

Aus der
Klinik für Dermatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH
Direktor: Professor Dr. Bernhard Homey

**Retrospektive Analyse der Lokalisation und des
histologischen Typs von Basalzellkarzinomen an Patienten
der Heinrich-Heine-Universität der Jahre von 2002 bis 2006
unter besonderer Berücksichtigung Unterschenkel-
lokalisierter und ulzerierter Basalzellkarzinome.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

BEATRIZ GLORIA ORDEJÓN ZUCKERMAIER

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: PD Dr. med. H. Stege
Zweitgutachter : PD Dr. med. S. Heikaus

Meinen Eltern

I. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht in einer retrospektiven Analyse Basalzellkarzinome, die in den Jahren von 2002 bis 2006 an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf diagnostiziert und behandelt wurden. Es erfolgte eine statistische Analyse in Bezug auf die Geschlechter-, die Alters-, die korporale Lokalisationsverteilung und den histologischen Subtyp. Weiterhin wurde das histologische Kriterium einer Ulzeration eines Basalzellkarzinoms gesondert betrachtet.

Es wurden 1927 Patienten und 3409 histologisch gesicherte Basalzellkarzinome in die Analyse einbezogen. 1145 (59,4%) der Patienten waren männlich und 782 (40,6%) weiblich. Das Alter betrug durchschnittlich 69,08 ($\pm 12,07$) Jahre. Basalzellkarzinome wurden am häufigsten im Gesicht beobachtet (56,3%). In absteigender Reihenfolge traten Basalzellkarzinome am Stamm (29,4%), am Unterschenkel (3,8%), am Arm (3,2%), am Hals (3,0%), an der Kopfhaut (2,3%) und dem Oberschenkel (2,0%) deutlich seltener auf. Histologisch wurde das solide Basalzellkarzinom (65,6%) am häufigsten beobachtet. Demgegenüber wurden oberflächliche Basalzellkarzinome (20,6%), sklerodermiforme Basalzellkarzinome (5,3%) und metatypische Basalzellkarzinome (3,0%) seltener beobachtet. Die Daten der vorliegenden Untersuchung entsprechen größtenteils bereits publizierten Daten. Ausnahme bildet das Gesicht als betroffene Lokalisation. Dieses ist in der untersuchten Population im Vergleich zu publizierten Daten seltener betroffen, der Stamm jedoch, insbesondere bei Männern, häufiger. Eine weitere Fragestellung der Arbeit sollte die Häufigkeit von Basalzellkarzinomen an den Unterschenkeln, insbesondere unter dem Aspekt der Ulzeration bearbeiten. Die erhobenen Daten konnten keine Signifikanz für ein häufiges Vorkommen ulzerierter Basalzellkarzinome am Unterschenkel zeigen.

II. Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AK	Aktinische Keratose
BCC	Basalzellkarzinom
CIE	Commission international de L'Eclairage
DIN	Deutsches Institut für Normierung e.V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
h	Stunde
IARC	International Agency for Research on Cancer
J	Joule
MM	Malignes Melanom
n	Anzahl der Fälle/Beobachtungen
nm	Nanometer
PDT	Photodynamische Therapie
PUVA	Psoralen plus UVA-Therapie
SCC	Spinozelluläres Karzinom
SHH	Sonic-Hedgehog-Protein
SMO	Smoothened-Protein
Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolette Strahlung
UVA	Ultraviolette Strahlung der Spektralgruppe A
UVB	Ultraviolette Strahlung der Spektralgruppe B
UVC	Ultraviolette Strahlung der Spektralgruppe C
x	Arithmetischer Mittelwert

III. Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	ULTRAVIOLETTES LICHT	1
1.2	MELANOZYTÄRER UND NICHT-MELANOZYTÄRER HAUTKREBS	2
1.3	DAS MALIGNEN MELANOM	3
1.4	DAS SPINOZELLULÄRE KARZINOM	4
1.5	DAS BASALZELLKARZINOM	5
2	MATERIAL UND METHODEN	12
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENERFASSUNG	12
2.2	DEFINITIONEN	12
2.3	STATISTIK	13
3	ERGEBNISSE	15
3.1	GESCHLECHTSVERTEILUNG	15
3.2	ALTERSVERTEILUNG	16
3.3	ANZAHL DER EXZIDIERTEN BASALZELLKARZINOME	18
3.4	VERTEILUNG DER LOKALISATION	20
3.5	VERTEILUNG DES HISTOLOGISCHEN SUBTYPUS	23
3.6	VERGLEICH ALLER PARAMETER DER BASALZELLKARZINOME	25
3.7	AUFTRETEN VON ULZERATION BEI BASALZELLKARZINOMEN	28
3.8	ULZERIERTE BASALZELLKARZINOME AM UNTERSCHENKEL	30
4	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	31
4.1	DISKUSSION DER EPIDEMIOLOGISCHEN DATEN	31
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE IN BEZUG AUF DIE LOKALISATION	34
4.3	DISKUSSION DER VERTEILUNG DER HISTOLOGISCHEN SUBTYPEN	38
4.4	BASALZELLKARZINOME AM UNTERSCHENKEL	40
4.5	ULZERIERTE BASALZELLKARZINOME	42
4.6	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND DISKUSSION LIMITIERENDER FAKTOREN DER DATEN	44
5	LITERATURVERZEICHNIS	46
6	DANKSAGUNG	1

1 Einleitung

1.1 Ultraviolettes Licht

Die humane Haut ist jeden Tag unterschiedlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Einer dieser Faktoren, mit dem die Haut eines jeden Menschen in Interaktion tritt, ist das Sonnenlicht. Die Strahlen des Sonnenlichts initiieren in der Haut nach Absorption ihrer Strahlungsenergie verschiedene biologische Prozesse. Dazu gehören eine vermehrte Pigmentbildung durch Melanozyten, welche klinisch als „Bräunung“ wahrgenommen wird. Es kommt weiterhin zur Bildung einer schützenden Hautschwiele („Lichtschwiele“) durch eine gesteigerte Zellproliferation der Epidermis, welche im Laufe des Sommers dazu führt, dass die Haut weniger empfindlich auf das Sonnenlicht reagiert (Stege et al., 2006).

Das elektromagnetische Spektrum des Sonnenlichts beinhaltet neben dem sichtbaren Licht und dem Infrarotbereich das ultraviolette (UV) Licht (Stege et al., 2006, Mang et al., 2003). Letztes spielt eine besonders wichtige Rolle für die Haut. Es wird aufgrund verschiedener photobiologischer und photophysikalischer Eigenschaften in drei Bereiche geteilt: In das langwellige UVA, das mittelwellige UVB und das kurzwellige UVC. Die Grenzen für diese Bereiche wurden erstmals 1932 durch W. Coblentz auf der zweiten internationalen Lichtkonferenz in Kopenhagen durch die Absorptionseigenschaften verschiedener Glasfilter festgelegt: als UVA wurden Wellenlängen von 400 nm bis 315 nm, als UVB Wellenlängen von 315 nm bis 280 nm und von UVC bei Wellenlängen von unter 280 nm definiert (Coblentz, 1932). Ähnliche Wellenlängengrenzen werden auch heute noch vom deutschen Institut für Normierung e.V. (DIN) aufgeführt. Dieses legt die untere Grenze des UVC bei 100 nm und die Obergrenze des UVA bei 380 nm fest (DIN 5031). Abweichend davon wird die Obergrenze des UVA in der europäischen Norm sowie von der CIE (*Commission International de L'Eclairage*) mit 400 nm und die Grenze zwischen UVA und UVB mit 320 nm aufgeführt (CIE No.17.4, 1987). Die Strahlenschutzkommission definiert das UVA-Spektrum zwischen den Wellenlängen 315 nm bis 400 nm (Krieger, 2012). Aufgrund unterschiedlicher epidermaler Pigmentierungsreaktionen wird das UVA-Spektrum weiter in UVA1 (340 bis 400 nm) und UVA2 (315/320 bis 340 nm) (Yeni, 2005, Krutmann et al., 2008) unterteilt.

Durch ultraviolettes Licht wird die Erbsubstanz, die Desoxyribonukleinsäure (DNS) , der kutanen Zellen nachhaltig geschädigt. Diese kumulierenden Schäden können die gesamte Zellfunktion beeinflussen. Dies führt über Veränderungen des Bindegewebes unter anderem zu beschleunigter Hautalterung (*Photoaging*, aktinische Elastose). Auf epidermaler Ebene führen sie zur Bildung von Präkanzerosen (*aktinische Keratosen*, *Morbus Bowen*) und schließlich zu melanozytärem und nicht-melanozytärem Hautkrebs (Ziegler et al., 1994, Stege et al., 2006).

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass ultraviolettes Licht in der Lage ist, Hautkrebs zu verursachen, stammen größtenteils aus den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrtausends (Krutmann et al., 2008, Young, 1993). Die Weltgeschichte zeigt diesen Zusammenhang jedoch schon sehr viel früher. Durch die Deportation britischer Gefangener nach Australien Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts wurden Menschen vorwiegend keltischer Herkunft mit einem hellen Hauttyp (vor allem Phototyp I und II nach Fitzpatrick) in ein Gebiet mit hoher UV-Exposition gebracht (Voigt, 1988). Beobachtungen der folgenden Jahrzehnte bis in unsere Zeit zeigten, dass diese Menschen und deren Nachkommen in den folgenden Jahren im Vergleich zur australischen Urbevölkerung und zur daheim gebliebenen Vergleichspopulation häufiger melanozytäre und nichtmelanozytäre Hautkrebsformen entwickelten und entwickeln (Garbe et al., 2000).

1.2 Melanozytärer und nicht-melanozytärer Hautkrebs

In der Allgemeinbevölkerung wird unter Hautkrebs vor allem das maligne Melanom (MM), „Schwarzer Hautkrebs“ genannt, verstanden. Viel häufiger als das maligne Melanom sind jedoch nichtmelanozytäre Tumoren. Diese Krebsarten bilden sehr viel seltener Metastasen als das Melanom, worin der Grund der relativen Unkenntnis des „weißen Hautkrebs“ in der Bevölkerung liegen mag. Zu den häufigsten Formen des nicht-melanozytären Hautkrebses gehören das Basalzellkarzinom (Synonyme: Basaliom, *basal cell carcinoma* (BCC)) und das Plattenepithelkarzinom (Synonyme: Spinaliom, spinozelluläres Karzinom, Stachelzellkarzinom, *spinocellular carcinoma* (SCC)). Zu den kutanen nicht-melanozytären Neoplasien gehören zudem seltene Formen, wie das Merkelzellkarzinom, kutane Lymphomerkrankungen oder das

Kaposi-Sarkom (Armstrong et al., 2001, Kommission Hautkrebs-Screening Deutschland., 2008, Szeimies et al., 2010).

1.3 Das maligne Melanom

Das Melanom ist ein maligner Tumor, der sich aus den Melanozyten entwickelt. Seine Inzidenz beträgt in Europa etwa 10 - 12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, diese nimmt zu (Garbe et al., 1994a, Garbe et al., 1994b, Garbe et al., 2001). Es lassen sich klinisch verschiedene Melanomtypen unterscheiden. Das häufige *superfiziell spreitende Melanom* wächst zunächst in der Epidermis horizontal und entwickelt erst im Verlauf knotige Anteile. Das *noduläre Melanom* hingegen wächst primär exo- und endophytisch als knotiger Tumor und findet über seine Wuchsform schnell Anschluss an die Lymph- und Blutgefäße. Dies führt zu einer Verschlechterung der Prognose. Das *Lentigo-maligna-Melanom* entsteht aus einem in-situ Melanom, der *Lentigo maligna*, meist im Gesicht älterer Menschen. Das *akrolentiginöse (akrolentiginöse) Melanom* wächst vorwiegend palmoplantar oder sub- und periungual (Garbe et al., 2007, Kommission Hautkrebs-Screening Deutschland., 2008, Deutsche Krebsgesellschaft, 2013).

Die Prognose der Erkrankung ist stark vom Stadium der vertikalen Invasion bei der Diagnosestellung abhängig. 90% der Tumoren werden aktuell im lokal begrenzten Tumorstadium ohne Lymphknotenbefall oder Metastasierung entdeckt. (Breitbart et al., 1997). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt dann über 90%. Hat bereits eine Metastasierung stattgefunden, sinkt sie deutlich (Garbe et al., 2001, Garbe et al., 2007). Neue Medikamente wie Ipilimumab und Vemurafenib konnten die Prognose in den letzten Jahren jedoch positiv beeinflussen (Chapman et al., 2011, Hodi et al., 2010).

Studien belegen, dass die Ursache für die Entstehung eines MM in einer intermittierenden UV-Exposition und schweren Sonnenbränden in der Jugend zu finden ist (Dulon et al., 2002, Cleaver et al., 2002, Armstrong et al., 2001, Carli et al., 2002, Bataille et al., 1998, Bataille et al., 1996, Breitbart et al., 1997, Garbe et al., 1994b, Garbe et al., 1994a, Wiecker et al., 2003). Es gibt zudem Hinweise, dass eine Prädisposition für das MM vererbbar ist (Barnhill et al., 1992).

1.4 Das spinozelluläre Karzinom

Das spinozelluläre Karzinom tritt statistisch am häufigsten in der 7. Lebensdekade auf und ist mit einer Inzidenz von etwa 20 bis 30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern in Europa nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor der Haut. Das spinozelluläre Karzinom manifestiert sich vor allem auf den so genannten Sonnenterrassen des Körpers (Stirn, Nase, Unterlippe, Schulter) (Diepgen et al., 2002, Breuninger et al., 2008).

Ein Risikofaktor für die Entstehung eines spinozellulären Karzinoms sind vorbestehende aktinische Keratosen (AK). Dabei handelt es sich um Plattenepithelkarzinome in situ mit histologischer zellulärer Atypie. Kommen diese Atypien histologisch nur herdförmig vor, so handelt es sich um eine aktinische Keratose. Durchsetzen die atypischen Zellen die komplette Epidermis im Sinne eines intraepidermalen Karzinoms wird dies als *Morbus Bowen bezeichnet*. An den Übergangsschleimhäuten hat sich für diese Veränderung der Begriff *Erythroplasie Queyrat* etabliert. Nach Durchdringen der atypischen Zellen durch die Basalzellmembran der Epidermis handelt es sich nicht mehr um eine Präkanzerose, sondern um ein spinozelluläres Karzinom (Szeimies et al., 2010).

Das klinische Bild des spinozellulären Karzinoms variiert. In Anfangsstadien zeigen sich häufig erythematöse, schuppige Plaques, später Tumoren mit Krustenbildung. Eine Metastasierung kann auftreten, diese wird bei immunkompetenten Patienten und histologisch gut differenzierten Tumoren jedoch selten beobachtet (Kommission Hautkrebs-Screening Deutschland., 2008, Breuninger et al., 2008, Stockfleth et al., 2006).

Die Entstehung eines spinozellulären Karzinoms wird vor allem mit einer hohen kumulativen UV-Exposition in Zusammenhang gebracht. UV-bedingte Mutationen im Tumorsuppressor-p53-Gen verhindern die p53-vermittelte Apoptose und führen zur Entstehung der aktinischen Keratose. Mutiert in diesen Zellen das zweite p53-Allel, versagt die p53-abhängige Zellzyklus-Kontroll-Funktion. Es kommt damit zur Entstehung invasiver Tumore (Hussein, 2005, Brash et al., 1991, Brash, 2006, Cleaver et al., 2002, Ziegler et al., 1994, Stockfleth et al., 2006).

1.5 Das Basalzellkarzinom

Es handelt sich beim Basalzellkarzinom um einen semimalignen Tumor. Er wächst lokal infiltrierend, metastasiert jedoch nur extrem selten (von Domarus et al., 1984). Das Wachstum des Basalzellkarzinoms beginnt in der Regel, im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom, ohne eine vorbestehende Präkanzerose, gelegentlich entstehen Basalzellkarzinome jedoch auf Narben oder Nävi sebacei (Cribier et al., 2000, Jones et al., 1970). Basalzellkarzinome fallen klinisch häufig durch ein transluzentes Knötchen oder eine Induration der Haut auf. Im weiteren Verlauf der Tumorentwicklung bildet sich über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren ein Tumor, der randständig häufig durch perlschnurartig aufgereihte Noduli begrenzt ist. Dermatoskopisch finden sich in Basalzellkarzinomen fast regelmäßig astartig verzweigte Teleangiektasien (Dissemond et al., 2004, Breuninger et al., 2006).

