat. Res.* 125: 318–325
- Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Tokuoka S, Kishikawa M, Iseki M, Kobuke T, Tokunaga M, 1998. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control* 9: 393–401
- Salavastru C, Tiplica GS, Fritz K, 2018. Lasertherapie des Basalzellkarzinoms. *Hautarzt* 69: 10–16
- Santos-Arroyo A, Carrasquillo OY, Cardona R, Sánchez JL, Valentín-Nogueras S, 2019. Non-Melanoma Skin Cancer Tumor’s Characteristics and Histologic Subtype as a Predictor for Subclinical Spread and Number of Mohs Stages required to Achieve Tumor-Free Margins. *P. R. Health Sci. J.* 38: 40–45
- Scales SJ, de Sauvage FJ, 2009. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 30: 303–312
- Scheithauer MO, Rettinger G, 2005. Operative treatment of functional facial skin disorders. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 4: 18
- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B, 2002. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br. J. Dermatol.* 147: 41–47
- Sexton M, Jones DB, Maloney ME, 1990. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23: 1118–1126
- Shipkov H, Irthum C, Seguin P, Mojallal A, Braye F, 2015. Evaluation of the risk of post-operative bleeding complications in skin cancer surgery without interruption of anticoagulant/antithrombotic medication: A prospective cohort study. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* 49: 242–246
- Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ, 1991. Recurrence Rates of Treated Basal Cell Carcinomas: Part 1: Overview. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 17: 713–718

- Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugović Mihić L, Bolanca Z, Simić D, 2008. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll. Antropol.* 32 Suppl 2: 167–170
- Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels G, Neumann H, 2004. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. *Br. J. Dermatol.* 151: 141–147
- Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020. Bevölkerung mit Migrationshintergrund – Ergebnisse des Mikrozensus 2020: 62
- Steinert M, Weiss M, Gottlöber P, Belyi D, Gergel O, Bebeshko V, Nadejina N, Galstian I, Wagemaker G, Flidner TM, Peter RU, 2003. Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the chernobyl accident. *J. Am. Acad. Dermatol.* 49: 417–423
- Sugiyama H, Misumi M, Kishikawa M, Iseki M, Yonehara S, Hayashi T, Soda M, Tokuoka S, Shimizu Y, Sakata R, Grant EJ, Kasagi F, Mabuchi K, Suyama A, Ozasa K, 2014. Skin Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors from 1958 to 1996. *Radiat. Res.* 181: 531–539
- Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, Gurzau E, Rudnai P, Koppova K, Févotte J, Vahter M, Leonardi G, Goessler W, Kumar R, Fletcher T, 2013. Occupational exposure to arsenic and risk of nonmelanoma skin cancer in a multinational European study: Arsenic exposure and risk of nonmelanoma skin cancer. *Int. J. Cancer* 133: 2182–2191
- Takenouchi T, 2011. Key points in dermoscopic diagnosis of basal cell carcinoma and seborrheic keratosis in Japanese: Dermoscopy of BCC and SK. *J. Dermatol.* 38: 59–65
- Telfer NR, Colver GB, Morton CA, 2008. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 159: 35–48
- Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ, 1999. A Systematic Review of Treatment Modalities for Primary Basal Cell Carcinomas. *Arch. Dermatol.* 135: 1177-83
- Tzellos TG, Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Triaridis S, Printza A, Klagas I, Zvintzou E, Kritis A, Karakiulakis G, Papakonstantinou E, 2011. Nodular basal cell carcinoma is

- associated with increased hyaluronan homeostasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 25: 679–687
- Ulrich M, Braunmuehl T, Kurzen H, Dirschka T, Kellner C, Sattler E, Berking C, Welzel J, Reinhold U, 2015. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br. J. Dermatol.* 173: 428–435
- von Braunmühl T, 2015. Optische Kohärenztomographie. *Hautarzt* 66: 499–503
- Watt TC, Inskip PD, Stratton K, Smith SA, Kry SF, Sigurdson AJ, Stovall M, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC, 2012. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 104: 1240–1250
- Wiklund K, Dich J, Holm LE, Eklund G, 1989. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Occup. Environ. Med.* 46: 809–814
- Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ, 2013. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases: Diagnosing BCC subtype: biopsy vs. excision. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27: 985–989
- Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, Müller B, Burg G, Urosevic M, Dummer R, 2003. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 98: 2708–2714
- Zouboulis CC, 2015. Kryochirurgie in der Dermatologie. *Hautarzt* 66: 834–848

