

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert Kübler

**Retrospektive Analyse von operierten Patienten mit Basalzellkarzinomen im
Kopf-Hals-Bereich**

Dissertation

zur Erlangung eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Vera Ulrike Fuhrmann
2019

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Norbert Kübler
Zweitgutachter: Prof. Dr. Bernhard Homey

Für meine Eltern und Ina.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Fuhrmann V, Lommen J, Singh DD, Kübler NR, Holtmann H. *Correlation of Basal Cell Carcinoma Variables with Operation Variables: Which Factors can Improve Patients` Treatment Burden?* World J Surg Surgical Res. 2018; 1: 1030. (1)

Holtmann H, Fuhrmann V, Sander K, Sproll C, Kübler NR, Singh DD, Lommen J. *Histopathological and patient-related characteristics of basal cell carcinomas of the head and neck influencing therapeutic management.* Dermatol Reports. 2018; 10(2): 7674. (2)

Zusammenfassung

Die Inzidenz von Basalzellkarzinomen nimmt stetig zu. Der Optimierung der Prävention, Operation und Nachsorge von Basalzellkarzinomen kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu. Die korrelative und deskriptive Analyse von Basalzellkarzinomeigenschaften hat einen großen Stellenwert in der Forschung zu Basalzellkarzinomen. Von besonderem Interesse ist die Erforschung von Gesetzmäßigkeiten, die beispielsweise das Wachstum eines histologischen Typs an einer bestimmten Lokalisation oder den Anteil inkompletter Exzisionen bei verschiedenen Typen beschreiben. Auch dem Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen bei einem Patienten kommt eine große Bedeutung zu. Man kann jedoch bis heute in der Literatur keine einheitlichen Gesetzmäßigkeiten bei Basalzellkarzinomparametern feststellen. Außerdem befassten sich die Arbeiten jeweils nur mit einer geringen Anzahl verschiedener Parameter, sodass oftmals weiterreichende Zusammenhänge nicht erfasst werden konnten. Dies betrifft z.B. Studien, die inkomplette Exzisionen von Basalzellkarzinomen mit dem Typ der Basalzellkarzinome korrelieren und dabei deren Lokalisation außer Acht lassen. So kann man schlussendlich bislang nicht sagen, ob der höhere Anteil von inkompletten Exzisionen bei einem histologischen Typ nicht auch durch die bevorzugte Lokalisation der Basalzellkarzinome begünstigt sein kann.

Retrospektiv untersucht wurden in der vorliegenden Studie Patienten, die 2010–2014 in der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie oder der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf operiert wurden. Mit dieser Arbeit sollte evaluiert werden, ob es bei der Prävention und der Behandlung von Basalzellkarzinomen Aspekte gibt, die verbessert werden können. Zudem sollte durch den Vergleich mit älterer Literatur erfasst werden, ob es eine Entwicklung bei histologischem Typ, Durchmesser, Schäden in der dem Karzinom unterliegenden Haut etc. gibt. Dazu wurden Basalzellkarzinom-spezifische Parameter, Operationsparameter und Parameter zu weiteren malignen Tumoren, exzidierten Präkanzerosen und aktinischen Hautschädigungen bei den Patienten erfasst und deskriptiv und korrelativ ausgewertet. Die übergreifenden Zusammenhänge wurden bei der Korrelation der Parameter berücksichtigt.

Bei der Entwicklung der einzelnen Parameter konnte man im Vergleich mit früheren Studien positive Entwicklungstendenzen, wie den Anstieg des Durchschnittsalters bei Erstdiagnose, die kleinere Durchschnittsgröße bei Diagnose, die Entwicklung hin zu weniger aggressiven Basalzellkarzinomen und die im Vergleich weniger häufig aufgetretenen Schäden in der unterliegenden Haut durch UV-Strahlung feststellen.

Durch die Korrelation der Parameter miteinander konnten die Prognose verbessernde, die Prognose verschlechternde und anderweitige Signifikanzen und Trends abgeleitet werden. Vor allen Dingen beim männlichen Geschlecht wiesen mehrere Aspekte darauf hin, dass hier die Aufklärung bezüglich der Prävention und Nachsorge von Basalzellkarzinomen stark gefördert werden sollte.

Bei den Operationsparametern konnte man erkennen, dass die aggressiven Basalzellkarzinome und komplizierteren anatomischen Regionen oftmals für den Patienten mit zahlreicheren Operationen (Sklerodermiform: $p=0,01$), mehr stationären Aufenthalten (Auge: $p=0,028$ und Ohr: $p=0,031$) oder häufigeren Operationen unter Vollnarkose (Ohr: $p=0,004$) verbunden waren. Dort könnte die Behandlung für die Patienten durch Einführung mikrographischer Techniken und umfassenden Einsatz des Schnellschnittverfahrens verbessert werden.

Als besonders interessant erwies sich das Ergebnis, dass sklerodermiforme Basalzellkarzinome bevorzugt auf dem Boden einer aktinischen Elastose wuchsen ($p=0,032$), jedoch die Patienten mit sklerodermiformen Basalzellkarzinomen nicht die waren, bei denen signifikant häufiger weitere aktinische Hautschädigungen exzidiert wurden. Das lässt vermuten, dass eine genetische Prädisposition des Patienten der Entwicklung von sklerodermiformen Basalzellkarzinomen zugrunde liegt. Hierzu sind weitere Untersuchungen notwendig.

Abstract

The incidence of basal cell carcinoma is steadily increasing. Optimising the prevention, surgery and aftercare of basal cell carcinoma is therefore of particular importance. The correlative and descriptive analysis of basal cell carcinoma features is of great importance in the research on basal cell carcinoma. Of particular interest is the research of regularities, which describe, for example, the growth of a histological type at a particular location or the proportion of incomplete excisions in the case of different types. The occurrence of multiple basal cell carcinomas in a patient is also of great importance. However, it is hitherto not possible to find any consistent regularities on basal cell carcinoma parameters in the literature. Moreover, this workpaper has in each case only focused on a small number of different parameters, so often wider contexts could not be detected. This concerns e.g. studies which correlate incomplete excisions of basal cell carcinomas with the respective types of basal cell carcinomas and thereby disregard their localization. A conclusion can hitherto not be reached with regard to whether the higher proportion of incomplete excisions in a histological type can not also be favored by the preferred localization of the basal cell carcinomas.