Es werden unterschiedliche klinische Formen des Basalzellkarzinoms unterschieden:

- Noduläre Basalzellkarzinome
- Pigmentierte Basalzellkarzinome
- Sklerodermiforme Basalzellkarzinome
- Superfizielle Basalzellkarzinome
(Synonym: multizentrisches Basalzellkarzinom)

Während sich der *noduläre Typ* meist durch das beschriebene Bild der teleangiektatisch durchzogenen Perlschnurkette und die astartig verzweigten Teleangiektasien auszeichnet, erinnert das *pigmentierte Basalzellkarzinom* durch seine dunkle Farbe gelegentlich an ein malignes Melanom (Lear et al., 2007). *Sklerodermiforme Basalzellkarzinome* ähneln klinisch häufig einer Narbe und bereiten so gelegentlich diagnostische Schwierigkeiten (Stoughton, 1952). Auch *superfizielle Basalzellkarzinome* weisen meist nur wenig spezifische klinische Aspekte auf. Sie erinnern klinisch an eine Ekzemreaktion der Haut mit Bildung eines Erythems und superfizieller Schuppung (Szeimies et al., 2010).

In fortgeschrittenen Tumorstadien neigen Basalzellkarzinome zur Ulzeration, sie werden dann als *Ulcus rodens* bezeichnet. Werden tiefere Gewebsstrukturen durch das Basalzellkarzinom infiltriert, bezeichnet man die gesamte Veränderung als *Ulcus terebrans* (Sonntag et al., 2004).

Die Diagnose eines Basalzellkarzinoms kann meist schon durch das

charakteristische klinische und dermatoskopische Bild gestellt werden. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch die histologische Untersuchung (Wenzel et al., 2006).

Histologisch lassen Basalzellkarzinome Ähnlichkeiten zu den Haarfollikeln erkennen, auch das von Basalzellkarzinomen exprimierte Keratinmuster entspricht dem der äußeren Haarscheide des Haarfollikels. Es wird deshalb angenommen, dass es von den Stammzellen des Haarfollikels seinen Ursprung nimmt und nicht, wie der Name es vermuten lässt, von den Basalzellen der Epidermis (Stadler et al., 2003). Der follikuläre Ursprung wird klinisch auch dadurch bestätigt, dass Basalzellkarzinome nie an Handflächen oder Fußsohlen auftreten, also an Hautarealen ohne Haarfollikel (Dissemond et al., 2004).

Histologisch liegen die peripheren Tumorzellen geordnet eng beieinander, man spricht deshalb auch von einer palisadenartigen Anordnung. Im Inneren dieser Palisadengrenzen liegen die Zellen regellos ohne erkennbares Muster. Das mesodermale Stromagewebe kann zwischen den Tumorzellen proliferieren und das Gewebe strangförmig zergliedern. Dieses Bild der Bindegewebsproliferation ist charakteristisch für das sklerodermiforme Basalzellkarzinom. Das superfizielle Basalzellkarzinom zeigt histologisch zwischen Inseln normaler Haut nur kleine, knospenförmige Tumorzellnester, die in das obere Korium reichen. Es finden sich häufig Mischformen der beschriebenen Typen (Stadler et al., 2003).

Es werden histologisch vier große Hauptklassifikationen unterschieden:

- Solide Basalzellkarzinome
mit Ihren Unterformen: zystische, adenoide, pigmentierte, keratotische, adamantoide, granuläre, klarzellige und matrikale Basalzellkarzinome
- Superfizielle Basalzellkarzinome
- Sklerodermiforme Basalzellkarzinome
- Sonderformen (fibroepitheliomatöser Tumor nach Pinkus, infundibulozystisches Basalzellkarzinom, metatypisches Basalzellkarzinom, als Sekundärtumoren in einem Nävus sebaceus und in einem Histiocytom)
(Stadler et al., 2003)

Ein Verlust des Epithels über dem Basalzellkarzinom wird als Ulzeration bezeichnet. Treten diese ulzerierten Formen eines Basalzellkarzinoms im Bereich des

Unterschenkels auf, sind in der Literatur immer wieder klinische Verwechslungen mit dem Ulcus cruris im Rahmen einer chronisch venösen Insuffizienz beschrieben worden. Aufgrund unterschiedlicher Therapien beider Erkrankungen kommt es deswegen immer wieder zu einer Verschleppung der korrekten Diagnose (Stadler et al., 2003, Goldman, 1992, Garcia-Hernandez et al., 2004, Carlson et al., 1994, Black et al., 1983, Schwarze et al., 2000).

Die UV-Belastung ist der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung sporadischer Basalzellkarzinome. Während Zanetti (Zanetti et al., 1996) und Rosso (Rosso et al., 1996) in ihren Arbeiten eine, wenn auch geringe, Assoziation zwischen der kumulativen UV-Exposition und der Basalzellkarzinomentstehung zeigen, konnten andere Studien, z.B. von Corona und Mitarbeitern diesen Zusammenhang nicht belegen (Corona et al., 2001). Ein anderes Bild ergibt sich bei der Analyse der kindlichen UV-Exposition. Corona und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei Patienten mit ausgeprägten solaren Lentiginen und Sonnenbränden in der Kindheit, ähnlich wie beim Melanom, deutlich gehäuft Basalzellkarzinome auftreten (Corona et al., 2001). Auch nach häufig durchgeführter PUVA-Therapie (Psoralen plus UVA) erhöht sich das Basalzellkarzinomrisiko (Stern et al., 1998, Stern et al., 1988). Die UV-Belastung kommt im Besonderen bei hellen Hautphototypen (Typ I und II nach Fitzpatrick) zum Tragen. Eine erhöhte Quotenverhältnis (*Odds Ratio*) für eine Erkrankung an einem Basalzellkarzinom konnte für Menschen mit blauen oder grünen Augen sowie mit rotem und blondem Haar gefunden werden (Lear et al., 2007, Lear et al., 1997). Dieser Befund korreliert auch mit einer positiven Familienanamnese an einem Basalzellkarzinom zu erkranken (Suarez et al., 2007, Vitasa et al., 1990, Lear et al., 2007). Als weitere Risikofaktoren gelten neben der UV-Lichtexposition der Kontakt zu chemischen Kanzerogenen wie Arsen, zum Beispiel bei Exposition mit arsenhaltigen Insektiziden, Fungiziden oder Herbiziden im Wein- oder Baumwollanbau oder bei früher üblichen Behandlungen der Psoriasis oder einer Anämie mit Arsen (Kennedy et al., 2005, Suarez et al., 2007).

In der Literatur wurden zudem unterschiedliche syndromale Erkrankungen mit einer erhöhten Inzidenz und Prävalenz für Basalzellkarzinome beschrieben. Dies gilt zum Beispiel für Xeroderma pigmentosum (Berneburg et al., 2003) und dem okulokutanen Albinismus (Kromberg et al., 1989). Beim Basalzellnävussyndrom (Synonym: Gorlin-

Goltz-Syndrom, oder naevoides Basalzellkarzinomsyndrom) treten Basalzellkarzinome jedoch besonders häufig auf (Gorlin et al., 1965, Gorlin, 2004, Stadler et al., 2003). Es handelt sich dabei um ein seltenes autosomal-dominantes Syndrom (Inzidenz etwa 1/57000), bei dem neben dem Auftreten multipler Basalzellkarzinome auch Kalzifikationen der Falx cerebri, Knochenabnormalitäten, charakteristische palmare Grübchen sowie Kieferzysten beobachtet werden (Kimonis et al., 1997). Molekulargenetische Untersuchungen dieses Syndroms ließen erste Erkenntnisse zur genetischen Entstehung des Basalzellkarzinoms zu. Ursächlich konnte eine Mutation des Tumorsuppressor-Gens PTCH1 in der chromosomalen Region 9q22-q32 nachgewiesen werden (Johnson et al., 1996, Hahn et al., 1996a, Hahn et al., 1996b). Dieses Gen kodiert für das transmembranöse Protein *Patched 1*, welches für die Hemmung des *Smoothed*-Protein (SMO) verantwortlich ist. (Unden et al., 1996, Reifenberger et al., 2005, Daya-Grosjean et al., 2005). *Patched 1* ist zudem unter anderem Rezeptor für das *Sonic-Hedgehog* Protein (SHH). Die Mutation in PTCH1 führt zur dauerhaften Aktivierung von SMO. Somit dominieren Signale, die für die Zellproliferation verantwortlich sind. Diese Signalkette ist physiologischerweise auch in die Haarfollikelmorphogenese involviert und erklärt somit die histologischen Ähnlichkeiten von Haarfollikel und Basalzellkarzinom (Fan et al., 1997, Fan et al., 1999). Diese Erkenntnisse bereiteten den Weg, auch die genetischen Hintergründe für sporadische Basalzellkarzinome zu verstehen. Mutationen in PTCH1 oder SMO wurden in der Mehrzahl sporadischer Basalzellkarzinome nachgewiesen (Grachtchouk et al., 2000, Grachtchouk et al., 2003, Dentice et al., 2007, Cui et al., 2004, Yang et al., 2008, Oro et al., 1997, Xie et al., 1998, Nilsson et al., 2000, Green et al., 1998, Aszterbaum et al., 1998, Aszterbaum et al., 1999, Wenzel et al., 2006). Diese Erkenntnisse halten mittlerweile auch Einzug in die Therapie des Basalzellkarzinoms. Die systemische Gabe von Inhibitoren des *Hedgehog*-Signalwegs stellt eine Bereicherung in der Therapie des Basalzellkarzinoms dar. So ist es möglich primär inoperable Tumoren sekundär einer operativen Therapie zugänglich zu machen. Ein erster Wirkstoff (Vismodegib) hat dafür bereits eine Zulassung erhalten (Von Hoff et al., 2009, LoRusso et al., 2011, Tang et al., 2011).

Das Basalzellkarzinom ist die häufigste Neoplasie weltweit. Seine Inzidenz zeigt eine erheblich geographische und ethnische Variationsbreite. In Europa liegt die Rate an

Neuerkrankungen derzeit bei etwa 100 pro 100.000 Einwohner und Jahr und es tritt durchschnittlich in der sechsten Lebensdekade auf (Diepgen et al., 2002, Wenzel et al., 2006, Ziegler, 2009, Hauschild et al., 2013). Für Australien werden deutliche höhere Inzidenzen von ein bis zwei Prozent berichtet (Staples et al., 2006, Buettner et al., 1998). Die Beurteilbarkeit bisher verfügbarer epidemiologischen Daten zum Basalzellkarzinom und zum nichtmelanozytären Hautkrebs insgesamt ist eingeschränkt. Dies ist dadurch begründet, dass der nichtmelanozytäre Hautkrebs im Vergleich zu seiner Häufigkeit nur eine geringe Sterblichkeit aufweist und deshalb Daten aus Mortalitätsstatistiken fehlen. Zudem wird der nichtmelanozytäre Krebs bei seiner statischen Erfassung meist nicht eindeutig klassifiziert. Gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*international classification of diseases (ICD)*), dem weltweit am häufigsten verwendeten Diagnoseklassifikationssystem, werden unterschiedliche Hautkrebsformen wie das Basalzellkarzinom und das spinozelluläres Karzinom gemeinsam unter dem selben Code klassifiziert. Der Code C44.x kodiert allgemein für "Sonstige bösartige Neubildungen der Haut, Inkl.: Bösartige Neubildung: Schweißdrüsen, Talgdrüsen, jedoch Exklusiv: Bösartiges Melanom der Haut (C43.-), Haut der Genitalorgane (C51-C52, C60.-, C63.-), Kaposi-Sarkom (C46.-)". Der Code differenziert nicht zwischen Basalzellkarzinom und spinozellulärem Karzinom (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2014). Dies erschwert die Erhebung valider epidemiologischer Daten erheblich (Stang et al., 2003, Hannuksela-Svahn et al., 1999). Auch Berechnungsmethoden von Krebsregistern führen zu Fehlern in der Inzidenzermittlung nichtmelanozytärer Hautkrebsformen. Auswertungen berücksichtigen in der Regel nicht das synchrone Auftreten von Hauttumoren. Werden bei einem Patienten zwei Basalzellkarzinome im Gesicht oder ein Basalzellkarzinom und ein spinozelluläres Karzinom exzidiert, wird nur einmal die C44.3 kodiert. Zudem gelten multifokale Neoplasien als ein und dieselbe Krebserkrankung. So wird zum Beispiel ein Patient, der 1999 an einem Basalzellkarzinom an einem Ohr und drei Jahre später an einem Basalzellkarzinom an der Nase erkrankt, in der Regel nur einmalig in der Inzidenzschätzung des Basalzellkarzinoms in Krebsregistern berücksichtigt (Ziegler, 2009, Berger, 2008, Diepgen et al., 2002). Obwohl die erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit keine epidemiologische Aufarbeitung ermöglichen, besteht bei dem erhobenen Datensatz der Vorteil, dass alle Basalzellkarzinome eines Patienten, der während des

Zeitraumes auch mehrmals in der Hautklinik vorstellig oder diagnostiziert wurde, im Beobachtungszeitraum erfasst wurden und so möglicherweise ein realitätsnäherer Blick, insbesondere auf die Häufigkeit der Zweitbasalzellkarzinome, eröffnet werden könnte.

Ziel und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragen klären:

Unterscheidet sich die Häufigkeit und die Lokalisationsverteilung von Basalzellkarzinomen, die in der Hautklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf diagnostiziert wurden, von bisher publizierten Daten?

Wie häufig kommen die unterschiedlichen histologischen Formen des Basalzellkarzinoms an welcher Lokalisation vor? Unterscheiden sich diese Daten von bisher publizierten Daten?

Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bei Lokalisation und histologischem Subtyp? Unterscheiden sich diese Daten von bisher publizierten Daten?

Eine besondere Fragestellung, die diese Arbeit bearbeiten soll, ist die Häufigkeit von Basalzellkarzinomen an den Unterschenkeln, hier insbesondere unter dem Aspekt der Ulzeration. Diese Fragestellung ist bezüglich der Differentialdiagnose eines Ulcus cruris venosum von klinischer Relevanz.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

Es wurde eine retrospektive Analyse von histologisch gesicherten primären Basalzellkarzinomen von Patienten durchgeführt. Berücksichtigt wurden Patienten, die in den Jahren von 2002 bis 2006 an der Hautklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf diagnostiziert und behandelt wurden. Dazu wurden die Daten von 1927 Patienten ausgewertet. Zur Erfassung der Daten diente das Computerprogramm Excel, Microsoft (Microsoft Inc., U.S.A.). In einer Tabelle wurden die relevanten Daten des Patienten und die Parameter der Tumore erfasst.

Die Ethikkommission prüfte die Studie unter der Studiennummer: 4000 und sprach ein positives Votum aus.

2.2 Definitionen

Folgende Definitionen wurden vor Auswertung der Daten getroffen und bei der Auswertung der Daten erfasst.

Lokalisation:

Gesicht: Nicht behaarte Gesichtshaut, ausschließlich Nase, ausschließlich frontaler Hals, einschließlich Ohren

Hals: im Sinne der frontalen und dorsalen der Halspartie (Nacken)

Nase: Nase

Kopfhaut: Behaarte oder normalerweise behaarte Kopfhaut

Stamm: Rumpfhaut einschließlich der frontalen Halspartie und der Genitalien

Arme: Arme bis zur Achsel, einschließlich Hand

Oberschenkel: Oberschenkel ausschließlich Knie, einschließlich Gesäß

Unterschenkel: Unterschenkel, einschließlich Knie und Fuß

Zur Berechnung einer relativen Tumordichte, wurde die prozentuale Häufigkeit der betroffenen Körperregionen in Verhältnis zu der Hautfläche der jeweiligen Region gesetzt. In Anlehnung an Elwood wurden folgende Verteilungen der Verhältnisse zu Grunde gelegt (Elwood et al., 1998):

Hals = 1 %

Gesicht = 7 % (Kopfhaut 3,7 %, Gesicht 3,0%, Nase 0,3%)

Stamm: 28 %

Arme: jeweils 9,5 %

Oberschenkel: jeweils 12 %

Unterschenkel: jeweils 10,5 %

Histologie:

Die Histologien wurden in Anlehnung an Stadler nach folgenden Kriterien gesichtet und klassifiziert. (Stadler et al., 2003).