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Noduläres BCC (<i>Altmeyer, 2015a</i>).....	7
Abbildung 2: Ulcus rodens (<i>Altmeyer, 2015b</i>).....	8
Abbildung 3: Ulcus terebrans (<i>Altmeyer, 2015c</i>)	8
Abbildung 4: Sklerodermiformes BCC (<i>Altmeyer, 2015d</i>)	9
Abbildung 5: Superfiziellles BCC (<i>Altmeyer, 2015e</i>)	10
Abbildung 6: Brotlaibtechnik (<i>Löser et al., 2010</i>)	15
Abbildung 7: Defektverschlussstechniken (Eigenanfertigung nach <i>Petres und Rompel, 2007</i>)	20
Abbildung 8: Spalthauttransplantation (<i>Altmeyer, 2020</i>)	21
Abbildung 9: Lokalisationsaufteilung	28
Abbildung 10: Verteilung der Lokalisationen	33
Abbildung 11: Verteilung der Anzahl an Nachexzisionen als Balkendiagramm.....	34
Abbildung 12: Nachexzisions-Mittelwerte der Lokalisationen	38
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	38
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	40
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Patienten mit Lokalrezidiv und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	41
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Alter und Anzahl der Nachexzisionen als Streudiagramm	42
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	43
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	44
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	46
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	47

Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Histologie und Anzahl der Nachexzisionen als Boxplot	48
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung als Histogramm	50
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung als Histogramm	53
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung als Histogramm	54

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung.....	32
Tabelle 2: Geschlechterverteilung.....	32
Tabelle 3: Altersverteilung nach Geschlecht	32
Tabelle 4: Verteilung der Lokalisationen	33
Tabelle 5: Verteilung der Anzahl der Nachexzisionen.....	34
Tabelle 6: Umrechnung in Gesamtanzahl der Exzisionen	34
Tabelle 7: Verteilung der Patienten mit BCC in der Vorgeschichte.....	35
Tabelle 8: Verteilung der Lokalrezidive	35
Tabelle 9: Verteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick.....	35
Tabelle 10: Verteilung der guten optischen Abgrenzbarkeit	35
Tabelle 11: Verteilung der metatypischen BCC.....	35
Tabelle 12: Verteilung der Medikationseinnahme.....	36
Tabelle 13: Verteilung der Medikationseinnahme.....	36
Tabelle 14: Verteilung der Wundverschlussarten	37
Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,684$).....	37
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,013$)	39
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Patienten mit Lokalrezidiv und Anzahl der Nachexzisionen ($p=0,551$)	40

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen (p=0,444).....	42
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen (p=0,134)	44
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen (p=0,011)	45
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen (p=0,036).....	47
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Histologie und Anzahl der Nachexzisionen (p=0,827).....	48
Tabelle 23: Verteilung der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung	49
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Lokalisation und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=0,740).....	49
Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Patienten mit BCC in der Vorgeschichte und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=0,013)	50
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Patienten mit Lokalrezidiv und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=0,700).....	51
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=0,404).....	51
Tabelle 28: Zusammenhang zwischen Hauttyp nach Fitzpatrick und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=0,224).....	52
Tabelle 29: Zusammenhang zwischen optischer Abgrenzbarkeit und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=0,011).....	52
Tabelle 30: Zusammenhang zwischen Medikation und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=0,036).....	53
Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Histologie und Anzahl der Nachexzisionen nach dichotomer Umkodierung (p=1,000).....	54
Tabelle 32: Multiple lineare Regression der signifikanten unabhängigen Variablen (p=0,001).....	55

7.4 Patienteninformation und -einverständniserklärung

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie

„Basalzellkarzinome des Kopfes – Eine prospektive Studie hinsichtlich Einflussfaktoren auf die Anzahl der Nachexzisionen bei mikrographisch kontrollierter Chirurgie“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein, an der oben genannten klinischen Studie der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, welche von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt wurde, teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie haben keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bei Ihnen wurde ein Basalzellkarzinom der Haut im Kopfbereich festgestellt und es ist eine operative Therapie geplant. Um genauere Erkenntnisse über Zusammenhänge bestimmter Sachverhalte (zum Beispiel Lage des Hauttumors, Voroperationen im Kopfbereich) zu erlangen, werden im Rahmen dieser Studie bestimmte Informationen Ihrer Behandlung separat ausgewertet (z.B. Lebensalter, Voroperationen, blutverdünnende Medikamente, Anzahl der nötigen Operationen). Ihre Behandlung und operative Therapie werden dadurch nicht beeinflusst. Auch zusätzliche Untersuchungen oder Folgetermine sind nicht nötig.