The present study retrospectively examined patients who underwent surgery in 2010-2014, in the Oral and Maxillofacial Plastic Surgery or the Dermatology Clinic of the Heinrich Heine University in Düsseldorf. The goal of this workpaper was to evaluate whether there are aspects in the prevention and treatment of basal cell carcinoma, which can be improved. In addition, the goal was also to determine by way of comparison with older literature, whether there are evolvments with regard to the histological type, diameter and damage in the carcinoma underlying skin etc. For this purpose, basal cell carcinoma specific parameters, surgical parameters and parameters for further malignant tumors, excised precancerous lesions and actinic skin damage in the patients were recorded and descriptively and correlatively evaluated. The overarching correlations were considered in the correlation of the parameters.

In the case of the evolvment of the individual parameters, it was possible by way of comparison with previous studies, to determine positive evolvment trends, such as the rise in the average age at the time of the first diagnosis, the smaller average size at the time of the diagnosis, the evolvment towards less aggressive basal cell carcinoma and the less frequently occurring damage in the underlying skin due to UV radiation.

By way of the correlation of the parameters with each other, it was possible to derive prognosis enhancing and deteriorating factors, as well as other significances and trends. Above all, in the case of the male gender, several aspects indicated that education, with regard to the prevention and aftercare of basal cell carcinoma, should be strongly promoted.

In the case of the surgical parameters, it was discernable that the aggressive basal cell carcinomas and more complicated anatomical regions, are on the part of the patients, more frequently associated with numerous operations (sclerodermiform: $p = 0.01$), more in-patient stays (eye: $p = 0.028$ and ear: $p = 0.031$), or surgery under general anesthesia (ear: $p = 0.004$). The treatment of the patients could in such cases be improved, through the introduction of micrographic technologies as well as the comprehensive use of the frozen section procedure.

Of particular interest was the finding that sclerodermiform basal cell carcinomas grew preferentially on the floor of an actinic elastosis ($p = 0.032$), however patients with sclerodermiform basal cell carcinomas were not those in whom significantly more actinic skin damage was excised. This suggests that a genetic predisposition of the patient is an underlying factor for the evolvment of sclerodermiform basal cell carcinoma. Further investigations are necessary in this regard.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
BCC	<i>basal cell carcinoma</i> , Basalzellkarzinom
cm	Centimeter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HP-Virus	humanes Papillomavirus
ITN	Intubationsnarkose
LA	Lokalanästhesie
Lok.	Lokalisation
mm	Millimeter
MM	malignes Melanom
n	Anzahl
NMSC	<i>non melanoma skin cancer</i>
OP	Operation
p	<i>Probability</i> , Irrtumswahrscheinlichkeit
PEC	Plattenepithelkarzinom
SD	Standardabweichung
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
u.a.	unter anderem
USA	<i>United States of America</i>
UV	Ultraviolett
WHO	<i>World Health Organization</i>
z.B.	zum Beispiel
Ø	Durchschnitt

1	Einleitung	1
1.1	Einführung in das Thema	1
1.2	Allgemeiner Teil.....	2
1.2.1	Histologische Einteilung von Basalzellkarzinomen	2
1.2.2	UV-Strahlung als Hauptursache der Entstehung von Basalzellkarzinomen	6
1.2.3	Wissen der Patienten über die Ätiologie und Prävention von Hautkrebs	7
1.2.4	Therapie	8
1.2.4.1	Die operative Therapie	8
1.2.4.2	Leitlinien zum <i>Follow-Up</i> der Patienten in Deutschland.....	10
1.2.5	Häufige Präkanzerosen und Kanzerosen, die im Zusammenhang mit Basalzellkarzinomen auftreten	10
1.2.5.1	Präkanzerosen und gutartige Lichtveränderungen der Haut	10
1.2.5.1.1	Aktinische Elastose.....	10
1.2.5.1.2	Aktinische Keratose	11
1.2.5.2	Plattenepithelkarzinome der Haut	12
1.2.5.3	Maligne Melanome	13
1.3	Derzeitiger Stand der Forschung	14
1.3.1	Forschung zur Betrachtung der einzelnen Parameter	14
1.3.2	Forschung zu Korrelationen zwischen den Parametern	16
1.4	Ziel der Arbeit	23
2	Patientengut und Methode.....	24
2.1	Patientengut	24
2.2	Methoden.....	26
2.2.1	Statistische Methoden.....	26
2.2.2	Angewandte histologische Klassifikation und statistischer Umgang.....	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Einzelne Parameter	30
3.2	Korrelationen	40
3.2.1	Korrelationen mit dem Geschlecht	40
3.2.2	Korrelationen mit dem Alter bei Erstdiagnose	43
3.2.3	Korrelationen mit dem Durchmesser.....	46
3.2.4	Korrelationen mit den acht am häufigsten vorkommenden Lokalisationen.....	50

3.2.5	Korrelationen mit den sechs am häufigsten vorkommenden histologischen Typen	53
3.2.6	Korrelationen mit dem Befund am Boden des Basalzellkarzinoms	57
3.2.7	Korrelation mit dem Vorhandensein von multiplen Basalzellkarzinomen	58
4	Diskussion.....	62
4.1	Einzelne Parameter	62
4.2	Korrelationen	72
4.2.1	Die Prognose verbessernde oder verschlechternde Faktoren	72
4.2.2	Sonstige signifikante Korrelationen und Trends	83
4.3	Limitationen	87
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	89
5	Literaturverzeichnis	92
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	106

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Das Basalzellkarzinom ist mit einem Anteil von 75 Prozent der am häufigsten vorkommende Hauttumor des Menschen (3). Die Inzidenz ist weltweit steigend (4), auch in Deutschland, wobei nicht generell gesagt werden kann, ob dies nur an einer besseren Registrierung von Basalzellkarzinomen liegt (5). Trotz der geringen Mortalitätsrate bei Basalzellkarzinomen, ist die finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem durch die hohe Inzidenz groß und zusätzlich die psychische Belastung für die Patienten hoch, da die Tumore meist an ästhetisch wichtigen Lokalisationen, wie dem Kopf-Hals-Bereich liegen (4).