- Solide. Hier wurden auch die Unterformen solider Basalzellkarzinome eingruppiert, also zystische, adenoide, pigmentierte, keratotische, adamantoide, granuläre, klarzellige und matrikale Basalzellkarzinome.
- Multizentrisch-superfiziell (=Oberflächlich)
- Sklerodermiform
- Metatypisch

Wurden Aspekte von verschiedenen Basalzellkarzinomen beobachtet, wurden Sie allein einem Mischtyp zugeordnet. Zusätzlich wurde auf den Aspekt einer Ulzeration geachtet und dieser bei der Datenerhebung dokumentiert.

Probepbiopsien und eine eventuell erfolgte Nachexzision(en) wurden nur einem Basalzellkarzinom zugeordnet.

2.3 Statistik

Die statische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows (Version 17.0, SPSS Inc., U.S.A.).

In einer statistischen Voruntersuchung wurden kontinuierlichen Variablen durch den Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung überprüft. Sie wiesen keine Normalverteilung auf ($p < 0,05$). Deshalb erfolgte der Vergleich der Stichproben durch nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Der Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben erfolgte durch den Mann-Whitney-U-Test. Bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis angewandt.

Kategorisierte Daten wurden durch den Chi-Quadrat-Test und den exakten Test nach Fisher ausgewertet. Bei den Testungen erfolgte eine zweiseitige Überprüfung der Signifikanz. Es wurde dafür ein Niveau von 5 % festgelegt. Die Darstellung von Graphiken zur Veranschaulichung erfolgte durch Balkendiagramme und Boxplots. In den Boxplots sind als Box der Median sowie die 25. und die 75. Perzentile dargestellt. T-Balken markieren den kleinsten und größten Wert. Ausreißer (1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box) werden als Kreis dargestellt (Bortz, 2005).

3 Ergebnisse

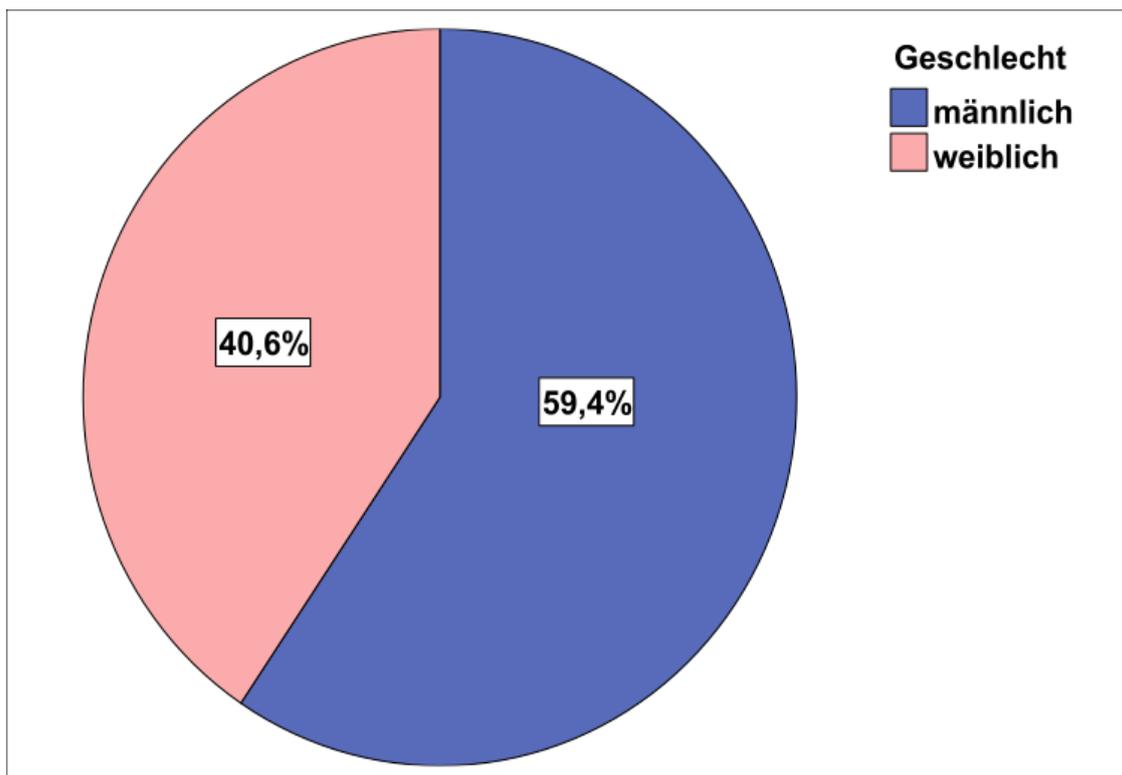
3.1 Geschlechtsverteilung

Von den 1927 ausgewerteten Patienten waren 1145 (59,4%) männlich und 782 (40,6%) Patienten weiblich.

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung

	Häufigkeit	Prozent
männlich	1145	59,4
weiblich	782	40,6
Gesamt	1927	100,0

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung



3.2 Altersverteilung

Das Alter der behandelten 1927 Patienten zum Zeitpunkt der Erstexzision reichte von 21 bis zu 104 Jahren. Im Mittelwert betrug es 69,08 ($\pm 12,07$) Jahre (Median 70 Jahre). Das Alter betrug bei den Männern 69,49 ($\pm 11,18$) Jahre (Median 70 Jahre). Bei den Frauen betrug es 68,82 ($\pm 13,83$) Jahre (Median 69 Jahre). Dieser Unterschied zeigte keine Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test ($p=0,133$). Abbildung 2 stellt die statistischen Parameter als Boxplot graphisch dar, Abbildung 3 und Tabelle 3 zeigen die Verteilung des Alters in 5 Jahres Gruppierungen.

Tabelle 2: Alter bei OP

Geschlecht	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
männlich	69,49	11,184	21	101	70,00	1145
weiblich	68,49	13,237	24	104	69,00	782
Insgesamt	69,08	12,066	21	104	70,00	1927

Abbildung 2: Alter bei Männern versus Frauen

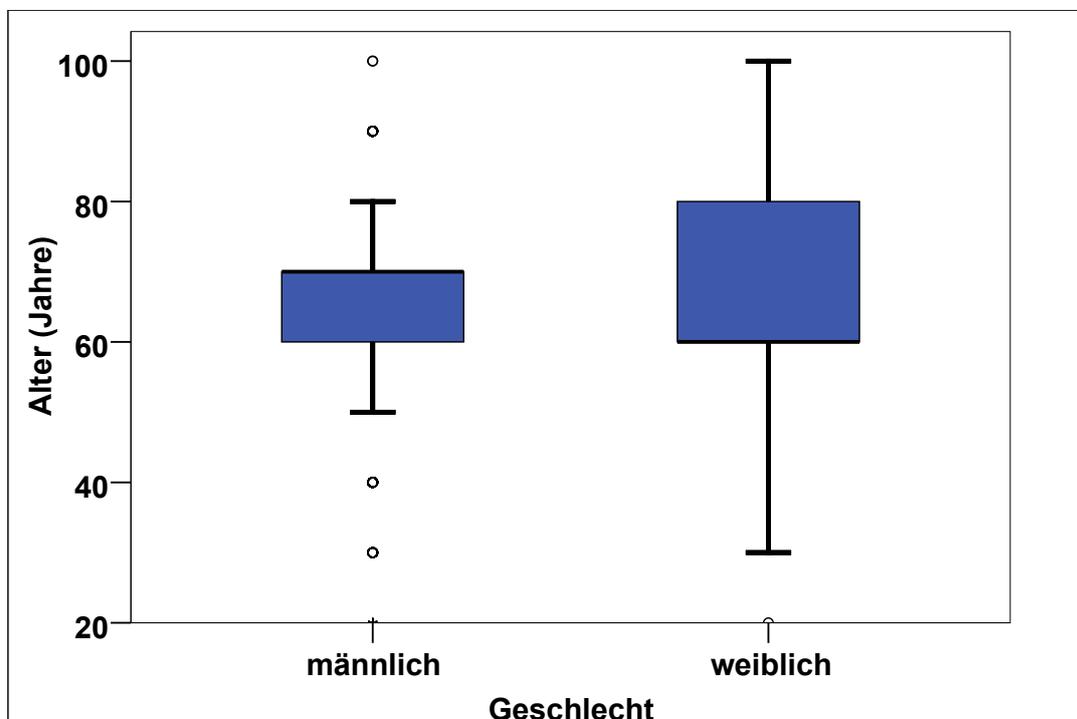


Abbildung 3: Altersverteilung

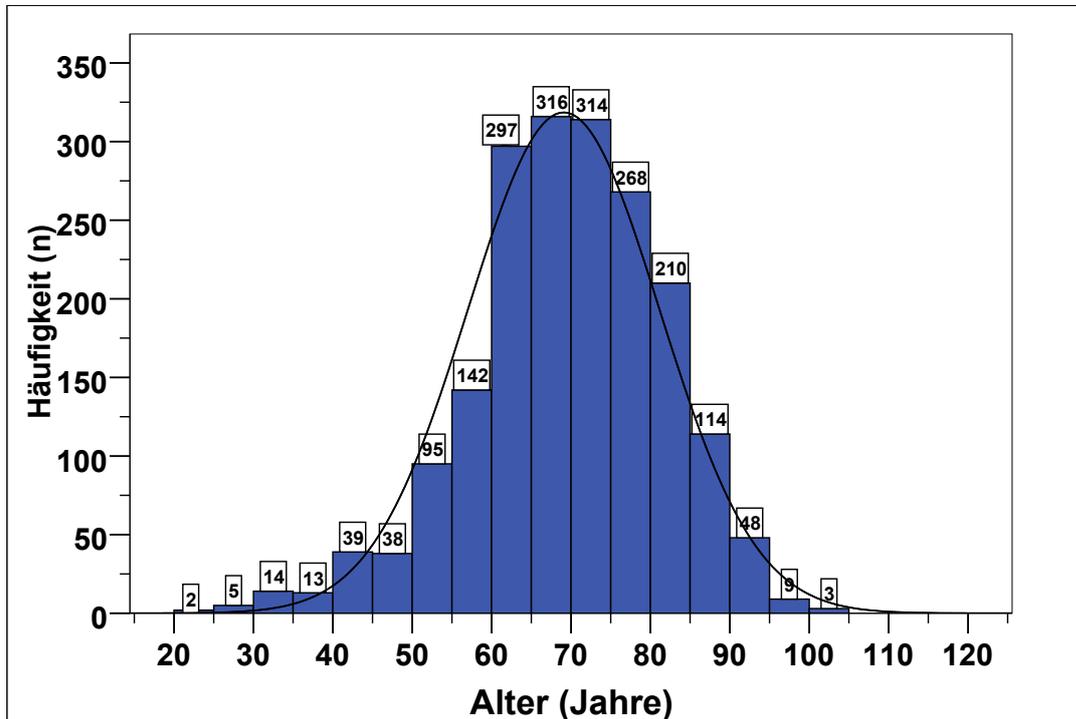


Tabelle 3: Altersverteilung

Alter Patienten	Anzahl	Prozent
21-25	2	0,1
26-30	5	0,26
31-35	14	0,73
36-40	13	0,67
41-45	39	2,02
46-50	38	1,97
51-55	95	4,93
56-60	142	7,37
61-65	297	15,41
66-70	316	16,4
71-75	314	16,29
76-80	268	13,91
81-85	210	10,9
86-90	114	5,92
91-95	48	2,49
96-100	9	0,47
101-105	3	0,16
Gesamt	1927	100

3.3 Anzahl der exziierten Basalzellkarzinome

Bei den ausgewerteten 1927 Patienten sind insgesamt 3409 histologisch gesicherte Basalzellkarzinome diagnostiziert und exziiert worden. Bei 56,5% der Patienten erfolgte in den Jahren von 2002 bis 2006 die Exzision von nur einem Basalzellkarzinom. Bei 43,5% der Patienten wurden in diesem Zeitraum zwei oder mehr Basalzellkarzinome exziiert (Tabelle 4 und Abbildung 4). Im Mittel zeigen die Daten eine Basalzellkarzinomexzisionsrate von 2,09 ($\pm 1,94$) Basalzellkarzinomen pro Patient. Bei den Frauen wurden signifikant weniger (1,90 ($\pm 1,60$)) Basalzellkarzinome als bei den Männern exziiert ((2,20 ($\pm 2,11$)); $p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test) (Tabelle 5).

Tabelle 4: Anzahl der exziierten Basalzellkarzinome

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
1	1927	56,5	56,5
2	684	20,1	76,6
3	319	9,4	85,9
4	171	5,0	91,0
5	103	3,0	94,0
6	69	2,0	96,0
7	45	1,3	97,3
8	30	0,9	98,2
9	22	0,6	98,9
10	10	0,3	99,1
11	9	0,3	99,4
12	5	0,1	99,6
13	3	0,1	99,6
14	3	0,1	99,7
15	2	0,1	99,8
16	2	0,1	99,9
17	2	0,1	99,9
18	2	0,1	100,0
19	1	0,0	100,0
Gesamt	3409	100,0	

Abbildung 4: Anzahl der Basalzellkarzinome pro Patient

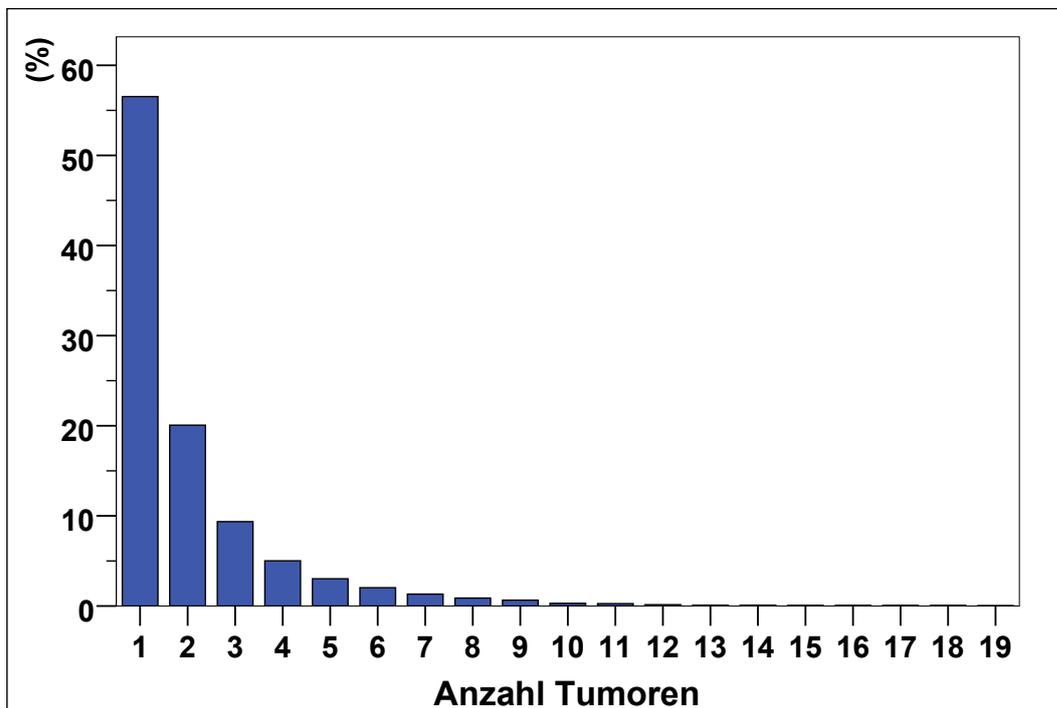


Tabelle 5: Anzahl der exzidierten Basalzellkarzinome

Geschlecht	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Min	Max	N	%
männlich	2,20	2,117	1,00	1	19	2105	61,7%
weiblich	1,90	1,607	1,00	1	14	1304	38,3%
Insgesamt	2,09	1,943	1,00	1	19	3409	100%

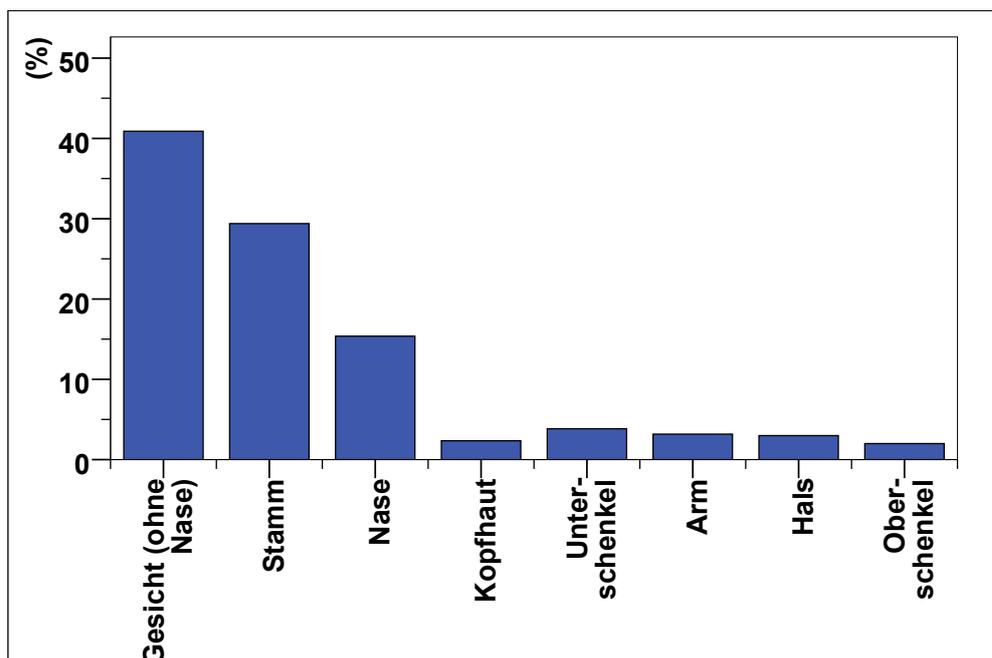
3.4 Verteilung der Lokalisation

Tabelle 6 und Abbildung 5 zeigen die Häufigkeit von Basalzellkarzinomen in Abhängigkeit von der Lokalisation. Die Basalzellkarzinome fanden sich zu 40,9% im Gesicht (ausschließlich der Nase), bei insgesamt 56,3% der Fälle im Gesicht einschließlich der Nase (Nase allein 15,4%). Zweithäufigste Lokalisation war der Stamm mit 29,4% aller Basalzellkarzinome. Mit Abstand folgen die Regionen Unterschenkel (3,8%), Arm (3,2%), Hals (3,0%), Kopfhaut (2,3%) und Oberschenkel (2,0%).