Die geplanten Untersuchungen und Befragungen sollen auf lange Sicht dazu beitragen, die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie als Therapie bei Basalzellkarzinomen zu verbessern und somit Rezidive der Tumore zu verhindern.

Zur klinischen Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung, wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

Alle Personen- und krankheitsbezogenen Informationen werden nur in pseudonymisierter und anonymisierter Form verwendet. Hierzu werden die Buchstaben des Namens durch einen Nummerncode ersetzt.

Im Rahmen der gesamten Studie werden nur Untersuchungen, die routinemäßig nötig sind, durchgeführt. Es erfolgen keine zusätzlichen Blutabnahmen, Hautbiopsien oder andere invasive Maßnahmen.

Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Es ist nicht zu erwarten, dass Sie aus Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Studie gesundheitlichen Nutzen ziehen werden. Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sind möglicherweise für Patienten, die in Zukunft behandelt werden, von Bedeutung wie auch für die medizinische Wissenschaft.

Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Da es sich um eine Erfassung von Daten, die routinemäßig erhoben wurden, handelt, bzw. nur Material untersucht wird, das bereits für diagnostische Zwecke entnommen wurde, sind keinerlei durch die Studie hervorgerufenen Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen zu erwarten.

Was passiert mit meinen Patientendaten?

Die elektronische Speicherung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten werden entsprechend den Erfordernissen des Datenschutzgesetzes gehandhabt. Es wird gewährleistet, dass die personenbezogenen Daten nicht an Dritte, z.B. andere Universitäten oder pharmazeutische Unternehmen, weitergegeben werden.

Verantwortliche für die Datenverarbeitung ist Prof. Dr. med. Birgit Kahle als Studienleiterin.

Um eine vollständige und konkrete Dokumentation aller wichtigen Daten zu gewährleisten, dürfen speziell damit beauftragte Ärzte Einblick in Ihre personenbezogenen Krankenunterlagen nehmen. Hierfür ist Ihre ausdrückliche

Zustimmung erforderlich. Die mit der Datenüberprüfung beauftragten Personen sind zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Indem Sie die beiliegende Einwilligungserklärung unterschreiben, geben Sie Ihre Zustimmung zur oben beschriebenen Handhabung Ihrer Daten. Sie haben jederzeit über Ihren Arzt Zugang zu Ihren Daten. Für den Fall, dass Ihre Daten nicht korrekt sind, können Sie diese berichtigen.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt und die erhobenen und gespeicherten Daten werden weiterhin vertraulich behandelt.

Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten, Sie erhalten aber auch keine Vergütung.

Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen stehen Ihnen Ihr Arzt/Ihre Ärztin und seine/ihre Mitarbeiter/innen gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an der klinischen Studie
„Basalzellkarzinome des Kopfes – Eine prospektive Studie hinsichtlich
Einflussfaktoren auf die Anzahl der Nachexzisionen bei mikrographisch
kontrollierter Chirurgie“

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Ich wurde durch Frau Cindy Kapalczynski oder Ärzt/Innen des operativen Bereiches der Klinik für Dermatologie über die Studie **„Basalzellkarzinome des Kopfes – Eine prospektive Studie hinsichtlich Einflussfaktoren auf die Anzahl der Nachexzisionen bei mikrographisch kontrollierter Chirurgie“**, unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Birgit Kahle, informiert.

Ich hatte die Gelegenheit, alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne, dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie bin ich einverstanden.

Ort und Datum

Unterschrift Studienteilnehmer/in

Ort und Datum

Unterschrift Doktorandin/Arzt

7.5 Datenerhebungsbogen

Case Report Form

„Basalzellkarzinome des Kopfes – Eine prospektive Studie hinsichtlich Einflussfaktoren auf die Anzahl der Nachexzisionen bei mikrographisch kontrollierter Chirurgie“

Studienteilnehmer Nummer:

--	--

Dokumentation der informierten Einwilligung

Ich versichere, dass der Patient über die Studie aufgeklärt wurde und in diese schriftlich eingewilligt hat.

Datum

Unterschrift des Untersuchers

Studienteilnehmer Nummer:

--	--

Einschlusskriterien:

Hat die Person ein diagnostiziertes Basalzellkarzinom bzw. besteht der dringende klinische Verdacht auf ein Basalzellkarzinom?