Als Hauptrisikofaktor der Entstehung wird die UV-Belastung angenommen, jedoch ist der genaue Weg, wie sie zu einem Krebswachstum führt, noch nicht vollständig verstanden (6). Die Entstehung wird außerdem vererbten Faktoren, wie heller Haut, hellen Haaren, heller Augenfarbe und positiver Familienanamnese zugeschrieben (7, 8). Weitere Risikofaktoren stellen Radiotherapie (9), Arsenexposition (10), eine bereits vorher diagnostizierte andere Hautkrebsart (11, 12) und eine Immunsuppression, beispielsweise durch Leukämie (13) oder Transplantation (14), dar.

Basalzellkarzinome wachsen meist langsam, nicht destruierend und metastasieren selten. Es ist unklar, ob der Ursprung der Zellen in den Stammzellen des Haarbulbus oder in den ansässigen Vorläuferzellen der interfollikulären Epidermis und des oberen Infundibulums liegt (15, 16). Klinisch und histologisch unterscheidet man verschiedene Formen. Eine histologische Absicherung in Form einer Probebiopsie ist vor der Behandlung notwendig, um eine optimale Therapie zu ermöglichen (6).

Zur Therapie von Basalzellkarzinomen gibt es verschiedene Möglichkeiten, wobei der Standard bislang immer noch die operative Therapie mit histologischer Ergebnissicherung ist (17). Andere Therapieformen sind Kürettage, Behandlung mit Imiquimod- oder 5-Fluorouracil-Creme, photodynamische Therapie und besondere Operationstechniken (18).

1.2 Allgemeiner Teil

1.2.1 Histologische Einteilung von Basalzellkarzinomen

Unterschiedliche Differenzierungsmuster der Zellen bilden die Basis für die histologische Einteilung von Basalzellkarzinomen. Die Nomenklatur und die Einteilung sind allerdings nicht einheitlich, insbesondere bei den seltener auftretenden Formen (19).

Es gibt eine Einteilung der „World Health Organization (WHO)“ aus dem Jahr 2006. Danach sind die Basalzellkarzinome in noduläre, superfizielle, infiltrative und die seltener vorkommenden Formen mikronodulär, fibroepithelial, basosquamös, keratotisch und Basalzellkarzinome mit adnexoider Differenzierung eingeteilt (20). Die infiltrativen Basalzellkarzinome können zusätzlich noch in infiltrativ-sklerodermiforme und infiltrativ-nicht-sklerodermiforme Basalzellkarzinome unterteilt werden (6). Außerdem unterteilt man Basalzellkarzinome anhand ihrer histologischen Muster in aggressive und nicht-aggressive Formen (21, 22).

Noduläres Basalzellkarzinom

Als gelb-rötliche Noduli (Knötchen) mit glasiger Oberfläche und Teleangiektasien oder als derbe Noduli stellen sich noduläre Basalzellkarzinome dar. Sie gehören zu den nicht-aggressiven Formen. Histologisch (Abb. 1) lassen sich Tumorzellnester verschiedener Größe erkennen, die von einer äußeren Zellkernreihe umgeben sind. Im Zentrum des Tumors sind die Zellen nicht geordnet, bilden aber zusammen mit dem sie umgebenden Stroma eine „relativ umschriebene Masse“ (6). Häufig findet auch eine zentrale Ulzeration statt oder es sammelt sich zystisches Gewebe an, wobei man die Tumore dann als nodulozystisch bezeichnet (18).

Noduläre Basalzellkarzinome stellen die am häufigsten auftretende Form im Kopf-Hals-Bereich dar (23-25). Der Anteil liegt bei 42–90 Prozent (24-30).

Superfizielles Basalzellkarzinom

Ebenfalls zu den nicht-aggressiven Formen zählen superfizielle Basalzellkarzinome. Sie „zeigen sich klinisch als rundlich-ovale erythematöse, leicht schuppige Plaques mit einem perl-schnurartigen Randsaum“ (6). Außerdem kann man unter Umständen Stellen erkennen, an denen eine spontane Regression stattgefunden hat. An diesen Stellen ist die Haut atrophisch und hypopigmentiert. Histologisch (Abb. 2) erkennt man, dass die basaloiden Zellen entlang einer Achse, die parallel zur Epidermisoberfläche verläuft, wachsen und nicht tiefer als in die

papilläre Dermis eindringen. Auch ein schlitzartig aussehender Rückzug der Palisadenzellen des umliegenden Stromas kann beobachtet werden. Die Tumore können häufig auch als multifokal bezeichnet werden, da manchmal nah beieinander mehrere Wachstumsfoci vorhanden sind. Diese sind wie ein Netz miteinander verbunden, sodass man zumeist sagen kann, dass die superfiziellen Basalzellkarzinome keine verschiedenen Wachstumsstellen haben (18).

Das superfizielle Basalzellkarzinom kommt vorwiegend am Körperstamm vor und ist im Kopf-Hals-Bereich im Gegensatz zu den Basalzellkarzinomen anderer histologischer Typen seltener vertreten (30, 31). Der Anteil liegt bei 3–5 Prozent (23, 24, 29). Außerdem tritt es häufiger bei jüngeren Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren auf (31).

Infiltrativ-nicht-sklerodermiforme Basalzellkarzinome

Diese Histologieform ist unscharf begrenzt und zeigt eine erhöhte Rezidivrate (32), weshalb diese Basalzellkarzinome zu den aggressiven Formen zählen. Manchmal wird auch eine Infiltration der Subkutis bei dieser Form beobachtet (18). Histologisch erkennt man längliche Züge basaloider Zellen, die fünf bis acht Zellreihen breit sind und die kollagenen Fasern infiltrieren (22). Im Vergleich mit den infiltrativ-sklerodermiformen Basalzellkarzinomen ist das Stroma muzinreich und locker. Außerdem findet man eine Vermehrung der Fibroblasten, aber keine Fibrose.