Tabelle 6: Verteilung der Lokalisation

	Häufigkeit	Prozent
Gesicht (ohne Nase)	1394	40,9
Stamm	1002	29,4
Nase	524	15,4
Unterschenkel	131	3,8
Arm	108	3,2
Hals	102	3,0
Kopfhaut	80	2,3
Oberschenkel	68	2,0
Gesamt	3409	100,0

Abbildung 5: Lokalisation der Basalzellkarzinome



Setzt man die durchschnittliche Anzahl der Basalzellkarzinome am gesamten Integument in Relation zur Fläche des betroffenen Areals ergibt sich die in Tabelle 7 dargestellte Verteilung der relativen Tumordichte. Im Verhältnis zur Fläche kommen Basalzellkarzinome am Kopf 8,37 mal häufiger vor als im Durchschnitt an der restlichen Haut. Basalzellkarzinome an Unterschenkel, Arm und Oberschenkel treten im Verhältnis zur Fläche eher selten auf.

Tabelle 7: Verteilung der Lokalisation

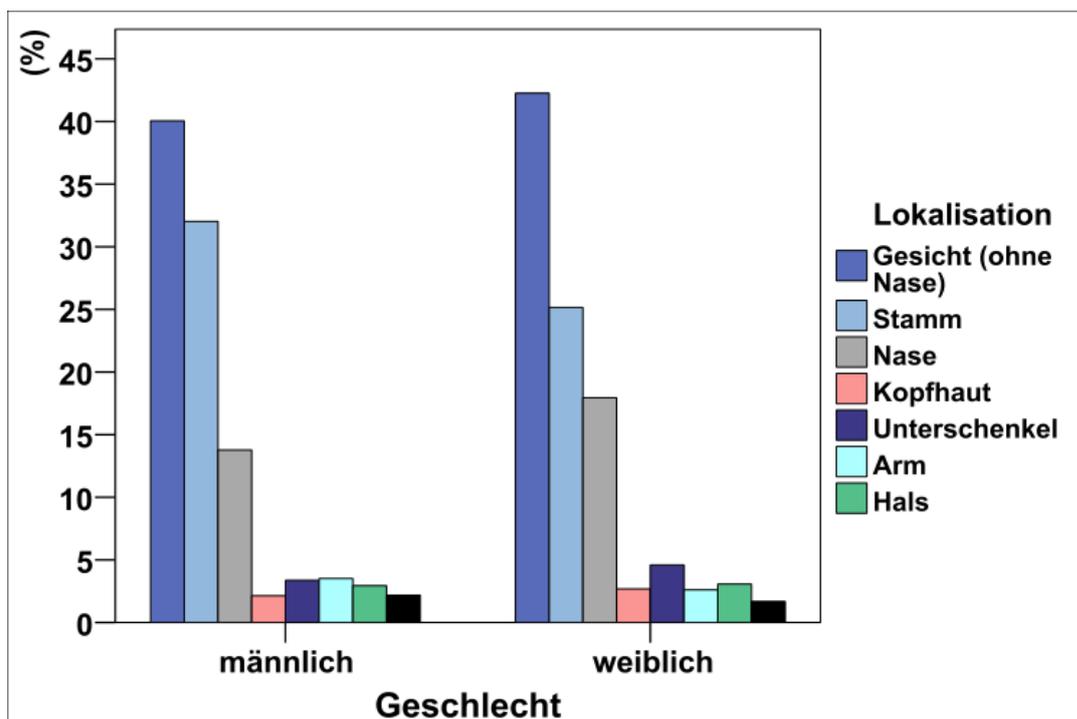
	Häufigkeit	Rel. Tumordichte
Kopf (mit Nase und Kopfhaut)	1998	8,37
Stamm	1002	1,05
Unterschenkel	131	0,18
Arm	108	0,17
Hals	102	2,99
Oberschenkel	68	0,09
Gesamt	3409	100,0

Tabelle 8 und Abbildung 6 zeigen die Verteilung der Lokalisation bei Männern und Frauen. Hier zeigt sich ein im Chi-Quadrat-Test signifikanter Geschlechtsunterschied bei der Verteilung der Lokalisationen ($p < 0,001$). Bei beiden Geschlechtern ist das Gesicht mit 40,0% bei den Männern und 42,3% bei den Frauen die am häufigsten betroffene Lokalisation. Während bei Frauen die Nase in 17,9% der Fälle betroffen ist, ist sie dies nur in 13,8% der Fälle bei den Männern. Zweithäufigste Lokalisation ist bei Frauen und Männern der Stamm. Während dieser in 32,0% der Fälle bei Männern betroffen ist, ist dies in 25,2% der Fälle bei der Frau der Fall.

Tabelle 8: Lokalisation Männer versus Frauen

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	männlich
Lokalisation	Gesicht (ohne Nase)	Anzahl	843 (60,5%)	551 (39,5%)	1394
	Stamm	Anzahl	674 (67,3%)	328 (32,7%)	1002
	Nase	Anzahl	290 (55,3%)	234 (44,7%)	524
	Kopfhaut	Anzahl	45 (56,3%)	35 (43,8%)	80
	Unterschenkel	Anzahl	71 (54,2%)	60 (45,8%)	131
	Arm	Anzahl	74 (68,5%)	34 (31,5%)	108
	Hals	Anzahl	62 (60,8%)	40 (39,2%)	102
	Oberschenkel	Anzahl	46 (67,6%)	22 (32,4%)	68
Gesamt		Anzahl	2105 (61,7%)	1304 (38,3%)	3409

Abbildung 6: Lokalisation Männer versus Frauen



3.5 Verteilung des histologischen Subtyps

Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Häufigkeit des histologischen Subtyps, Abbildung 7 stellt die Verteilung graphisch dar. Insgesamt kommt das solide Basalzellkarzinom mit 2235 (65,6%) diagnostizierten Fällen am häufigsten vor, gefolgt vom oberflächlichen Basalzellkarzinom mit insgesamt 702 (20,6%) diagnostizierten Fällen. Deutlich seltener wurden sklerodermiforme Basalzellkarzinome (180 Fälle = 5,3%) und metatypische Basalzellkarzinome (103 Fälle = 3,0%) diagnostiziert. Es wurden 189 (5,5%) Mischformen beobachtet.

Tabelle 9: Häufigkeit des histologischen Subtyps

	Häufigkeit	Prozent
Metatypisch	103	3,0%
Oberflächlich	702	20,6%
Sklerodermiform	180	5,3%
Solide	2235	65,6%
Mischform	189	5,5%
Gesamt	3409	100,0

Abbildung 7: Häufigkeit des histologischen Subtyps

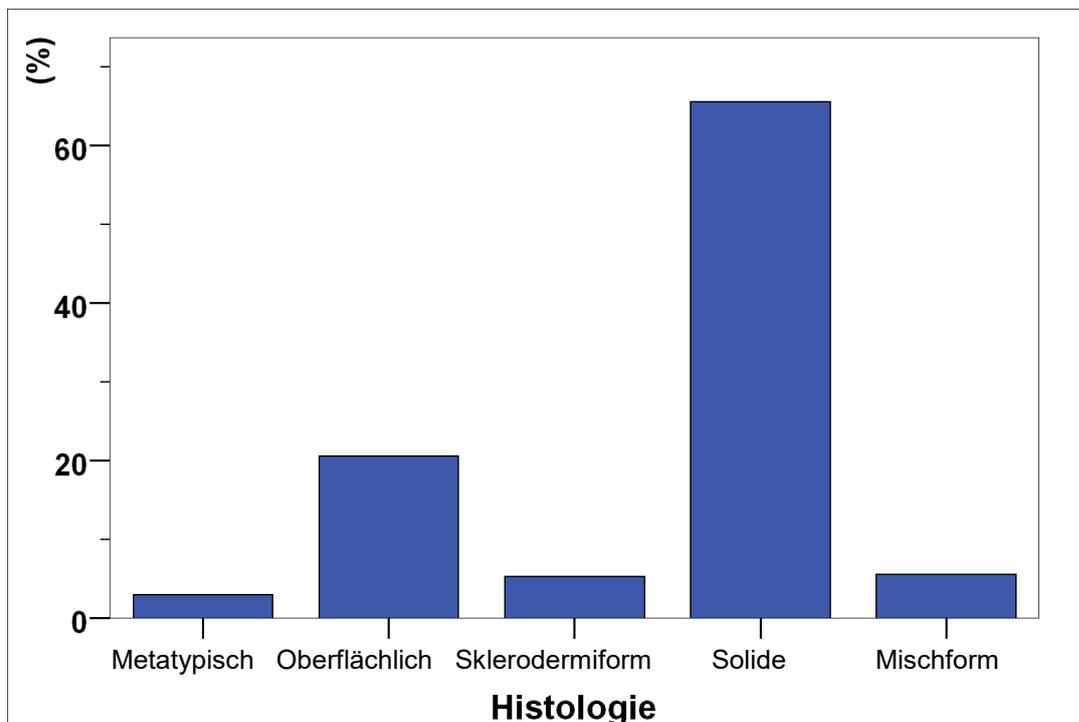


Tabelle 10 zeigt die Verteilung des histologischen Subtyps nach Geschlecht. Bei beiden Geschlechtern ist das solide Basalzellkarzinom am häufigsten. Zwischen

Männern und Frauen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,789$ im Chi Quadrat Test) in der Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen.

Tabelle 10: Häufigkeit des histologischen Subtyp Männer versus Frauen

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	männlich
Histologie	Metatypisch	Anzahl	61 (59,2%)	42 (40,8%)	103
	Oberflächlich	Anzahl	433 (61,7%)	269 (38,3%)	702
	Sklerodermiform	Anzahl	108 (60,0%)	72 (40,0%)	180
	Solide	Anzahl	1379 (61,7%)	856 (38,3%)	2235
	Mischform	Anzahl	124 (65,6%)	65 (34,4%)	189
Gesamt		Anzahl	2105 (61,7%)	1304 (38,3%)	3409

Tabelle 11 zeigt das Alter der Patienten bei Exzision in Abhängigkeit vom histologischem Subtyp. Patienten mit metatypischem Basalzellkarzinom weisen mit 75,53 ($\pm 11,245$) Jahren das höchste Alter auf, Patienten mit einem oberflächlichen Basalzellkarzinom sind mit durchschnittlich 66,83 ($\pm 11,462$) Jahren am jüngsten. Dieser Unterschied ist im Kruskal-Wallis Test signifikant ($p < 0,001$). Das Durchschnittsalter beträgt 69,80 ($\pm 12,127$) Jahre.

Tabelle 11: Alter und histologischer Subtyp

BCC	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
Metatypisch	75,53	11,245	77,00	42	97	103
Oberflächlich	66,83	11,462	67,00	28	94	702
Sklerodermiform	70,42	11,065	70,00	34	91	180
Solide	70,29	12,339	71,00	21	104	2235
Mischform	71,36	11,183	72,00	33	96	189
Insgesamt	69,80	12,127	70,00	21	104	3409

3.6 Vergleich aller Parameter der Basalzellkarzinome

Tabelle 12 vergleicht die Parameter der Basalzellkarzinome bezüglich aller erhobenen Parameter. Die Unterschiede in der Verteilung von histologischem Subtyp in Abhängigkeit von der Lokalisation zeigen im Chi Quadrat Test eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$). Tabelle 13 zeigt die Parameter für Männer, Tabelle 14 für Frauen.

Tabelle 12: Lokalisation / Histologie - gesamt

Lokalisation		BCC					Gesamt
		Meta- typisch	Ober- flächlich	Sklero- dermiform	Solide	Mischform	
Gesicht (ohne Nase)	Anzahl	56	113	98	1029	98	1394
	% von Lokalisation	4,0%	8,1%	7,0%	73,8%	7,0%	100,0%
	% von BCC	54,4%	16,1%	54,4%	46,0%	51,9%	40,9%
Stamm	Anzahl	14	407	23	526	32	1002
	% von Lokalisation	1,4%	40,6%	2,3%	52,5%	3,2%	100,0%
	% von BCC	13,6%	58,0%	12,8%	23,5%	16,9%	29,4%
Nase	Anzahl	19	26	42	410	27	524
	% von Lokalisation	3,6%	5,0%	8,0%	78,2%	5,2%	100,0%
	% von BCC	18,4%	3,7%	23,3%	18,3%	14,3%	15,4%
Kopfhaut	Anzahl	3	11	6	54	6	80
	% von Lokalisation	3,8%	13,8%	7,5%	67,5%	7,5%	100,0%
	% von BCC	2,9%	1,6%	3,3%	2,4%	3,2%	2,3%
Unterschenkel	Anzahl	5	53	2	63	8	131
	% von Lokalisation	3,8%	40,5%	1,5%	48,1%	6,1%	100,0%
	% von BCC	4,9%	7,5%	1,1%	2,8%	4,2%	3,8%
Arm	Anzahl	1	43	1	57	6	108
	% von Lokalisation	0,9%	39,8%	0,9%	52,8%	5,6%	100,0%
	% von BCC	1,0%	6,1%	0,6%	2,6%	3,2%	3,2%
Hals	Anzahl	5	15	6	68	8	102
	% von Lokalisation	4,9%	14,7%	5,9%	66,7%	7,8%	100,0%
	% von BCC	4,9%	2,1%	3,3%	3,0%	4,2%	3,0%
Oberschenkel	Anzahl	0	34	2	28	4	68
	% von Lokalisation	0,0%	50,0%	2,9%	41,2%	5,9%	100,0%
	% von BCC	0,0%	4,8%	1,1%	1,3%	2,1%	2,0%
Gesamt	Anzahl	103	702	180	2235	189	3409
	% von Lokalisation	3,0%	20,6%	5,3%	65,6%	5,5%	100,0%
	% von BCC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 13: Lokalisation / Histologie - Männer