Ja Nein

Befindet sich das Basalzellkarzinom im Kopfbereich? Ja Nein

Soll die Person stationär aufgenommen werden, um mittels mikrographisch kontrollierter Chirurgie operiert zu werden? Ja Nein

Ist die Person aufgeklärt und hat sie die Einwilligungserklärung unterschrieben?

Ja Nein

Ist ein Einschlusskriterium mit „nein“ beantwortet, ist die Person für die Studie ungeeignet.

Ausschlusskriterien:

Ist die Person nicht einwilligungsfähig? Ja Nein

Ist die Person unter 18 Jahre alt? Ja Nein

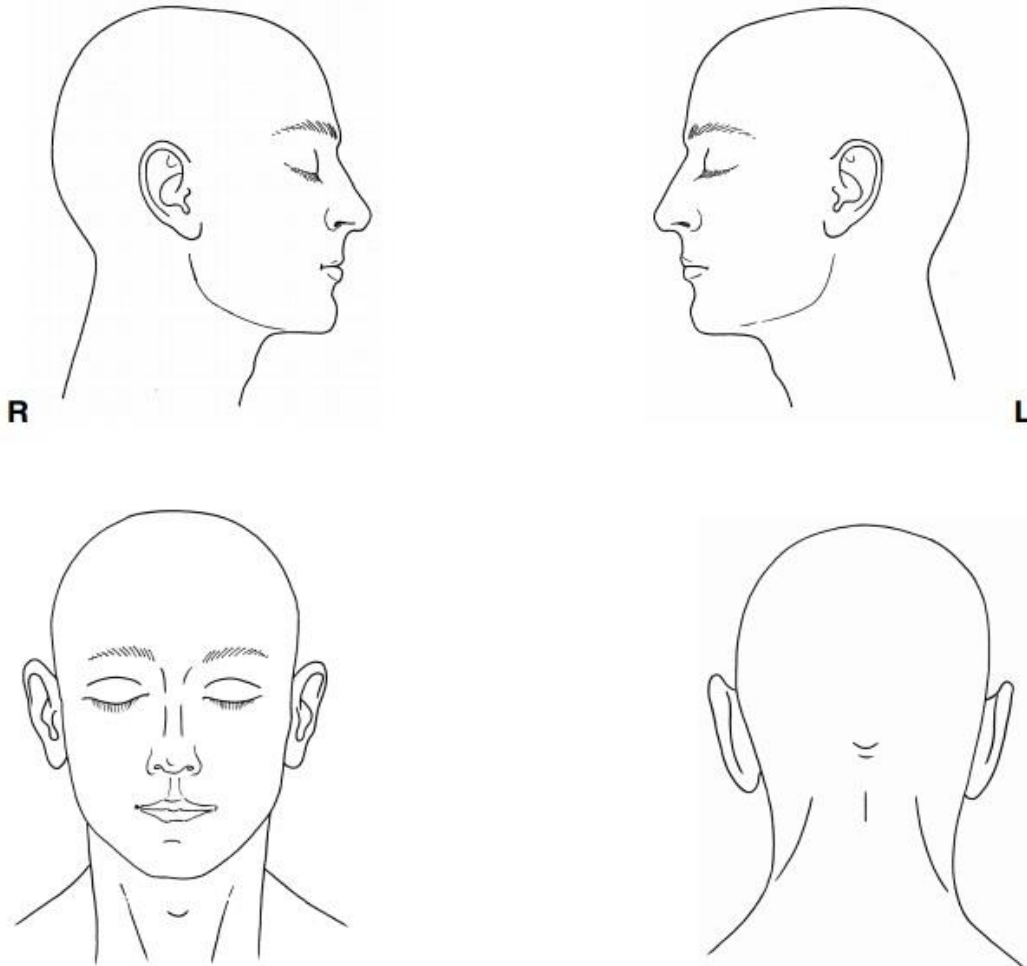
Hat die Person die Einwilligungserklärung nicht unterschrieben? Ja Nein

Ist ein Ausschusskriterium mit „ja“ beantwortet, ist die Person für die Studie ungeeignet.

Studienteilnehmer Nummer:

--	--

Lokalisation des Basalzellkarzinoms (+Fotodokumentation):



Welche Region/Regionencodierung?