Infiltrativ-sklerodermiforme Basalzellkarzinome

Morpheaforme Basalzellkarzinome werden auch als infiltrativ-sklerodermiforme Basalzellkarzinome bezeichnet und zählen ebenfalls zu den aggressiven Formen. Sie stellen sich klinisch als rosa bis elfenbeinfarbene, glänzende, ebene, narbig aussehende, verhärtete Plaques oder als Vertiefung mit schlecht definierter Abgrenzung zum benachbarten Gewebe dar. Sie können gelegentlich auch mit einer Narbe verwechselt werden. Manchmal zeigen sich auch Atrophien, Teleangiektasien, Erosionen oder kleine Krusten (18). Histologisch (Abb. 3) lassen sich hier längliche Stränge mit basaloiden Zellen erkennen, die nur ein bis zwei Zellreihen breit sind und von einem fibrösen, muzinarmen Stroma umgeben sind (22). Die Tumorzellstränge sind nicht von einer peripheren Tumorzellschicht in Palisadenstellung umgeben (18). Häufig überschreitet das histologisch erkennbare Wachstum die klinisch sichtbare Ausdehnung (6) und kann auch zu einer großen lokalen Gewebedestruktion führen (18).

Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom macht 1–5 Prozent der Basalzellkarzinome aus und kommt am häufigsten im Gesicht vor (22). Hier beträgt der Anteil 10–37,5 Prozent (23–25, 29).

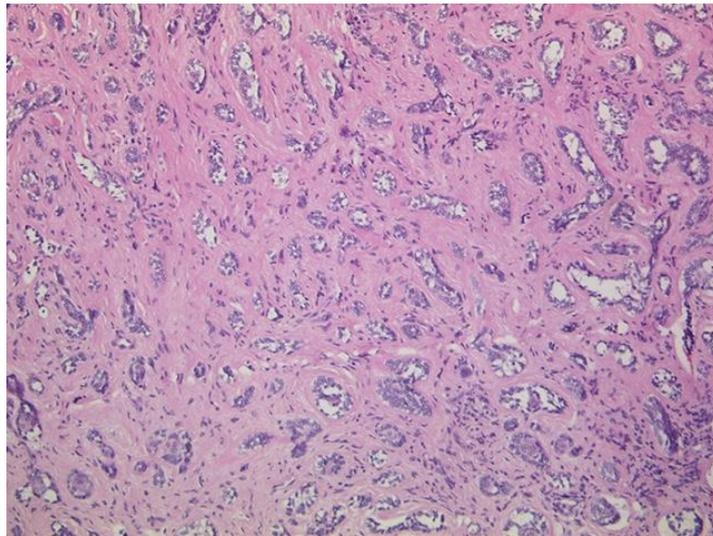


Abb. 1: Histologischer Schnitt eines nodulären Basalzellkarzinoms. (HE-Färbung; 160-fache Vergrößerung)

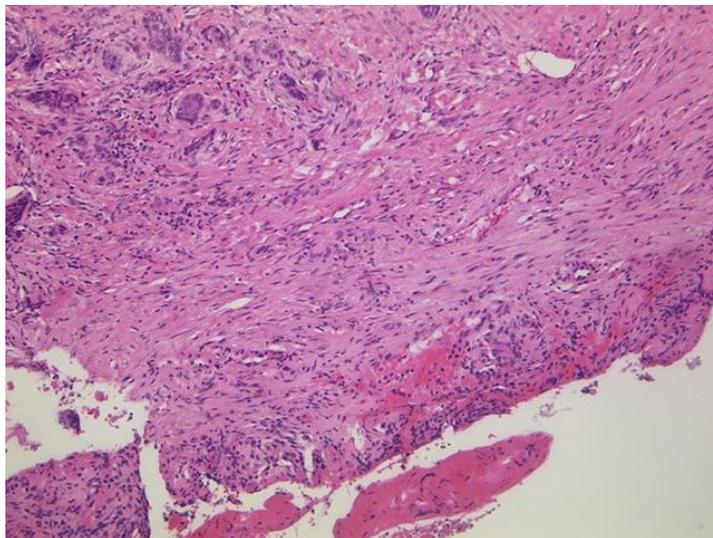


Abb. 2: Histologischer Schnitt eines superfiziellen Basalzellkarzinoms. (HE-Färbung; 80-fache Vergrößerung)

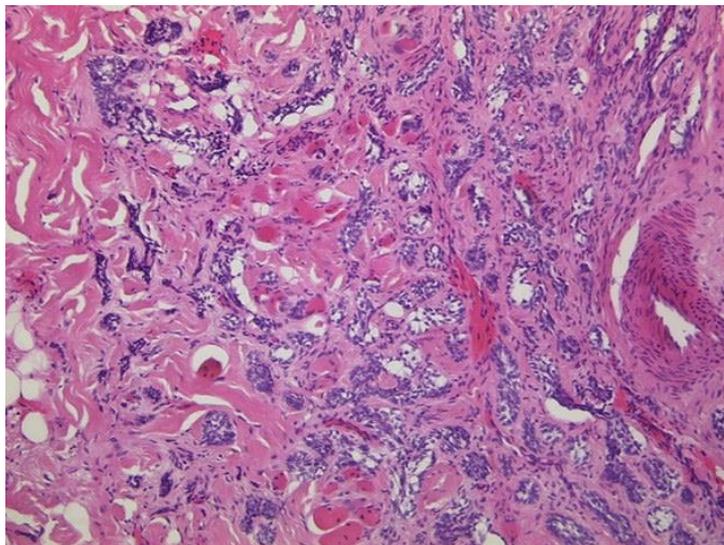


Abb. 3: Histologischer Schnitt eines sklerodermiformen Basalzellkarzinoms. (HE-Färbung; 400-fache Vergrößerung)

Basosquamöse Basalzellkarzinome

Eine weitere aggressive Form ist das basosquamöse Basalzellkarzinom, das auch als metatypisch bezeichnet wird und histologisch Anteile erfasst, die eine Differenzierung ähnlich der eines Plattenepithelkarzinoms haben. An diesen Stellen finden sich Hornzysten und Zellen mit vielen Mitosen. Oft zeigt sich ein prominentes Stroma (6, 18). Das basosquamöse Basalzellkarzinom wächst oft infiltrierend und hat ein höheres metastatisches Potential als andere Formen (33). In Fällen, in denen es histologisch vom Plattenepithelkarzinom nicht zu unterscheiden ist, sollte eine immunhistochemische Untersuchung der Probe durchgeführt werden (6).