Lokalisation		BCC					Gesamt
		Meta-typisch	Ober-flächlich	Sklero-dermiform	Solide	Mischform	
Gesicht (ohne Nase)	Anzahl	36	62	59	623	63	843
	% von Lokalisation	4,3%	7,4%	7,0%	73,9%	7,5%	100,0%
	% von BCC	59,0%	14,3%	54,6%	45,2%	50,8%	40,0%
Stamm	Anzahl	6	269	16	358	25	674
	% von Lokalisation	0,9%	39,9%	2,4%	53,1%	3,7%	100,0%
	% von BCC	9,8%	62,1%	14,8%	26,0%	20,2%	32,0%
Nase	Anzahl	11	11	21	232	15	290
	% von Lokalisation	3,8%	3,8%	7,2%	80,0%	5,2%	100,0%
	% von BCC	18,0%	2,5%	19,4%	16,8%	12,1%	13,8%
Kopfhaut	Anzahl	1	8	4	32	0	45
	% von Lokalisation	2,2%	17,8%	8,9%	71,1%	0,0%	100,0%
	% von BCC	1,6%	1,8%	3,7%	2,3%	0,0%	2,1%
Unterschenkel	Anzahl	3	25	1	37	5	71
	% von Lokalisation	4,2%	35,2%	1,4%	52,1%	7,0%	100,0%
	% von BCC	4,9%	5,8%	0,9%	2,7%	4,0%	3,4%
Arm	Anzahl	1	29	1	37	6	74
	% von Lokalisation	1,4%	39,2%	1,4%	50,0%	8,1%	100,0%
	% von BCC	1,6%	6,7%	0,9%	2,7%	4,8%	3,5%
Hals	Anzahl	3	9	4	40	6	62
	% von Lokalisation	4,8%	14,5%	6,5%	64,5%	9,7%	100,0%
	% von BCC	4,9%	2,1%	3,7%	2,9%	4,8%	2,9%
Oberschenkel	Anzahl	0	20	2	20	4	46
	% von Lokalisation	0,0%	43,5%	4,3%	43,5%	8,7%	100,0%
	% von BCC	0,0%	4,6%	1,9%	1,5%	3,2%	2,2%
Gesamt	Anzahl	61	433	108	1379	124	2105
	% von Lokalisation	2,9%	20,6%	5,1%	65,5%	5,9%	100,0%
	% von BCC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 14: Lokalisation / Histologie - Frauen

Lokalisation		BCC					Gesamt
		Meta- typisch	Ober- flächlich	Sklero- dermiform	Solide	Mischform	
Gesicht (ohne Nase)	Anzahl	20	51	39	406	35	551
	% von Lokalisation	3,6%	9,3%	7,1%	73,7%	6,4%	100,0%
	% von BCC	47,6%	19,0%	54,2%	47,4%	53,8%	42,3%
Stamm	Anzahl	8	138	7	168	7	328
	% von Lokalisation	2,4%	42,1%	2,1%	51,2%	2,1%	100,0%
	% von BCC	19,0%	51,3%	9,7%	19,6%	10,8%	25,2%
Nase	Anzahl	8	15	21	178	12	234
	% von Lokalisation	3,4%	6,4%	9,0%	76,1%	5,1%	100,0%
	% von BCC	19,0%	5,6%	29,2%	20,8%	18,5%	17,9%
Kopfhaut	Anzahl	2	3	2	22	6	35
	% von Lokalisation	5,7%	8,6%	5,7%	62,9%	17,1%	100,0%
	% von BCC	4,8%	1,1%	2,8%	2,6%	9,2%	2,7%
Unterschenkel	Anzahl	2	28	1	26	3	60
	% von Lokalisation	3,3%	46,7%	1,7%	43,3%	5,0%	100,0%
	% von BCC	4,8%	10,4%	1,4%	3,0%	4,6%	4,6%
Arm	Anzahl	0	14	0	20	0	34
	% von Lokalisation	0,0%	41,2%	0,0%	58,8%	0,0%	100,0%
	% von BCC	0,0%	5,2%	0,0%	2,3%	0,0%	2,6%
Hals	Anzahl	2	6	2	28	2	40
	% von Lokalisation	5,0%	15,0%	5,0%	70,0%	5,0%	100,0%
	% von BCC	4,8%	2,2%	2,8%	3,3%	3,1%	3,1%
Oberschenkel	Anzahl	0	14	0	8	0	22
	% von Lokalisation	0,0%	63,6%	0,0%	36,4%	0,0%	100,0%
	% von BCC	0,0%	5,2%	0,0%	0,9%	0,0%	1,7%
Gesamt	Anzahl	42	269	72	856	65	1304
	% von Lokalisation	3,2%	20,6%	5,5%	65,6%	5,0%	100,0%
	% von BCC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.7 Auftreten von Ulzeration bei Basalzellkarzinomen

Tabelle 15 zeigt die Häufigkeit von Ulzerationen bei den ausgewerteten Basalzellkarzinomen. Von 3409 Basalzellkarzinom konnten insgesamt 3407 in die Auswertung einbezogen werden. Bei zwei Basalzellkarzinomen lagen widersprüchliche Angaben zur Ulzeration vor. Insgesamt wurden 205 ulzerierte Basalzellkarzinome beobachtet (6,0%), bei 3202 (94,0%) Basalzellkarzinomen lag keine Ulzeration vor.

Tabelle 15: Häufigkeit ulzerierter Basalzellkarzinome

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	3202	93,9	94,0
ja	205	6,0	6,0
Gesamt	3407	99,9	100,0
fraglich	2	0,1	
Gesamt	3409	100,0	

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeit von Ulzeration bei Männern und Frauen. 6,3% der Basalzellkarzinome bei Männern zeigte eine Ulzeration jedoch nur 5,5% der Basalzellkarzinome bei Frauen. Dieser Unterschied zeigte dabei bezüglich der Häufigkeit keinen signifikanten Unterschied ($p=0,374$ im Chi-Quadrat-Test) zwischen Männern und Frauen.

Tabelle 16: Ulzerierte Basalzellkarzinome Männer versus Frauen

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	männlich
ulzeriert nein	Anzahl		1972	1230	3202
	% von ulzeriert		61,6%	38,4%	100,0%
	% von Geschlecht		93,7%	94,5%	94,0%
ja	Anzahl		133	72	205
	% von ulzeriert		64,9%	35,1%	100,0%
	% von Geschlecht		6,3%	5,5%	6,0%
Gesamt	Anzahl		2105	1302	3407
	% von ulzeriert		61,8%	38,2%	100,0%
	% von Geschlecht		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 17 zeigte die Häufigkeit von Ulzeration in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp. Hier zeigt sich eine maximale Häufigkeit von Ulzerationen mit 8,05% bei soliden Basalzellkarzinomen. Die geringste Häufigkeit für eine Ulzeration zeigten die oberflächlichen Basalzellkarzinome mit 0,71%. Diese Unterschiede zeigen im Chi-Quadrat-Test eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$).

Tabelle 17: Ulzerierte Basalzellkarzinome / histologischer Subtyp

		BCC					Gesamt
Histologie		Meta- typisch	Oberflächlich	Sklero- dermiform	Solide	Mischform	
nicht ulzeriert	Anzahl	98	695	172	2055	182	3202
	%	95,15%	99,29%	95,55%	91,95%	96,30%	
ulzeriert	Anzahl	5	5	8	180	7	205
	%	4,85%	0,71%	4,45%	8,05%	3,70%	
Gesamt	Anzahl	103	700	180	2235	189	3407

3.8 Ulzerierte Basalzellkarzinome am Unterschenkel

Insgesamt wurden 18 ulzerierte Basalzellkarzinome am Unterschenkel beobachtet. Tabelle 18 zeigt, dass das Alter von Patienten mit einem ulzerierten Basalzellkarzinom nicht signifikant höher ist ($p=0,179$ im Mann-Whitney-U-Test) als bei allen anderen Basalzellkarzinomen. Die Auswertung des Chi-Quadrat-Tests konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des geschlechtsspezifischen Auftretens ulzerierter Basalzellkarzinome am Unterschenkel bei Männern und Frauen zeigen (13 bei Männern, 5 bei Frauen, $p=0,469$).

Tabelle 18: Alter von Patienten mit ulzerierten Basalzellkarzinomen

	Mittelwert Alter	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
Nicht Ulzeriert und / oder nicht am US	69,78	12,137	70,00	21	104	3391
Ulzeriert und am US	74,06	9,327	73,00	61	92	18
Insgesamt	69,80	12,127	70,00	21	104	3409

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Diskussion der epidemiologischen Daten

Insgesamt wurden in den Jahren 2002 bis 2006 in der Hautklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf 1927 Patienten mit einem Basalzellkarzinom behandelt und in diese retrospektive Analyse einbezogen. Diesen Patienten wurden in diesem Zeitraum 3409 Basalzellkarzinome exzidiert. Insgesamt wurden mehr Männer als Frauen behandelt (59,4% Männer versus 40,6% Frauen). Dies entspricht einem Verhältnis von 1,46 zu 1 zu Gunsten der Männer. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei der Diagnose eines Basalzellkarzinoms entspricht den Daten der publizierten Literatur. Diese zeigt eine Geschlechtsverteilung von etwa 1,1 bis 1,5 zu 1 mit einem Überwiegen des männlichen Geschlechts (Diepgen et al., 2002). So konnten zum Beispiel Stang et al. 2003 für das Saarland für die Jahre 1995 bis 1999 Inzidenzraten (jeweils bezogen auf 100000 Personenjahre) von 43,7 für Männer und 31,7 für Frauen ermitteln. Dies entspricht einer Geschlechtsverteilung von 1,38 zu 1 (Stang et al., 2003). De Vries und Mitarbeiter zeigten für die Niederlande in den Jahren von 1975 bis 1988 Inzidenzraten von 45,6 für Männer und 30,3 für Frauen, was einer Geschlechtsverteilung von 1,50 zu 1 entspricht (de Vries et al., 2004). Die Arbeitsgruppe von Magnus zeigte für Norwegen Raten von 42,8 für Männer und 38,8 für Frauen, entsprechend einer Geschlechtsverteilung von 1,10 zu 1 zu Gunsten der Männer (Magnus, 1991, Roberts, 1990, Holme et al., 2000). Der Vergleich der absoluten Zahl exzidierter Basalzellkarzinome zeigt eine noch deutlichere Geschlechtspräferenz für das männliche Geschlecht. 2105 Basalzellkarzinome wurden bei Männern exzidiert (61,7%), 1304 bei Frauen (38,3%), dies entspricht einem Verhältnis von 2,74 zu 1.

Neben einer geschlechtsspezifischen genetischen Prädisposition der Männer für ein Basalzellkarzinom, könnte eine intensivere Exposition der Männer zu Risikofaktoren für die Entwicklung eines Basalzellkarzinoms diesen Unterschied erklären. Während das Plattenepithelkarzinom mit der kumulativen UV-Exposition assoziiert ist, gilt für das Basalzellkarzinom vor allem, ähnlich wie für das Melanom, eine intensive, intermittierende UV-Exposition als Risikofaktor (Armstrong et al., 2001). Neben UV-Strahlung können aber auch andere Einwirkungen, wie eine Exposition gegenüber Karzinogenen wie zum Beispiel Teer und Arsen die Entstehung von

Basalzellkarzinomen beeinflussen. Bezüglich der beruflichen und damit eventuell Mann-typischen UV-Licht-Exposition ist inzwischen gut belegt, dass beispielsweise Gärtner, Bauarbeiter, Landwirte und andere im Freien arbeitende Berufsgruppen durch ihre berufliche Tätigkeit in einem erheblich höheren Maße ultraviolettem Licht ausgesetzt sind. So konnten Thieden et al. zeigen, dass Gärtner in Dänemark den Großteil ihrer jährlichen UV-Dosis während Ihrer Arbeit (55%) erhalten (Thieden et al., 2004). Die durchschnittliche jährliche UV-Dosis bei Beschäftigten im Freien wird 2- bis 3-fach höher geschätzt als bei den so genannten Indoorworkern (IARC, 1992, Knuschke et al., 1996). Eine publizierte Arbeit von Andrea Bauer und Kollegen beschäftigt sich ebenfalls mit der Assoziation von beruflicher UV-Exposition und dem Basalzellkarzinom-Risiko bei Tätigkeiten im Freien und zeigt diesen Zusammenhang ebenfalls klar auf. In dieser Metaanalyse von 24 Studien zeigte sich eine hochsignifikante Verhältnisratio (*Odds Ratio*) von 1,43 für die Arbeit im Freien und dem Basalzellkarzinom-Risiko. Allerdings waren auch Alter, Geschlecht (Männer) und die UV-Exposition außerhalb des Berufs Variablen mit Einfluss auf die Häufigkeit von Basalzellkarzinomen. Auffällig in den ausgewerteten Daten war, dass die *Odds ratio* für noduläre Basalzellkarzinome bei 1,53, für superfizielle Basalzellkarzinome jedoch bei 0,71 lag. Noduläre Basalzellkarzinome scheinen häufiger durch eine Tätigkeit im Freien induziert zu werden, als oberflächlich wachsende Basalzellkarzinome (Bauer et al., 2011, Szeimies et al., 2010).

Das Alter des untersuchten Kollektivs der vorliegenden Arbeit reichte zum Zeitpunkt der Exzision von 21 bis 104 Jahre, im Mittelwert betrug es 69,08 ($\pm 12,07$) Jahre (im Median 70 Jahre). Männer waren zum Zeitpunkt der Exzision 0,67 Jahre älter als die Frauen. Das Alter betrug bei den Männern 69,49 ($\pm 11,18$) Jahre, bei den Frauen 68,82 ($\pm 13,83$) Jahre. Dieser Unterschied zeigte eine statistische Signifikanz. In bereits publizierter Literatur gibt das Robert Koch Institut das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen an (Robert-Koch-Institut, 2004). Damit liegt der ermittelte Altersschnitt in der untersuchten Population im oberen Bereich der für Deutschland publizierten Zahlen.

Die erhobenen Daten können jedoch nur mit großen Einschränkungen eine Aussage über das tatsächliche Ersterkrankungsalter für ein Basalzellkarzinom in der deutschen Bevölkerung geben. Zum einen muss betont werden, dass es sich bei

dem ermittelten Alter nicht um das Ersterkrankungsalter handelt, sondern einen Mittelwert aller durchgeführten Basalzellkarzinom-Exzisionen in den Jahre 2002 bis 2006. Weiterhin muss bei der Beurteilung des Alters beachtet werden, dass es sich bei der untersuchten Stichprobe um ambulante und stationär behandelte Patienten einer Universitätsklinik handelt. Es muss davon ausgegangen werden, dass der Altersdurchschnitt der behandelten Patienten höher als in der Gesamtbevölkerung liegt, da sehr alte, multimorbide Patienten wahrscheinlich an einer Klinik überrepräsentiert sind.

Bei 56,5% der untersuchten Patienten erfolgte in den Jahren von 2002 bis 2006 eine Exzision von nur einem Basalzellkarzinom, bei 43,5% der Patienten wurden zwei oder mehr Basalzellkarzinome exzidiert. Im Mittel entspricht dies einer Basalzellkarzinomexzisionsrate von 2,09 ($\pm 1,94$) Basalzellkarzinomen pro Patient innerhalb von 4 Jahren. Bei Frauen wurden im Mittel 1,90 ($\pm 1,61$) Basalzellkarzinome pro Patient exzidiert, bei Männern waren es 2,20 ($\pm 2,12$). Dieser Unterschied zeigte eine hohe Signifikanz. Maximal wurden bei einem Patienten in dem untersuchten Zeitraum 19 Basalzellkarzinome exzidiert. Es wurden eine Reihe von Patienten beobachtet, bei denen mehr als 5 Basalzellkarzinome in 4 Jahren exzidiert wurden (insgesamt 205 Patienten). Insbesondere bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen kann angenommen werden, dass es sich nicht um sporadische Basalzellkarzinome handelt, sondern um Basalzellkarzinome im Rahmen einer genetischen Prädisposition, wie z.B. dem Gorlin-Goltz-Syndrom. Auch bei Patienten mit einer systemischen Immunsuppression, z.B. im Rahmen von Organtransplantationen, wird beschrieben, dass diese häufiger an einem Basalzellkarzinom erkranken (Kanitakis et al., 2003). Da es sich um ein selektioniertes Patientengut einer Universitätsklinik handelt, sind Patienten dieser Risikogruppen wahrscheinlich ebenfalls überrepräsentiert.

Die Ergebnisse entsprechen bisher publizierten Daten, welche zeigen, dass Patienten mit einem Basalzellkarzinom ein deutlich erhöhtes Risiko haben, weitere Basalzellkarzinome zu entwickeln. In einer publizierten Metaanalyse von Wong und Mitarbeitern konnte ein kumulatives 3-Jahresrisiko zwischen 33 und 77 Prozent ermittelt werden, erneut an einem Basalzellkarzinom zu erkranken (Wong et al., 2003).