- 1 Stirn/ Schläfe inkl. Augenbraue und Oberlid
- 2 Nase inkl. Nasen-Augen-Winkel
- 3 perioral/Oberlippe inkl. Kinn
- 4 Ohr inkl. Präaurikulär und Retroaurikulär
- 5 Wange inkl. Unterlid und Kieferkante
- 6 Kapillitium

Studienteilnehmer Nummer:

--	--

Visite 2 (postoperativ)

Datum: _____

Histologisch gesicherte Diagnose:

BCC? Ja Nein

Metatypisches BCC? Ja Nein

Anzahl Nachexzisionen bis R0: _____

Defektverschluss:

7.6 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Prof. Dr. med. Birgit Kahle
Klinik für Dermatologie und Venerologie

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Zillikens
Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 19-228

Datum: 10. Juli 2019

Sitzung der Ethik-Kommission am 04. Juli 2019

Antragsteller: Frau Prof. Dr. Kahle

Titel: Mikrographisch kontrollierte Chirurgie bei Basalzellkarzinomen des Kopfbereiches - Auswertung operativer und postoperativer Daten

Sehr geehrte Frau Prof. Kahle,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken. Sie geht davon aus, dass die Ergebnisse der biometrischen Beratung zu Fallzahl und Analyseplan noch in das Studienprotokoll eingearbeitet werden.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen. Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.clinicaltrials.gov).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Herr Prof. Dr. Katalinic (Sozialmedizin, Vorsitzender)
 Hr. Prof. Dr. Gieseler (Onkologie, Stellv. Vorsitzender)
 Hr. PD Dr. Bausch (Chirurgie)
 Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte)
 Hr. Prof. Dr. Dr. Hebermann (Humangenetik)
 Fr. Hendelkes (Richterin)
 Herr PD Dr. Hummel (Chirurgie)
 Herr Prof. Dr. Köpke (Pflegeforschung)
 Frau Prof. Dr. Krämer (Neurologie)

Hr. Prof. Dr. Lauten (Pädiatrie)
 Frau Martini (Lain)
 Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie)
 Hr. Pettit (Richter)
 Hr. Prof. Dr. Raasch (Pharmakologie)
 Hr. Prof. Dr. Rehmann-Sutter (Medizinethik)
 Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie)
 Hr. PD Dr. Vonthein (Biometrie)

8 Danksagung

Diese Doktorarbeit möchte ich meinen Eltern widmen, die mich zu jeder Zeit motiviert, aufgemuntert und tatkräftig unterstützt haben. Wahrscheinlich hätten sie ihr letztes Hemd gegeben, um mich meinen Träumen und Zielen näherzubringen. Danke, Mama. Danke, Papa.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz herzlich bei Prof. Dr. med. Birgit Kahle und Dr. med. Anna-Lena Recke für die Überlassung dieses spannenden und sehr interessanten Themas sowie die umfassende wissenschaftliche Betreuung in allen Phasen dieser Dissertation bedanken. Ich fühlte mich zu jedem Zeitpunkt sehr gut aufgehoben und konnte immer auf eine schnelle Rückantwort bei etwaigen Fragen und Problemen zählen.

Ein großer Dank gebührt auch meinem Partner René, meinem Bruder, meinen Großeltern und natürlich meinen Freunden. Ohne die Liebe und Unterstützung dieser Personen wäre ich verzweifelt und hätte wohl schon einige Male das Handtuch geworfen.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Cindy Melanie Kapalczynski
Geburtsdatum: 25.07.1995
Geburtsort: Kaltenkirchen
Familienstand: Ledig



Schulbildung

2001 bis 2005: Seeblick-Grundschule Wismar
2005 bis 2013: Gerhart Hauptmann Gymnasium Wismar
2013: Abitur

Hochschulausbildung

Ab Oktober 2013: Studium der Humanmedizin (Universität zu Lübeck)
August 2015: Physikum
April 2019: 2. Staatsexamen
Juni 2020: 3. Staatsexamen und Approbation

Famulaturen

März 2016: Orthopädie/Unfallchirurgie Gemeinschaftspraxis
Dres. Thomas Freitag und Ulf Laubinger, Wismar
September 2017: Viszeralchirurgie Klinik al-Manşūra, Ägypten
März 2018: Dermatologie UKSH Lübeck
August 2018: Allgemeinmedizin Gemeinschaftspraxis
Dres. Maren von der Ohe und Jan-Philip Wegner,
Stockelsdorf

Praktisches Jahr

Mai bis September 2019: Dermatologie UKSH Lübeck
September bis Dezember 2019: Innere Medizin Sana Hanse-Klinikum Wismar
Dezember 2019 bis April 2020: Chirurgie Segeberger Kliniken

Beruflicher Werdegang

September 2020
bis September 2021: Assistenzärztin Innere Medizin (Sana Kliniken Lübeck)

Zeitraum der Dissertation:

Juli 2019 bis November 2021