Keratotische Basalzellkarzinome

Zur Ausprägung von Hornzysten mit locker geschichtetem oder hyalinem Hornmaterial im Zentrum der Tumorinseln kommt es beim keratotischen Basalzellkarzinom. Eine Palisadenstellung der Zellen ist vorhanden, weshalb man eher von einem nodulären Wachstumsmuster spricht (6).

Weitere histologische Typen

Andere seltenere Formen, wie das mikronoduläre, das fibroepitheliale und das adnexoide Basalzellkarzinom werden hier nicht näher erläutert, da sie in dem dieser Studie zugrundeliegenden Patientenkollektiv nicht aufgetreten sind.

Basalzellkarzinome mit gemischter histologischer Ausprägung

Aus mehreren Komponenten der bisher vorgestellten histologischen Typen bestehen Basalzellkarzinome mit gemischter Histologieform. Sie sind in den meisten Studien in einer Gruppe zusammengefasst.

Noduläre und superfizielle Basalzellkarzinome wachsen häufiger gemischt mit anderen histologischen Typen als alleine. Die am häufigsten vorkommenden Kombinationen sind nodulär, sklerodermiform oder Kombinationen, in denen die infiltrative Form als die dominante oder weniger vertretene Form auftritt (34).

Basalzellkarzinome mit gemischten histologischen Ausprägungen kommen im Kopf-Hals-Bereich in 13,8 Prozent der Fälle vor (26) und am Körper in 38,5–77 Prozent der Fälle (21, 34).

1.2.2 UV-Strahlung als Hauptursache der Entstehung von Basalzellkarzinomen

Als Hauptursache für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen wird die UV-Strahlung angesehen (8, 25, 35, 36).

Der programmierte Zelltod wird bei eukaryotischen Zellen als Apoptose bezeichnet. Sie findet im Körper täglich statt und dient dazu Zellen mit verändertem Zellgut zu eliminieren, alte Sinneszellen zu erneuern oder überflüssige Nervenzellen im embryonalen Gehirn zu beseitigen (37). Der Apoptosemechanismus ist eine der Möglichkeiten einer Zelle auf Stimulatoren, insbesondere auf DNA-Schäden zu reagieren und spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Malignomen, bei denen die Apoptose häufig unterdrückt wird (38). Dadurch können die Zellen sich unkontrolliert teilen (39).

Die UV-Strahlung hat Einfluss auf verschiedene Wege, die zur Entstehung von Hautkrebs führen. Zum einen führt sie zu Schäden in der DNA (40), zum anderen kann sie die Apoptose beeinflussen und somit die Zellproliferation erhöhen. Dadurch wird das Gleichgewicht von Zellteilung und programmiertem Zelltod gestört, was letztendlich zur Entwicklung eines Tumors führt (41). Das Immunsystem, welches eine große Rolle bei der Eliminierung von Krebszellen spielt, wird durch die UV-Strahlung ebenfalls supprimiert (42).

Durch das höhere Alter der Patienten mit Basalzellkarzinomen wird die schädigende Wirkung der UV-Strahlung zusätzlich verstärkt, da mit dem Alter die DNA-Reparaturkapazität sinkt (43) und das Immunsystem schwächer wird (44). Außerdem können auch genetische Dispositionen die Entwicklung von Basalzellkarzinomen durch Sonneneinstrahlung begünstigen.

Basalzellkarzinome treten bevorzugt an Stellen mit höherer Sonnenexposition auf, wobei die Verteilung der Häufigkeiten an den Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich nicht direkt von der Stärke der UV-Belastung abhängt (25, 45). Die Lokalisationen mit der höchsten UV-Belastung sind Ohren, Nase, die Kopfhaut und der untere Teil des Nackens. Lokalisationen mit wenig UV-Belastung sind Auge, Oberlippe, der anteriore Halsbereich und die retroaurikuläre Region. Die Lokalisationen mit der stärksten UV-Belastung können allerdings variieren, falls ein Medium wie Sand oder Schnee als Reflektor mit eingebracht wird. Dann sind die Bereiche, die vorher relativ wenig der Sonne ausgesetzt waren, stärker von der Sonne bestrahlt. Da nicht nur die Teile des Gesichts von Basalzellkarzinomen betroffen sind, die am meisten der UV-Strahlung ausgesetzt sind, und auch in Ländern der gemäßigten Zone Basalzellkarzinome häufig auftreten, nimmt man an, dass die Sonne nicht als einzige Ursache für

die Entstehung verantwortlich ist, sondern im Zusammenspiel mit anderen Faktoren ihre Wirkung entfaltet (46).

Die Sonnenexposition im Alter von 0–19 Jahren und im fortgeschrittenen Alter wird als für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen entscheidend angesehen. Dieser Zusammenhang ist verstärkt bei Menschen mit sonnenempfindlicher Haut. Außerdem gibt es eine positive Assoziation zwischen Basalzellkarzinomen und heller Haut, der Anzahl der Sonnenbrände und Sommersprossen in der Kindheit (7, 8).

Obwohl die Sonne als Hauptrisikofaktor angesehen wird, hat die kumulative Sonnenbelastung laut mancher Studien keinen Einfluss auf das Risiko (7, 47, 48).

In Bezug auf den Einfluss der Sonneneinstrahlung auf die histologischen Typen wird bislang angenommen, dass die nodulären Basalzellkarzinome durch kumulative Sonneneinstrahlung entstehen und die superfiziellen Basalzellkarzinome durch intermittierende, da sie häufiger an Körperstellen mit geringerer Sonnenexposition auftreten (31, 49).

Des Weiteren gibt es eine Theorie, die besagt, dass die Basalzellkarzinome sich über den histologischen Typ nodulär, zu superfiziellen bis hin zu infiltrativen Formen entwickeln. Dabei wird unter anderem die UV-Strahlung als Faktor gesehen, der zu einer Progression führt (34).