4.2 Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf die Lokalisation

Die Basalzellkarzinome fanden sich zu 40,9 % im Gesicht (ausschließlich der Nase), zu 56,3% der Fälle im Gesicht einschließlich der Nase (Nase allein 15,4%). Zweihäufigste Lokalisation war der Stamm mit 29,4% aller Basalzellkarzinome. Mit Abstand folgen die Regionen Unterschenkel (3,8%), Arm 3,2%, Hals (3,0%), Kopfhaut (2,3%) und Oberschenkel (2,0%).

Das Gesicht ist im Vergleich zu publizierten Daten seltener betroffen, der Stamm jedoch häufiger. So konnten zum Beispiel Zanetti et al. in Ihren Daten zeigen, dass ein Basalzellkarzinom bei Männern zu 78,1% im Gesichtsbereich lokalisiert war, bei Frauen in 76,9% der Fälle. Diese Arbeitsgruppe beschreibt als zweithäufigste Lokalisation ebenfalls den Stamm. Bei Männern war dieser in 14,1%, bei Frauen in 10,1% aller Fälle betroffen (Zanetti et al., 1996). Eine möglich Erklärung für die häufigere Beobachtung von am Stamm lokalisierten Basalzellkarzinomen in den vorliegenden Daten, könnte das in der Hautklinik der Heinrich Heine Universität Düsseldorf etablierte Untersuchungsschema für Patienten geben. Jeder Patient, der ambulant oder stationär in der Hautklinik der Heinrich-Heine Universität behandelt wird, wird einer Ganzkörperuntersuchung unterzogen. Damit könnten Basalzellkarzinome am Stamm und anderer Lokalisation auch als Zufallsbefund häufiger erhoben werden. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass oberflächliche Basalzellkarzinome oft an Ekzeme oder Areale trockener Haut erinnern. Hier kann eine Fehleinschätzung des Patienten bzw. eine Fehldiagnose von Ärzten dazu beitragen, dass diesen Läsionen weniger häufig Beachtung geschenkt wird. Patienten gehen aus eigener Initiative aufgrund dieser Läsionen möglicherweise selten direkt zum Facharzt. Bei einer fachärztlichen Ganzkörperuntersuchung werden diese Läsionen jedoch nun auffällig, während nicht-dermatologische Untersucher eine Ekzemerkrankung favorisieren könnten. Stammbetonte Basalzellkarzinome weisen histologisch häufig eine sehr oberflächliche Wuchsform auf. Dies eröffnet Therapiealternativen zur Operation. Vereisungsbehandlungen, der Einsatz von topischen Immunmodulatoren (Imiquimod) könnte gerade in der ambulanten Medizin zu einer Verschiebung von Häufigkeiten führen. Obwohl die erhobenen Daten nicht repräsentativ sind, könnten sie einen Hinweis auf eine bisher nicht beschriebene Häufigkeit von stammlokalisierten Basalzellkarzinomen geben.

Etablierte epidemiologische Konzepte konnten für Basalzellkarzinome eine Abhängigkeit von extensiver intermittierender Sonnenexposition zeigen. Da in der westlichen, industrialisierten Gesellschaft gerade der Stammbereich nur extrem selten der Sonne ausgesetzt wird, könnten Sonnenbrände, die vermehrt im Urlaub auftreten, ein Erklärungskonzept für diese stammbetonte Häufung darstellen. Ob die Häufigkeit von stammlokalisierten Basalzellkarzinomen bisher als wesentlich zu gering beschrieben wurde, könnten Daten zeigen, die derzeit in Deutschland gewonnen werden. Seit Juli 2008 haben gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren alle zwei Jahre einen Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs. Die Auswertung dieser Daten könnten die reale Häufigkeit von Basalzellkarzinomen in Zukunft unter Umständen besser aufzeigen (Kommission Hautkrebs-Screening Deutschland., 2008).

Betrachtet man das Auftreten von Basalzellkarzinomen in Relation zur Körperoberfläche der jeweiligen Regionen (relative Tumordichte), so zeigt sich, dass Basalzellkarzinome besonders häufig im Gesicht auftreten, besonders selten an den Beinen. Im Verhältnis zur Fläche kommen Basalzellkarzinome am Kopf 8,37-mal häufiger vor als im Durchschnitt an der restlichen Haut. Basalzellkarzinome an Unterschenkel, Arm und Oberschenkel treten im Verhältnis zur Fläche eher selten auf. Der Stamm ist „durchschnittlich“ häufig betroffen. Die gesichteten Arbeiten setzten das Auftreten der Basalzellkarzinome nicht in ein Verhältnis zur Fläche der Körperoberfläche, so dass ein Vergleich der Daten zur bisher publizierten Literatur nicht möglich ist.

Im Vergleich beider Geschlechter unterscheidet sich die Verteilung des Basalzellkarzinoms auf unterschiedliche Körperregionen signifikant. Während sowohl bei den Frauen als auch den Männern der Großteil der Basalzellkarzinome im Gesicht (ausschließlich Nase) lokalisiert sind, fallen größere Unterschiede bei der Basalzellkarzinomhäufigkeit am Stamm auf (32,0% bei Männern versus 25,2% bei Frauen), an der Nase (13,8% bei Männern versus 17,9% bei Frauen) und am Unterschenkel auf (3,4% bei Männern versus 4,6% bei Frauen).

Das relativ häufigere Auftreten von Basalzellkarzinomen am Stamm bei Männern könnte, wie schon bei der Geschlechtspräferenz für Männer angeführt, ein

unterschiedliches Freizeitverhalten der Männer erklären. Männer, die als *Indoorworker*, im Sommer oder am Wochenende so genannten *outdoor*-Freizeitbeschäftigungen nachgehen, könnten häufiger als Frauen Sonnenbrände der ungeschützten Haut erwerben und somit ihr individuelles Risiko für ein Basalzellkarzinom erhöhen (Diepgen et al., 2002).

Die Beobachtungen dieser Arbeit bestätigen zudem bereits publizierte Daten über ein häufigeres Vorkommen von Basalzellkarzinomen am Unterschenkel bei Frauen (Zanetti et al., 1996). Die relative Häufung von Unterschenkeltumoren bei Frauen wurde in ähnlicher Form bei Melanompatienten gefunden: Frauen erkranken signifikant häufiger an Melanomen des Unterschenkels als Männer. Die Kleidung von Frauen, insbesondere das Tragen von Röcken und kurzen Hosen führt zu einer vermehrten UV Exposition an den Unterschenkeln. Frauenbeine sind zudem aufgrund der konstitutionell verminderten oder aus kosmetischen Gründen reduzierten Behaarung einer größeren UV-Exposition ausgesetzt (Garbe et al., 1995). Ein Faktor, der in der Literatur bisher nur wenig diskutiert wurde, und als Auslöser in Betracht gezogen werden sollten, ist der Aspekt, dass Frauen die Beine häufiger mit „*Cosmeceuticals*“ behandeln. Diese Bezeichnung ist aus „*cosmetics*“ und „*pharmaceutical*“ abgeleitet. Darunter werden Produkte verstanden, die im Unterschied zur klassischen Kosmetik nicht primär eine dekorative kosmetische Komponente haben, sondern durch bestimmte Wirkstoffe auch eine medizinische Wirkung entfalten sollen. Dazu zählen zum Beispiel Zusätze von Peptiden wie Argireline, Acetyl-Hexapeptid, hoch dosierte Vitamine (z.B. die Vitamine A, C), Polyphenone und andere Pflanzenextrakte etc. Viele dieser Produkte werden, bevor sie auf den Markt kommen, nicht vollkommen auf Wirkungen auf die Haut untersucht. Ein Cosmeceutical, das seit vielen Jahren Verwendung findet, sind die Sonnenschutzsubstanzen. Es wird in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert, dass Sonnenschutzsubstanzen, unter der Annahme, die Haut vor der Sonne zu schützen zu einer längeren Sonnenexposition und damit zu einer erhöhten Exposition gegenüber UVA-Strahlung, sichtbarem Licht und Infrarotstrahlung führen. Weiterhin wird durch UVB-Schutz die Induktion einer schützenden Hornschicht („Lichtschwiele“) verhindert. Ob dies ein Grund für die Bevorzugung von Basalzellkarzinomen und Melanomen der Unterschenkel bei Frauen sein könnte, ist jedoch unklar .

Die relative Häufung von Basalzellkarzinomen an der Nase von Frauen wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Mögliche Erklärungsansätze wären hier ebenfalls die häufigere Verwendung von Cosmeceuticals bei Frauen, die durch Inhaltsstoffe, auch durch Sonnenschutzsubstanzen, eine Häufung erklären könnten.

4.3 Diskussion der Verteilung der histologischen Subtypen

In den untersuchten Basalzellkarzinomen zeigte sich histologisch bei 65,6% der untersuchten Basalzellkarzinome der solide Typ, gefolgt vom multizentrischen Typ mit 20,6%. Deutlicher seltener wurden sklerodermiforme Basalzellkarzinome (5,3%) und metatypische Basalzellkarzinome (3,0%) diagnostiziert. 5,5% aller Basalzellkarzinome wurden als histologische Mischformen beschrieben.

Patienten mit metatypischem Basalzellkarzinom wiesen mit 75,53 ($\pm 11,245$) Jahren signifikant das höchste Durchschnittsalter auf, Patienten mit multizentrischem Basalzellkarzinom sind mit durchschnittlich 66,83 ($\pm 11,462$) Jahren signifikant am jüngsten. Es existieren keine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit bestimmter histologischer Subtypen zwischen Männern und Frauen (siehe Tabellen 12 und 13).

Diese Beobachtungen entsprechen der publizierten Literatur, welche beschreibt, dass oberflächlich multizentrische Basalzellkarzinome meist bei jüngeren Patienten beobachtet werden, andere histologische Formen bei älteren Patienten auftreten. Betti und Mitarbeiter konnten kürzlich zeigen, dass jüngere Patienten eine geringere Prävalenz für Basalzellkarzinome am Kopf- und Nackenbereich aufweisen. Sie zeigen jedoch eine höhere Prävalenz für Basalzellkarzinome des Stammes. Diese entsprechen histologisch meist dem oberflächlichen Typ (Betti et al., 2009, Bastiaens et al., 1998).

Die Auswertung der Häufigkeit des histologischen Subtyps in Abhängigkeit zur Lokalisation zeigt, dass solide Basalzellkarzinome am häufigsten im Bereich des Gesichts (78,2%) und an der Nase auftreten (73,8%). Relativ vermehrt finden sich in diesen Regionen sklerodermiforme und metatypische Basalzellkarzinome: 72,8% aller metatypischen und 77,7% aller sklerodermiformen Basalzellkarzinome traten in diesen Regionen auf. Im Bereich der eher intermittierend UV-exponierten Region des Stammes wurde das solide Basalzellkarzinom deutlich seltener beobachtet. 52,5% aller in dieser Region beobachteten Basalzellkarzinome waren vom soliden histologischen Typ, nur 23,5% aller soliden Basalzellkarzinome fanden sich am Rumpf. Häufigster Subtyp in der Region des Rumpfes waren oberflächliche

Basalzellkarzinome. 40,6% aller in dieser Region beobachteten Basalzellkarzinome zeigten diesen histologischen Typ, dies waren 58,0% aller oberflächlichen Basalzellkarzinome. Die Daten entsprechen denen publizierter Literatur (Zanetti et al., 1996, Betti et al., 2009, Bastiaens et al., 1998).

4.4 Basalzellkarzinome am Unterschenkel

Ein Basalzellkarzinom stellt eine wichtige Differentialdiagnose für Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronisch venösen Insuffizienz dar. Oberflächliche Basalzellkarzinome können durch Ihren klinischen Aspekt wie ein nummuläres Ekzem bei einer Stauungsdermatitis imponieren. Solide Basalzellkarzinome weisen klinische Aspekte papulöser Hautveränderungen z.B. beim Phlebolympnödem auf. Sklerodermiforme Basalzellkarzinome zeigen Aspekte auf, die nicht selten bei der so genannten Capillaritis alba auftreten. Zuletzt stellt ein ulzeriertes Basalzellkarzinom eine wichtige Differentialdiagnose des Ulcus cruris venosum dar. Diese klinischen Ähnlichkeiten finden sich in diesem weitem Spektrum nicht an anderen Körperarealen und unterstreichen damit die Bedeutung des Basalzellkarzinoms für Phlebologen in ihren differentialdiagnostischen Betrachtungen (Phillips et al., 1991, Kovnerystyy et al., 2005, Lutz et al., 2000, Aloï et al., 1994, Baldursson et al., 1993, Baldursson et al., 1995, Black et al., 1983, Carlson et al., 1994).

Die Basalzellkarzinome der vorliegenden Untersuchung waren in 3,8% der Fälle an den Unterschenkeln lokalisiert (3,4% bei Männern und 3,8% bei Frauen). Sie wiesen im Gesamtkollektiv in 48,1% der Fälle einen soliden histologischen Typus auf, in 40,5% der Fälle einen oberflächlichen Typus. Sklerodermiforme Basalzellkarzinome fanden sich an den Unterschenkeln mit 1,5% vergleichsweise selten. Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung zeigte sich bei Frauen eine Tendenz zum oberflächlichen Typus (46,7% versus 35,2%), bei Männern zum soliden Typus (43,3% versus 52,1%). An den Unterschenkeln wurde das Basalzellkarzinom vom soliden Typus seltener als an anderen Körperarealen beobachtet (48,1% versus 65,6% im Gesamtkollektiv), das Basalzellkarzinom vom oberflächlich multizentrischen Typus jedoch häufiger (40,5% versus 20,6% im Gesamtkollektiv).

In der Literatur finden sich Hinweise, dass das superfizielle Basalzellkarzinom häufiger in intermittierend UV exponierten Regionen vorkommt, der noduläre Typ häufiger in Regionen, die eine hohe kumulative UV Dosis erhalten. Dies könnte das unterschiedliche Auftreten der histologischen Typen erklären (Bastiaens et al., 1998, Dissemond et al., 2004, Rosso et al., 1996, Zanetti et al., 1996). Je nachdem ob im Bereich der Beine eine eher kumulative UV Exposition oder eine extensiv

intermittierende vorherrsche, entwickeln sich oberflächliche oder solide Basalzellkarzinome. Andere Gründe dafür könnten jedoch auch in genetischen Aspekten liegen (Szeimies et al., 2010, Garbe et al., 1994b).

Durch die Häufigkeit der chronisch venösen Insuffizienz in der Bevölkerung und der Häufigkeit von Basalzellkarzinomen ist von einer regelmäßigen Koinzidenz beider Erkrankungen auszugehen. In der so genannten Bonner Venen-Studie zeigte sich eine Stammvarikose ohne Zeichen der CVI bei 12,4% der Männer und 15,8% der Frauen. Eine fortgeschrittene CVI wurde bei 3,6% registriert. Die Gesamtprävalenz lag in der Durchschnittsbevölkerung zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr für das abgeheilte Ulkus bei 0,6% und für das floride Ulkus bei 0,1% (Pannier-Fischer et al., 2003).

Es scheint interessant, ob Basalzellkarzinome häufiger oder auch weniger häufig bei Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz vorkommen. Eventuell wäre es durch Identifizierung bestimmter phlebologischer Aspekte möglich, Patienten mit einem besonderen hohen Risiko für ein Basalzellkarzinom des Unterschenkels zu identifizieren. Leider konnten im Rahmen einer Nachuntersuchung nicht ausreichend Patienten mit Basalzellkarzinomen am Unterschenkel auffindig gemacht werden, die sich einer phlebologischen Nachuntersuchung unterziehen, um diese Aussage zu prüfen. Weiterführende Untersuchungen könnten in Zukunft jedoch diese Fragestellungen beantworten.

4.5 Ulzerierte Basalzellkarzinome

Von 3409 Basalzellkarzinomen konnten insgesamt 3407 Basalzellkarzinome in die Auswertung einbezogen werden, bei zwei Basalzellkarzinomen lagen den Daten widersprüchliche Angaben zur Ulzeration vor. Insgesamt wurden 205 ulzerierte Basalzellkarzinome beobachtet (6,0%), bei 3202 (94,0%) Basalzellkarzinomen lag keine Ulzeration vor. 6,3% der Basalzellkarzinome bei Männern zeigten eine Ulzeration, 5,5% der Basalzellkarzinome bei den Frauen. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Ulzerationen finden sich absolut am häufigsten bei soliden Basalzellkarzinomen, 8,05% aller solider Basalzellkarzinome zeigten eine Ulzeration. 4,85% aller metatypischen Basalzellkarzinome wiesen eine Ulzeration auf, 4,45% aller sklerodermiformen Basalzellkarzinome zeigten eine Ulzeration und nur 0,71% aller multizentrischen Basalzellkarzinome. Diese Unterschiede zeigen eine hohe Signifikanz. Multizentrische Basalzellkarzinome ulzerieren deutlich weniger häufig, als solide Basalzellkarzinome (0,71% versus 8,05%). Die vertikohorizontale Wachstumsrichtung des soliden Basalzellkarzinoms scheint im Gegensatz zur horizontalen Wachstumsrichtung des multizentrischen Basalzellkarzinoms eine Ulzeration zu begünstigen.

Ulzerierte Basalzellkarzinome des Unterschenkels stellen aufgrund der sehr unspezifischen Klinik häufig ein differentialdiagnostisches Problem zum Ulcus cruris venosum dar. Ulzerierte Basalzellkarzinome des Unterschenkels können die Klinik des Ulcus cruris venosum imitieren. Ein modernes Wundmanagement im Sinne einer feuchten, stadienadaptierten Wundbehandlung kann bei Fehldiagnose das Wachstum eines Basalzellkarzinoms eventuell sogar fördern.

Das Ulcus cruris venosum ist Folge einer chronisch venösen Insuffizienz, welche zu einer Mikrozirkulationsstörung im Unterschenkelbereich führt. Dieser chronische Prozess könnte die Ulzeration von Basalzellkarzinomen begünstigen oder gar Basalzellkarzinome induzieren (Schwarze et al., 2000, Phillips et al., 1991, Pearson et al., 1999, Molesworth, 1927, Harris et al., 1993, Gosain et al., 1991, Goldman, 1992, Garcia-Hernandez et al., 2004, Fawcett et al., 1972, Conde-Taboada et al., 2006, Combemale et al., 2007, Black et al., 1983, Baldursson et al., 1995, Baldursson et al., 1993, Black, 1992). Um dieser Frage nachzugehen, wurde die Häufigkeit ulzerierter Basalzellkarzinome am Unterschenkel mit der Häufigkeit

Basalzellkarzinomen an anderen Körperarealen verglichen. Es fanden sich insgesamt 18 ulzerierte Basalzellkarzinome am Unterschenkel. Dies entspricht 8,7% aller ulzerierten Basalzellkarzinome während nur 3,8% aller Basalzellkarzinome am Unterschenkel beobachtet wurden. Hier zeigte sich keine statistische Signifikanz für eine Häufung von Ulzerationen von Basalzellkarzinomen am Unterschenkel. Als einschränkend bei der Beurteilung dieser Daten muss jedoch auch die kleine Anzahl (18) ulzerierter Basalzellkarzinome betrachtet werden.

4.6 Schlussfolgerungen und Diskussion limitierender Faktoren der Daten

Die Fragestellungen dieser Arbeit, ob sich die Häufigkeit, die Lokalisationsverteilung von Basalzellkarzinomen, die histologischen Formen, auch in Hinblick auf das Geschlecht an der Hautklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf von bisher publizierten Daten unterscheidet, muss mit einer Ausnahme mit "Nein" oder mit "nicht signifikant" beantwortet werden. Die Daten der vorliegenden Untersuchung entsprechen größtenteils bereits publizierten Daten und unterstreichen damit Ihre Gültigkeit.

Unterschiede zeigen sich in der Häufigkeit von Basalzellkarzinomen in Gesicht und am Stamm. Das Gesicht ist in der untersuchten Gruppe im Vergleich zu publizierten Daten seltener betroffen, der Stamm jedoch, insbesondere bei Männern, häufiger. Eventuell können Daten, die aus dem 2008 vom Gesetzgeber initiierten Hautkrebscreening gewonnen werden diesen bisher in der Literatur so nicht beschriebenen Aspekt bestätigen.

Eine weitere Fragestellung der Arbeit sollte die Häufigkeit von Basalzellkarzinomen an den Unterschenkeln, insbesondere unter dem Aspekt der Ulzeration bearbeiten. Die erhobenen Daten konnten eine Signifikanz für ein häufiges Vorkommen ulzerierter Basalzellkarzinome am Unterschenkel nicht zeigen. Andere Studienkonzepte, z.B. auch unter Berücksichtigung des venösen Status könnten jedoch andere Ergebnisse zeigen.

Einschränkend und abschließend muss angeführt werden, dass die erhobenen Daten in Ihrer Aussagekraft limitiert sind. Die Daten wurden in einer regional begrenzten Population (Einzugsgebiet der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf) erhoben. Sie lassen keine verallgemeinernde Aussage über die Gesamtbevölkerung zu, da es sich nicht um einen Bevölkerungsquerschnitt handelt, sondern um das selektionierte Krankengut in einem zeitlich begrenzten Rahmen von vier Jahren. Limitiert wird die Aussagekraft der Daten sicher auch dadurch, dass neben der operativen Entfernung auch andere Behandlungsmöglichkeiten des Basalzellkarzinoms bestehen. Insbesondere bei multiplen Basalzellkarzinomen, schwierigen operativen Verhältnissen oder eingeschränkter Operationsfähigkeit des Patienten kommen alternative Behandlungsmöglichkeiten des Basalzellkarzinoms

zum Einsatz. Neben der Chirurgie finden lokalthérapeutische Konzepte wie die Verwendung von 5-Fluoruracil oder Imiquimod in einer Cremegrundlage Verwendung. Weiterhin hat sich im letzten Jahrzehnt die Durchführung der photodynamischen Therapie (PDT) etabliert. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass insbesondere Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen solchen Therapien zugeführt werden und nicht bei allen verdächtigen Hautveränderungen eine prätherapeutische histologische Sicherung erfolgt. Diese gehen somit nicht in Statistiken ein. Diese Problematik gilt für jede epidemiologische Datenerhebung für das Basalzellkarzinom.

Limitiert ist die Aussagekraft der erhobenen Daten weiterhin dadurch, dass die erhobenen Daten auf den Informationsgehalt der angeforderten histologischen Befunde beschränkt sind und somit eine untersucherbedingte Richtungsgebung erfolgt sein könnte. Weiterhin ist die Aussagekraft der vorliegenden Studie dadurch beschränkt, dass persönliche Parameter des Erkrankten, wie der Hauttyp, die UV-Anamnese, Vorerkrankungen, insbesondere in Hinblick auf eine systemische Immunsuppression, nicht miterfasst wurden.

5 Literaturverzeichnis

- ALOI, F., TOMASINI, C., MARGIOTTA, A. & PIPPIONE, M. 1994.** Chronic venous stasis: not a predisposing factor for basal cell carcinoma on the leg. A histopathological study. *Dermatology*, 188, 91-3.
- ARMSTRONG, B. K. & KRICKER, A. 2001.** The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*, 63, 8-18.
- ASZTERBAUM, M., BEECH, J. & EPSTEIN, E. H., JR. 1999.** Ultraviolet radiation mutagenesis of hedgehog pathway genes in basal cell carcinomas. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 4, 41-5.
- ASZTERBAUM, M., ROTHMAN, A., JOHNSON, R. L., FISHER, M., XIE, J., BONIFAS, J. M., ZHANG, X., SCOTT, M. P. & EPSTEIN, E. H., JR. 1998.** Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol*, 110, 885-8.
- BALDURSSON, B., SIGURGEIRSSON, B. & LINDELOF, B. 1993.** Leg ulcers and squamous cell carcinoma. An epidemiological study and a review of the literature. *Acta Derm Venereol*, 73, 171-4.
- BALDURSSON, B., SIGURGEIRSSON, B. & LINDELOF, B. 1995.** Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma: a large-scale epidemiological study. *Br J Dermatol*, 133, 571-4.
- BARNHILL, R. L., ROUSH, G. C., TITUS-ERNSTOFF, L., ERNSTOFF, M. S., DURAY, P. H. & KIRKWOOD, J. M. 1992.** Comparison of nonfamilial and familial melanoma. *Dermatology*, 184, 2-7.
- BASTIAENS, M. T., HOEFNAGEL, J. J., BRUIJN, J. A., WESTENDORP, R. G., VERMEER, B. J. & BOUWES BAVINCK, J. N. 1998.** Differences in age, site

distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol*, 110, 880-4.

BATAILLE, V., BISHOP, J. A., SASIENI, P., SWERDLOW, A. J., PINNEY, E., GRIFFITHS, K. & CUZICK, J. 1996. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer*, 73, 1605-11.

BATAILLE, V., GRULICH, A., SASIENI, P., SWERDLOW, A., NEWTON BISHOP, J., MCCARTHY, W., HERSEY, P. & CUZICK, J. 1998. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer*, 77, 505-10.

BAUER, A., DIEPGEN, T. L. & SCHMITT, J. 2011. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol*, 165, 612-25.

BERGER, R. A. 2008. Epidemiologie des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg 1976 bis 2003. *Dissertation Tübingen*.

BERNEBURG, M. & KRUTMANN, J. 2003. Xeroderma pigmentosum und verwandte Syndrome. *Hautarzt*, 54, 33-40.

BETTI, R., RADAELLI, G., MUSSINO, F., MENNI, S. & CROSTI, C. 2009. Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference? *Dermatol Surg*, 35, 201-6.

BLACK, M. M. 1992. Nonhealing leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*, 26, 792.

BLACK, M. M. & WALKDEN, V. M. 1983. Basal cell carcinomatous changes on the lower leg: a possible association with chronic venous stasis. *Histopathology*, 7, 219-27.

BORTZ, J. 2005. *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler*, Springer, Berlin.

BRASH, D. E. 2006. Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol*, 154 Suppl 1, 8-10.

BRASH, D. E., RUDOLPH, J. A., SIMON, J. A., LIN, A., MCKENNA, G. J., BADEN, H. P., HALPERIN, A. J. & PONTEN, J. 1991. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 10124-8.

BREITBART, M., GARBE, C., BUTTNER, P., WEISS, J., SOYER, H. P., STOCKER, U., KRUGER, S., BREITBART, E. W., WECKBECKER, J., PANIZZON, R., BAHMER, F., TILGEN, W., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I. & ORFANOS, C. E. 1997. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Acta Derm Venereol*, 77, 374-8.

BREUNINGER, H., BOOTZ, F., HAUSCHILD, A., KORTMANN, R. D., WOLFF, K., STOCKFLETH, E., SZEIMIES, M., ROMPEL, R. & GARBE, C. 2008. Kurzleitlinie: Spinozelluläres Karzinom. *J Dtsch Dermatol Ges*, 6 Suppl 1, S5-8.

BREUNINGER, H., SEBASTIAN, G., KORTMANN, R. D., SCHWIPPER, V., WERNER, J. & GARBE, C. 2006. Kurzleitlinie: Basalzellkarzinom der Haut. *J Dtsch Dermatol Ges*, 4, 441-3.

BUETTNER, P. G. & RAASCH, B. A. 1998. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer*, 78, 587-93.

CARLI, P., NALDI, L., LOVATI, S. & LA VECCHIA, C. 2002. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer*, 101, 375-9.

CARLSON, K. C., CONNOLLY, S. M. & WINKELMANN, R. K. 1994. Basal cell carcinoma on the lower extremity. *J Dermatol Surg Oncol*, 20, 258-9.

- CHAPMAN, P. B., HAUSCHILD, A., ROBERT, C., HAANEN, J. B., ASCIERTO, P., LARKIN, J., DUMMER, R., GARBE, C., TESTORI, A., MAIO, M., HOGG, D., LORIGAN, P., LEBBE, C., JOUARY, T., SCHADENDORF, D., RIBAS, A., O'DAY, S. J., SOSMAN, J. A., KIRKWOOD, J. M., EGGERMONT, A. M., DRENO, B., NOLOP, K., LI, J., NELSON, B., HOU, J., LEE, R. J., FLAHERTY, K. T., MCARTHUR, G. A. & GROUP, B.-S. 2011.** Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 364, 2507-16.
- CIE NO.17.4 1987.** IEC Publikation No. 50. *Internationales Wörterbuch der Lichttechnik*, 845.
- CLEAVER, J. E. & CROWLEY, E. 2002.** UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci*, 7, 1024-43.
- COBLENTZ, W. W. 1932.** The Copenhagen Meeting of the Second International Congress on Light. *Science*, 76, 412-5.
- COMBEMALE, P., BOUSQUET, M., KANITAKIS, J. & BERNARD, P. 2007.** Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21, 935-41.
- CONDE-TABOADA, A., DE LA TORRE, C., FLOREZ, A., GARCIA-DOVAL, I. & CRUCES, M. 2006.** Chronic leg ulcers and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20, 359.
- CORONA, R., DOGLIOTTI, E., D'ERRICO, M., SERA, F., IAVARONE, I., BALIVA, G., CHINNI, L. M., 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, 1162-8.
- CRIBIER, B., SCRIVENER, Y. & GROSSHANS, E. 2000.** Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol*, 42, 263-8.

CUI, C., ELSAM, T., TIAN, Q., SEYKORA, J. T., GRACHTCHOUK, M., DLUGOSZ, A. & TSENG, H. 2004. Gli proteins up-regulate the expression of basonuclin in Basal cell carcinoma. *Cancer Res*, 64, 5651-8.

DAYA-GROSJEAN, L. & COUVE-PRIVAT, S. 2005. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett*, 225, 181-92.

DE VRIES, E., LOUWMAN, M., BASTIAENS, M., DE GRUIJL, F. & COEBERGH, J. W. 2004. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol*, 123, 634-8.

DENTICE, M., LUONGO, C., HUANG, S., AMBROSIO, R., ELEFANTE, A., MIREBEAU-PRUNIER, D., ZAVACKI, A. M., FENZI, G., GRACHTCHOUK, M., HUTCHIN, M., DLUGOSZ, A. A., BIANCO, A. C., MISSERO, C., LARSEN, P. R. & SALVATORE, D. 2007. Sonic hedgehog-induced type 3 deiodinase blocks thyroid hormone action enhancing proliferation of normal and malignant keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 14466-71.

DEUSTCHE KREBSGESELLSCHAFT 2013. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*, Zuckschwerdt.

DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION 2014. DIMDI - ICD-10-GM.

DIEPGEN, T. L. & MAHLER, V. 2002. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*, 146 Suppl 61, 1-6.

DIN 5031 Strahlungsphysik im optischen Bereich und Lichttechnik, Teil 7: Benennung der Wellenlängenbereiche.

DISSEMOND, J. & GRABBE, S. 2004. Basalzellkarzinome - Ein Überblick. *Dtsch Med Wochenschr*, 129, 2255-60.

DULON, M., WEICHENTHAL, M., BLETTNER, M., BREITBART, M., HETZER, M., GREINERT, R., BAUMGARDT-ELMS, C. & BREITBART, E. W. 2002. Sun

exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol*, 55, 1075-81.

ELWOOD, J. M. & GALLAGHER, R. P. 1998. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer*, 78, 276-80.

FAN, H. & KHAVARI, P. A. 1999. Sonic hedgehog opposes epithelial cell cycle arrest. *J Cell Biol*, 147, 71-6.

FAN, H., ORO, A. E., SCOTT, M. P. & KHAVARI, P. A. 1997. Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. *Nat Med*, 3, 788-92.

FAWCETT, A. N. & HARRISON, D. A. 1972. Two unusual leg ulcers. *Br J Surg*, 59, 478-81.

GARBE, C. & BLUM, A. 2001. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14, 280-90.

GARBE, C., BUTTNER, P., BERTZ, J., BURG, G., D'HOEDT, B., DREPPER, H., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I., LECHNER, W., LIPPOLD, A., ORFANOS, C. E. & ET AL. 1995. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*, 75, 2492-8.

GARBE, C., BUTTNER, P., WEISS, J., SOYER, H. P., STOCKER, U., KRUGER, S., ROSER, M., WECKBECKER, J., PANIZZON, R., BAHMER, F. & ET AL. 1994a. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*, 102, 700-5.

GARBE, C., BUTTNER, P., WEISS, J., SOYER, H. P., STOCKER, U., KRUGER, S., ROSER, M., WECKBECKER, J., PANIZZON, R., BAHMER, F. & ET AL. 1994b. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for

identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*, 102, 695-9.

GARBE, C. & EIGENTLER, T. K. 2007. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res*, 17, 117-27.

GARBE, C., MCLEOD, G. R. & BUETTNER, P. G. 2000. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer*, 89, 1269-78.