1.2.3 Wissen der Patienten über die Ätiologie und Prävention von Hautkrebs

In einer im Jahr 2000 durchgeführten Studie aus Deutschland gab ein Drittel der Befragten an, dass die Hauptursache der Entstehung von Hautkrebs die UV-Strahlung sei. Am zweit- und dritthäufigsten wurden Rauchen und ungesunde Ernährung als Gründe genannt. Die Studie befragte außerdem die Probanden zu der Häufigkeit, mit der sie den Hautarzt zur Früherkennungsuntersuchung ihrer Hautveränderungen aufsuchen. Zwei Drittel der Befragten gaben an, noch nie bei einem Hautarzt zur Früherkennungsuntersuchung gewesen zu sein. Zwischen den Männern und Frauen gab es in der Studie keine signifikant unterschiedlichen Verhaltensweisen (50).

In Studien aus den Jahren 2009 und 2010 fand man heraus, dass signifikant mehr Frauen Sonnenschutzmittel benutzten als Männer (51, 52), auch nach der Diagnose von Basalzellkarzinomen (53). Außerdem war es häufig so, dass die Befragten um die Bedeutung von Sonnenschutzmitteln zur Prävention wussten, diese jedoch trotzdem nicht benutzten. Das traf besonders für die Lokalisation Ohr zu. Wurden Patienten aber von ihrem Hautarzt über die Benutzung von Sonnenschutzmitteln aufgeklärt, trugen sie diese auch häufiger auf als Patienten, die nicht vom Hautarzt aufgeklärt wurden (51). Als Gründe trotz des Bewusstseins für das Hautkrebsrisiko keine Sonnenschutzmittel zu benutzen oder sich anderweitig zu schützen, gaben

Patienten an, dass sie die Anwendung vergessen haben, dass ihnen das Auftragen zu aufwändig war, dass sie einen dunkleren Hautteint haben wollten und dass ihnen schützende Kleidung zu heiß war (54). Außerdem sind für Patienten theoretische Langzeitfolgen wie Hautkrebs nicht greifbar und deshalb auch nicht so entscheidend wie direkte Folgen, wie z.B. Sonnenbrand oder dass ihnen in der Sonne zu heiß ist. Andere Gründe sind, dass die Menschen danach streben in der Norm zu sein, zu der heute eine gebräunte Haut gehört (55).

1.2.4 Therapie

1.2.4.1 Die operative Therapie

Den Gold-Standard bei der Behandlung von Basalzellkarzinomen stellt die operative Therapie dar (17), da dort die geringsten Rezidivraten zu verzeichnen und die ästhetischen Ergebnisse zufriedenstellend sind (24). Außerdem stellt die operative Therapie das einzige Verfahren dar, welches eine histologische Kontrolle bietet. Die Rezidivraten bei Patienten mit alleiniger operativer Therapie liegen bei circa drei Prozent (26, 29, 56, 57), während bei Patienten, die mit einer alleinigen Chemotherapie (58), Kryotherapie (58-60), photodynamischen Therapie (61) und auch Radiotherapie (62-64) behandelt wurden, Rezidivraten von beinahe zehn Prozent auftreten. Die neueren Cremes, die 5-Floururacil und Imiquimod enthalten, erreichen Heilungsraten von etwa 80 Prozent, allerdings nur bei superfiziellen Basalzellkarzinomen (65, 66). Die alternativen Behandlungen sind mit hohen Kosten verbunden, da sie häufiger durchgeführt werden müssen und damit gerechnet werden muss, dass sich im Anschluss häufiger Rezidive bilden. Dies führt zu einem schlechteren ästhetischen Ergebnis für den Patienten, da bei den Operationen, die zur Rezidiventfernung durchgeführt werden, größere Teile exzidiert werden müssen, als ohne ein Rezidiv notwendig gewesen wäre (67).

Die Durchführung der operativen Therapie erfolgt meistens mit einer Abwandlung der *staged surgery*. Bei der *staged surgery* versucht man die durch die Exzision entstandene Läsion möglichst klein zu halten. Man exzidiert das Basalzellkarzinom mit dem dafür vorgesehenen Sicherheitsabstand und sendet das Präparat zur histologischen Untersuchung an ein pathologisches oder dermatopathologisches Labor. Der Sicherheitsabstand liegt je nach Lokalisation und histologischem Typ bei 0,3–1,5cm. Die Läsion wird in der ersten Operation nicht verschlossen, falls eine Nachresektion notwendig ist. Erst wenn das endgültige Ergebnis der histologischen Untersuchung vorliegt, wird entschieden, ob nachexzidiert werden muss oder ob ein Wundverschluss erfolgt. Der Wundverschluss erfolgt also sekundär in einer zusätzlichen Operation (67). Oft wird das Verfahren abgewandelt und Läsionen werden primär, also in der

gleichen Operation verschlossen, wenn die Operateure einen Tumorrest im Gewebe ausschließen können oder die Nachresektion bereits erfolgt ist. Auch Läsionen, bei denen die Tumorränder trotz eines Wundverschlusses noch nachvollzogen werden können, werden häufig primär verschlossen.

Zur histologischen Kontrolle der Tumorränder gibt es verschiedene Verfahren, wobei die präzisesten mit einer Kontrolle des ganzen Tumorrandes die dreidimensionalen Verfahren der mikrographischen Chirurgie darstellen. Diese dreidimensionale Betrachtung des Präparats kann entweder im Gefrierschnitt oder im Paraffinschnitt erreicht werden. Bei der Gefrierschnitttechnik (Schnellschnittverfahren) ist es möglich das Präparat direkt histopathologisch in Schnitte zerlegen und beurteilen zu lassen, wohingegen dies bei der Paraffinschnitttechnik nicht möglich ist. Bei dieser muss das Präparat zunächst 24 Stunden in Paraffin eingelegt werden. Allerdings lassen sich bei diesem Verfahren die Tumorausläufer genauer erkennen als beim Gefrierschnittverfahren. Das Gefrierschnittverfahren wird häufig dazu genutzt die Nachresektion, falls notwendig, sowie den Wundverschluss in einer Operation durchzuführen. Ein weiteres Verfahren der mikrographisch kontrollierten Chirurgie stellt die *Mohs surgery* dar, welche in Nordamerika weit verbreitet ist. Bei diesem Verfahren werden ebenfalls Frischgewebsschnitte angefertigt, die anschließend als Gefrierschnitt oder Paraffinschnitt weiterverarbeitet werden. Unterschiede zu den anderen mikrographischen Verfahren sind, dass bei der *Mohs surgery* der exophytische oder nekrotische Anteil vor der Anwendung entfernt wird, der Schnitt mit dem Skalpell im 45°-Winkel erfolgt und die Wunde vor dem Verschluss noch einmal angefrischt werden muss, was einen zusätzlichen Verlust von Gewebe bedeutet. Außerdem übernimmt der Operateur bei diesem Verfahren die Rolle des Histopathologen, weshalb für die Anwendung des Verfahrens eine Zusatzausbildung notwendig ist.

Da die mikrographische Chirurgie teuer ist, wird bei kleineren, nicht-aggressiven Basalzellkarzinomen in Bereichen mit „unproblematischer Lokalisation“ darauf verzichtet und eine konventionelle histologische Kontrolle vorgenommen, bei der nicht der ganze Tumorrand kontrolliert wird. Allerdings muss dort der Sicherheitsabstand größer gewählt werden (17).

Ziel der operativen Therapie ist es, den Tumor vollständig zu exzidieren, das heißt eine Tumorfreiheit aller Ränder zu erlangen (17), da man in Studien herausgefunden hat, dass es bei Verbleiben von Tumorresten zu einer Rezidivrate von durchschnittlich 38 Prozent kommt (68).

Die Operationen zur Tumorentfernung werden meistens in Lokalanästhesie (26, 69) und dann ambulant (70) durchgeführt.

1.2.4.2 Leitlinien zum *Follow-Up* der Patienten in Deutschland

Obwohl die Rezidivraten gering sind, sollten sich Patienten nach der Diagnose und Behandlung eines Basalzellkarzinoms in den ersten drei Jahren einer jährlichen Kontrolle unterziehen, bei der die Hautoberfläche des gesamten Körpers untersucht wird (17). Gründe dafür sind, dass bei circa 30 Prozent der Patienten metachrome Basalzellkarzinome entstehen (23, 24, 29, 56, 71) und Rezidive, falls sie entstehen, zu 66 Prozent innerhalb der ersten drei Jahre auftreten (72).

Bei Patienten, bei denen Rezidive auftraten, inkomplette Exzisionen stattfanden oder die aufgrund einer Immunsuppression oder genetischen Prädisposition ein erhöhtes Risiko haben, sollten häufiger als einmal im Jahr Kontrollen durchgeführt werden. Bei diesen Patienten sollte ein längeres *Follow-Up*, eventuell auch lebenslänglich, vorgenommen werden.

Des Weiteren ist es wichtig die Patienten darüber zu informieren, wie sie selbst ihre Haut am besten untersuchen können, um neue Tumore möglichst schnell zu entdecken. Außerdem sollten Patienten mit Basalzellkarzinom-Diagnose, insbesondere mit multiplen Basalzellkarzinomen und unter Immunsuppression stehende, exzessive Sonnenexposition meiden (17).

1.2.5 Häufige Präkanzerosen und Kanzerosen, die im Zusammenhang mit Basalzellkarzinomen auftreten

1.2.5.1 Präkanzerosen und gutartige Lichtveränderungen der Haut

1.2.5.1.1 Aktinische Elastose

Das Altern der Haut und die UV-Belastung können zu einer aktinischen Elastose führen (73, 74). Klinisch stellt sie sich als Hautveränderung dar, die durch eine Akkumulation von elastischem Material im oberen Bindegewebe bedingt ist. Nach ein paar Wochen UV-Exposition sind die Fasern der Haut, die der UV-Strahlung ausgesetzt waren, deformiert. Das betrifft nur die Fasern der oberflächlichen Schicht, während die in der Schicht darunter gerade bleiben. Die elastischen Fasern können ihren nicht gewellten Ursprungszustand nicht mehr einnehmen, da neben ihnen neue elastische Fasern wachsen, die miteinander und mit den deformierten Fasern anastomosieren. Da die neu gebildeten elastischen Fasern ebenfalls nicht gerade wachsen können, haben auch sie keine Funktion im Gewebe. Der Schaden kann nicht mehr kompensiert werden. Es wird lediglich ein Kreis der Reproduktion initiiert, der zu einer elastischen Akkumulation im Gewebe führt. Die Deformierung nimmt mit der Zeit der UV-Belastung zu und hält auch danach weiter an.

Diese Vorgänge geschehen durch die UV-Belastung superfiziell und schreiten schnell voran. Das Entstehen einer Elastose bei der Alterung erfolgt durch eine kontinuierliche Degeneration der elastischen Fasern und deren im Alter nicht mehr so gut funktionierende Reparatur. Diese Art der Entstehung dauert länger als die durch UV-Belastung (75).

Man differenziert zwischen verschiedenen Formen aktinischer Elastose, die sich klinisch unterscheiden: Ein Beispiel ist die „Zitronenhaut“, die sich nach langer Sonnenexposition bildet. Die der Sonne ausgesetzte Haut wird faltig, unelastisch und ledrig mit irregulärer Pigmentation und unterliegendem gelben Gewebe (76). Des Weiteren gibt es eine atrophische Form der Zitronenhaut, bei der hypertrophische seborrhische Drüsen und Teleangiektasien sichtbar sind (77). Eine weitere Form sind gestreifte, perlschnurartige Linien, die aus hypertrophischen seborrhischen Drüsen bestehen und sich meistens am lateralen Nacken und am V-förmigen Teil der Brust befinden (76). Eine dritte Form der aktinischen Elastose ist die *Cutis rhomboidalis nuchae*, die eine verdickte, grobfaltige, gelbliche, ledrige Haut im hinteren Bereich des Nackens darstellt. Der Name rührt von den charakteristischen rautenförmigen, sich kreuzenden Furchen her.

Basalzellkarzinome wachsen häufig auf dem Boden aktinischer Elastosen (28, 69).

1.2.5.1.2 Aktinische Keratose

Die Inzidenz der aktinischen Keratose hängt ebenfalls von der kumulativen UV-Belastung ab und wird außerdem mit dem Alter, Geschlecht, Geburtsort, der Abstammung, dem Beruf, dem sozioökonomischem Status und dem Hauttyp in Zusammenhang gebracht (78). Aktinische Keratosen treten häufig bei über 50-jährigen, hellhäutigen Individuen mit einem Beruf im Freien auf (79, 80). Außerdem wird vermutet, dass sie durch Radiotherapie und UV-Strahlung anderer Quellen als der Sonne entstehen können (81). Weitere Gründe dafür, dass auch bei Individuen, die nicht beruflich der UV-Strahlung ausgesetzt sind, gehäuft aktinische Keratosen entstehen, sind, dass die Stärke der schützenden Ozonschicht sich verringert und die Menschen immer mehr nach Entspannung in Form von Urlaub in der Sonne streben (78).