GARCIA-HERNANDEZ, M. J., PEREZ-BERNAL, A. M. & CAMACHO, F. M. 2004. Chronic leg ulcers: a manifestation of basal cell carcinoma. Surgical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 18, 513-4.

GOLDMAN, M. P. 1992. Nonhealing leg ulcers: a manifestation of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 26, 791-2.

GORLIN, R. J. 2004. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*, 6, 530-9.

GORLIN, R. J., VICKERS, R. A., KELLEN, E. & WILLIAMSON, J. J. 1965. Multiple Basal-Cell Nevi Syndrome. An Analysis of a Syndrome Consisting of Multiple Nevoid Basal-Cell Carcinoma, Jaw Cysts, Skeletal Anomalies, Medulloblastoma, and Hyporesponsiveness to Parathormone. *Cancer*, 18, 89-104.

GOSAIN, A., SANGER, J. R., YOUSIF, N. J. & MATLOUB, H. S. 1991. Basal cell carcinoma of the lower leg occurring in association with chronic venous stasis. *Ann Plast Surg*, 26, 279-83.

GRACHTCHOUK, M., MO, R., YU, S., ZHANG, X., SASAKI, H., HUI, C. C. & DLUGOSZ, A. A. 2000. Basal cell carcinomas in mice overexpressing Gli2 in skin. *Nat Genet*, 24, 216-7.

GRACHTCHOUK, V., GRACHTCHOUK, M., LOWE, L., JOHNSON, T., WEI, L., WANG, A., DE SAUVAGE, F. & DLUGOSZ, A. A. 2003. The magnitude of

hedgehog signaling activity defines skin tumor phenotype. *EMBO J*, 22, 2741-51.

GREEN, J., LEIGH, I. M., POULSOM, R. & QUINN, A. G. 1998. Basal cell carcinoma development is associated with induction of the expression of the transcription factor Gli-1. *Br J Dermatol*, 139, 911-5.

HAHN, H., CHRISTIANSEN, J., WICKING, C., ZAPHIROPOULOS, P. G., CHIDAMBARAM, A., GERRARD, B., VORECHOVSKY, I., BALE, A. E., TOFTGARD, R., DEAN, M. & WAINWRIGHT, B. 1996a. A mammalian patched homolog is expressed in target tissues of sonic hedgehog and maps to a region associated with developmental abnormalities. *J Biol Chem*, 271, 12125-8.

HAHN, H., WICKING, C., ZAPHIROPOULOS, P. G., GAILANI, M. R., SHANLEY, S., CHIDAMBARAM, A., VORECHOVSKY, I., HOLMBERG, E., UNDEN, A. B., GILLIES, S., NEGUS, K., SMYTH, I., PRESSMAN, C., LEFFELL, D. J., GERRARD, B., GOLDSTEIN, A. M., DEAN, M., TOFTGARD, R., CHENEVIX-TRENCH, G., WAINWRIGHT, B. & BALE, A. E. 1996b. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*, 85, 841-51.

HANNUKSELA-SVAHN, A., PUKKALA, E. & KARVONEN, J. 1999. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol*, 135, 781-6.

HARRIS, B., EAGLSTEIN, W. H. & FALANGA, V. 1993. Basal cell carcinoma arising in venous ulcers and mimicking granulation tissue. *J Dermatol Surg Oncol*, 19, 150-2.

HAUSCHILD, A., BREUNINGER, H., KAUFMANN, R., KORTMANN, R. D., KLEIN, M., WERNER, J., REIFENBERGER, J., DIRSCHKA, T. & GARBE, C. 2013. Brief S2k guidelines--Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges*, 11 Suppl 3, 10-5, 11-6.

HODI, F. S., O'DAY, S. J., MCDERMOTT, D. F., WEBER, R. W., SOSMAN, J. A., HAANEN, J. B., GONZALEZ, R., ROBERT, C., SCHADENDORF, D., HASSEL, J. C., AKERLEY, W., VAN DEN EERTWEGH, A. J., LUTZKY, J., LORIGAN, P., VAUBEL, J. M., LINETTE, G. P., HOGG, D., OTTENSMEIER, C. H., LEBBE, C., PESCHEL, C., QUIRT, I., CLARK, J. I., WOLCHOK, J. D., WEBER, J. S., TIAN, J., YELLIN, M. J., NICHOL, G. M., HOOS, A. & URBA, W. J. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363, 711-23.

HOLME, S. A., MALINOVSKY, K. & ROBERTS, D. L. 2000. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol*, 143, 1224-9.

HUSSEIN, M. R. 2005. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol*, 32, 191-205.

IARC, C. I. 1992. *Solar and ultraviolet radiation.*, Lyon, International Agency for Research on Cancer.

JOHNSON, R. L., ROTHMAN, A. L., XIE, J., GOODRICH, L. V., BARE, J. W., BONIFAS, J. M., QUINN, A. G., MYERS, R. M., COX, D. R., EPSTEIN, E. H., JR. & SCOTT, M. P. 1996. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*, 272, 1668-71.

JONES, E. W. & HEYL, T. 1970. Naevus sebaceus. A report of 140 cases with special regard to the development of secondary malignant tumours. *Br J Dermatol*, 82, 99-117.

KANITAKIS, J., ALHAJ-IBRAHIM, L., EUVRARD, S. & CLAUDY, A. 2003. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol*, 139, 1133-7.

KENNEDY, C., BAJDIK, C. D., WILLEMZE, R. & BOUWES BAVINCK, J. N. 2005. Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors

for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol*, 152, 194-7.

KIMONIS, V. E., GOLDSTEIN, A. M., PASTAKIA, B., YANG, M. L., KASE, R., DIGIOVANNA, J. J., BALE, A. E. & BALE, S. J. 1997. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*, 69, 299-308.

KNUSCHKE, P. & BARTH, J. 1996. Biologically weighted personal UV dosimetry. *J Photochem Photobiol B*, 36, 77-83.

KOMMISSION HAUTKREBS-SCREENING DEUTSCHLAND. 2008.

Fortbildungsprogramm Hautkrebs-Screening, Deutscher Ärzte -Verlag, Köln.

KOVNERYSTYY, O., REIFENBERGER, J., SCHULTE, K. W. & STEGE, H. 2005. Ulzeriertes Basalzellkarzinom am Unterschenkel. *Hautarzt*, 56, 959-61.

KRIEGER, H. 2012. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*, Vieweg+Teubner Verlag Wiesbaden.

KROMBERG, J. G., CASTLE, D., ZWANE, E. M. & JENKINS, T. 1989. Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin Genet*, 36, 43-52.

KRUTMANN, J., HÖNIGSMANN, H. & ELMETS, C. A. 2008. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, Springer, Berlin, New York, Tokio.

LEAR, J. T., TAN, B. B., SMITH, A. G., BOWERS, W., JONES, P. W., HEAGERTY, A. H., STRANGE, R. C. & FRYER, A. A. 1997. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med*, 90, 371-4.

LEAR, W., DAHLKE, E. & MURRAY, C. A. 2007. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J Cutan Med Surg*, 11, 19-30.

- LORUSSO, P. M., RUDIN, C. M., REDDY, J. C., TIBES, R., WEISS, G. J., BORAD, M. J., HANN, C. L., BRAHMER, J. R., CHANG, I., DARBONNE, W. C., GRAHAM, R. A., ZERIVITZ, K. L., LOW, J. A. & VON HOFF, D. D. 2011.** Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res*, 17, 2502-11.
- LUTZ, M. E., DAVIS, M. D. & OTLEY, C. C. 2000.** Infiltrating basal cell carcinoma in the setting of a venous ulcer. *Int J Dermatol*, 39, 519-20.
- MAGNUS, K. 1991.** The Nordic profile of skin cancer incidence. A comparative epidemiological study of the three main types of skin cancer. *Int J Cancer*, 47, 12-9.
- MANG, R. & KRUTMANN, J. 2003.** Sonnenschutz im Urlaub. *Hautarzt*, 54, 498-505.
- MOLESWORTH, E. 1927.** Rodent ulcer. *Med J Aust*, 878–899.
- NILSSON, M., UNDEN, A. B., KRAUSE, D., MALMQWIST, U., RAZA, K., ZAPHIROPOULOS, P. G. & TOFTGARD, R. 2000.** Induction of basal cell carcinomas and trichoepitheliomas in mice overexpressing GLI-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 3438-43.
- ORO, A. E., HIGGINS, K. M., HU, Z., BONIFAS, J. M., EPSTEIN, E. H., JR. & SCOTT, M. P. 1997.** Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science*, 276, 817-21.
- PANNIER-FISCHER, F. & RABE, E. 2003.** Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. *Hautarzt*, 54, 1037-44.
- PEARSON, G., KING, L. E. & BOYD, A. S. 1999.** Basal cell carcinoma of the lower extremities. *Int J Dermatol*, 38, 852-4.
- PHILLIPS, T. J., SALMAN, S. M. & ROGERS, G. S. 1991.** Nonhealing leg ulcers: a manifestation of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 25, 47-9.

- REIFENBERGER, J., WOLTER, M., KNOBBE, C. B., KOHLER, B., SCHONICKE, A., SCHARWACHTER, C., KUMAR, K., BLASCHKE, B., RUZICKA, T. & REIFENBERGER, G. 2005.** Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*, 152, 43-51.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2004.** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Hautkrebs*, Berlin.
- ROBERTS, D. L. 1990.** Incidence of non-melanoma skin cancer in West Glamorgan, South Wales. *Br J Dermatol*, 122, 399-403.
- ROSSO, S., ZANETTI, R., MARTINEZ, C., TORMO, M. J., SCHRAUB, S., SANCHO-GARNIER, H., FRANCESCHI, S., GAFA, L., PEREA, E., NAVARRO, C., LAURENT, R., SCHRAMECK, C., TALAMINI, R., TUMINO, R. & WECHSLER, J. 1996.** The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*, 73, 1447-54.
- SCHWARZE, H. P., LOCHE, F., GORGUET, M. C., KUCHTA, J. & BAZEX, J. 2000.** Basal cell carcinoma associated with chronic venous leg ulcer. *Int J Dermatol*, 39, 78-9.
- SONNTAG, M., REIFENBERGER, J., MEGAHED, M. & SCHULTE, K. W. 2004.** Ulcus terebrans. Therapieoptionen und Ihre Grenzen. *Hautarzt*, 55, 983-5.
- STADLER, R. & HARTIG, C. 2003.** Epidermale Tumoren. In: KERL, H., GARBE, C., CERRINI, L. & WOLFF, H. H. (eds.) *Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- STANG, A., STEGMAIER, C. & JOCKEL, K. H. 2003.** Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany, 1995-1999. *Br J Cancer*, 89, 1205-8.
- STAPLES, M. P., ELWOOD, M., BURTON, R. C., WILLIAMS, J. L., MARKS, R. & GILES, G. G. 2006.** Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*, 184, 6-10.

- STEGE, H. & MANG, R. 2006.** Lichtschutz. Grundlagen der UV-Protektion. *Hautarzt*, 57, 459-68.
- STERN, R. S. & LANGE, R. 1988.** Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol*, 91, 120-4.
- STERN, R. S., LIEBMAN, E. J. & VAKEVA, L. 1998.** Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst*, 90, 1278-84.
- STOCKFLETH, E. & ULRICH, M. 2006.** Klinik, Diagnostik und Therapie des Plattenepithelkarzinoms und seiner Frühformen. *ME Praktische Fortbildung CME Dermatologie*, 3, 36-45.
- STOUGHTON, R. B. 1952.** Morphea-like basal-cell carcinoma. *AMA Arch Derm Syphilol*, 65, 733-4.
- SUAREZ, B., LOPEZ-ABENTE, G., MARTINEZ, C., NAVARRO, C., TORMO, M. J., ROSSO, S., SCHRAUB, S., GAFA, L., SANCHO-GARNIER, H., WECHSLER, J. & ZANETTI, R. 2007.** Occupation and skin cancer: the results of the HELIOS-I multicenter case-control study. *BMC Public Health*, 7, 180.
- SZEIMIES, R. M. & ARENDS, J. 2010.** *Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie ; 167 Tabellen*, Thieme, Stuttgart.
- TANG, S. N., FU, J., NALL, D., RODOVA, M., SHANKAR, S. & SRIVASTAVA, R. K. 2011.** Inhibition of sonic hedgehog pathway and pluripotency maintaining factors regulate human pancreatic cancer stem cell characteristics. *Int J Cancer*.
- THIEDEN, E., PHILIPSEN, P. A., HEYDENREICH, J. & WULF, H. C. 2004.** UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. *Arch Dermatol*, 140, 197-203.

- UNDEN, A. B., HOLMBERG, E., LUNDH-ROZELL, B., STAHL-BACKDAHL, M., ZAPHIROPOULOS, P. G., TOFTGARD, R. & VORECHOVSKY, I. 1996.** Mutations in the human homologue of *Drosophila* patched (PTCH) in basal cell carcinomas and the Gorlin syndrome: different in vivo mechanisms of PTCH inactivation. *Cancer Res*, 56, 4562-5.
- VITASA, B. C., TAYLOR, H. R., STRICKLAND, P. T., ROSENTHAL, F. S., WEST, S., ABBEY, H., NG, S. K., MUNOZ, B. & EMMETT, E. A. 1990.** Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer*, 65, 2811-7.
- VOIGT, J. H. 1988.** *Geschichte Australiens*, Alfred Kröner-Verlag, Stuttgart.
- VON DOMARUS, H. & STEVENS, P. J. 1984.** Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*, 10, 1043-60.
- VON HOFF, D. D., LORUSSO, P. M., RUDIN, C. M., REDDY, J. C., YAUCH, R. L., TIBES, R., WEISS, G. J., BORAD, M. J., HANN, C. L., BRAHMER, J. R., MACKEY, H. M., LUM, B. L., DARBONNE, W. C., MARSTERS, J. C., JR., DE SAUVAGE, F. J. & LOW, J. A. 2009.** Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 361, 1164-72.
- WENZEL, J. & TÜTLING, T. 2006.** Klinik, Diagnostik und Therapie des Basalioms. *CME Praktische Fortbildung CME Dermatologie*, 1, 44-50.
- WIECKER, T. S., LUTHER, H., BUETTNER, P., BAUER, J. & GARBE, C. 2003.** Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer*, 97, 628-38.
- WONG, C. S., STRANGE, R. C. & LEAR, J. T. 2003.** Basal cell carcinoma. *BMJ*, 327, 794-8.

- XIE, J., MURONE, M., LUOH, S. M., RYAN, A., GU, Q., ZHANG, C., BONIFAS, J. M., LAM, C. W., HYNES, M., GODDARD, A., ROSENTHAL, A., EPSTEIN, E. H., JR. & DE SAUVAGE, F. J. 1998.** Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature*, 391, 90-2.
- YANG, S. H., ANDL, T., GRACHTCHOUK, V., WANG, A., LIU, J., SYU, L. J., FERRIS, J., WANG, T. S., GLICK, A. B., MILLAR, S. E. & DLUGOSZ, A. A. 2008.** Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling. *Nat Genet*, 40, 1130-5.
- YENI, M. 2005.** *Optimierte Gerätetechniken für UV- und Lichttherapie*, Technische Universität Berlin.
- YOUNG, A. R. 1993.** *Environmental UV photobiology*, Plenum Press, New York.
- ZANETTI, R., ROSSO, S., MARTINEZ, C., NAVARRO, C., SCHRAUB, S., SANCHO-GARNIER, H., FRANCESCHI, S., GAFA, L., PEREA, E., TORMO, M. J., LAURENT, R., SCHRAMECK, C., CRISTOFOLINI, M., TUMINO, R. & WECHSLER, J. 1996.** The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*, 73, 1440-6.
- ZIEGLER, A., JONASON, A. S., LEFFELL, D. J., SIMON, J. A., SHARMA, H. W., KIMMELMAN, J., REMINGTON, L., JACKS, T. & BRASH, D. E. 1994.** Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*, 372, 773-6.
- ZIEGLER, S. 2009.** Eine bevölkerungsbasierende Inzidenzstudie zu nicht-melanotischen Hauttumoren in Ostwestfalen. *Dissertation Halle-Wittenberg*.

6 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Stege danke ich herzlich für die Überlassung des Themas.

Ich danke der Abteilung für Dermato-Histologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf für die Unterstützung.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. Renz Mang für die Betreuung während der Arbeit.

Für Hinweise und Anregungen zur Durchführung der statistischen Aufarbeitung danke ich Herrn Dr. Rolf-Hasso Bödeker, Gießen, herzlich.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.