Aktinische Keratosen werden häufig als multiple Läsionen in sonnenexponierten Bereichen des Körpers wie dem Gesicht und der Handaußenfläche diagnostiziert. Trockene und hyperpigmentierte, sonnengealterte Haut, in der man Entzündungsinfiltrate vorfindet, neigt dazu multiple Läsionen zu entwickeln (78). Einzelne und multiple Läsionen sind langsam wachsende und meist unter 1cm große, trockene, hautfarbene oder erythematöse Papeln bis hin zu großen Plaques mit Teleangiektasien. Häufig werden sie von gelben oder braunen benachbar-

ten Schuppen verdeckt. Außer in ihrer hypertrophischen Form zeigen sie keine oder nur wenig Infiltration (78).

Aktinische Keratosen sind Vorstufen von Plattenepithelkarzinomen und klinisch, sowie auch teilweise histologisch nicht von diesen zu unterscheiden (82), weshalb zur Therapie von aktinischen Keratosen immer eine Probiopsie vorgenommen werden sollte (78). In einigen Studien wird angenommen, dass es sich bei der aktinischen Keratose sogar um eine Form des Plattenepithelkarzinoms handelt (83).

Obwohl die aktinische Keratose eine Hautschädigung durch die UV-Strahlung darstellt, wurde die vermehrte Entwicklung von Basalzellkarzinomen bei Patienten mit aktinischen Keratosen nur in einzelnen Studien bestätigt (84, 85), in einer anderen wiederum fand man keinen Zusammenhang (86).

1.2.5.2 Plattenepithelkarzinome der Haut

Zusammen mit den Basalzellkarzinomen der Haut bilden die Plattenepithelkarzinome die Gruppe der *non melanoma skin cancers (NMSCs)*. Plattenepithelkarzinome der Haut werden auch als spinozelluläre Karzinome oder Spinaliome bezeichnet und gehen von den Keratinozyten der Epidermis aus. Die Hauptursache der Entstehung ist auch hier die Einwirkung von UV-Strahlung. Andere Ursachen der Entstehung können Narben, chronische Dermatosen, Exposition von Arsen und Insektiziden, Radiotherapie oder eine Infektion mit dem HP-Virus sein (87). Menschen mit chronischer Immunsuppression haben ein im Vergleich mit der Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken (88, 89). Plattenepithelkarzinome der Haut entwickeln sich meistens an sonnenexponierten Stellen, bevorzugt bei Menschen mit hellerer Haut (87) und höherem Lebensalter (90). Lediglich bei Menschen mit dunkler Haut manifestieren sie sich häufiger auch an Stellen, die nicht so sonnenexponiert sind.

Die Vorstufen von Plattenepithelkarzinomen sind, wie oben bereits erwähnt, die aktinische Keratose und das Carcinoma *in situ*, auch Morbus Bowen genannt. Klinisch zeigt sich ein Plattenepithelkarzinom durch schlecht-definierte, leicht erhabene Schuppen und Plaques bis hin zu großen hyperkeratotischen Knoten, die auch Ulzerationen aufweisen können. Plattenepithelkarzinome stellen außerdem die Differentialdiagnose zu Basalzellkarzinomen, insbesondere zu metatypischen Basalzellkarzinomen, dar. Bei einem superfiziellen Basalzellkarzinom sollte ein Carcinoma *in situ* als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (6).

Die Therapie der Wahl ist die vollständige Exzision des Tumors (87).

Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome treten häufig zusammen auf (12, 90-92). Die Diagnosen können zeitgleich oder zeitlich versetzt gestellt werden. Meistens tritt einer der beiden Typen bevorzugt auf. Das heißt, es werden entweder gehäuft Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome im Anschluss an die Diagnose eines nicht-melanotischen Hautkrebses gebildet. Man vermutet, dass dies an einer genetischen Prädisposition entweder zur Entstehung von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen liegen könnte (90).

1.2.5.3 Maligne Melanome

Ebenfalls zusammen mit Basalzellkarzinomen können maligne Melanome auftreten. Sie haben eine schlechtere Prognose als Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome. Sie gehen von den Melanozyten der Epidermis aus und sind für einen Anteil von 1,7 Prozent aller in Nordamerika durch Tumoren verursachten Todesfälle verantwortlich.

Die Ursachen der Entstehung von Melanomen sind unklar. Man nimmt eine multifaktorielle Genesis durch Vererbung in Kombination mit Umweltfaktoren an, wobei 10 Prozent der Melanome familiär vorkommen (87). Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Melanomen mit der Anzahl der dysplastischen Nävi eines Individuums oder der Anzahl der Nävi insgesamt angenommen (93). Ein Zusammenhang mit der UV-Strahlungsdosis, insbesondere der Entwicklung von Sonnenbränden durch intermittierende Sonnenbelastung (94) und der Benutzung von Sonnenbänken (95) wird ebenfalls vermutet. Melanome entwickeln sich im Gegensatz zu den anderen Hautkrebsarten an allen Stellen des Körpers und nicht bevorzugt an Stellen, die der UV-Strahlung dauerhaft ausgesetzt sind (87). Klinisch stellen sie sich ähnlich wie Nävi der Haut dar. Sie haben allerdings Merkmale, die sie von diesen unterscheiden. Dazu gehören eine Asymmetrie, eine verwischte Grenze zum benachbarten Gewebe, eine gemischte Farbe mit teils schwarzen und braunen Flecken, wobei auch blaue, weiße oder rote Teile darin vorkommen können. Außerdem haben Melanome im Gegensatz zu den Nävi meist einen Durchmesser von über 6mm und man erkennt sie daran, dass sie sich im Gegensatz zu Nävi permanent verändern.

Die Behandlung erfolgt durch eine Exzision des Tumors und eine anschließende Bestrahlung. Außerdem muss der Körper auf Metastasen untersucht werden und je nach Befund eine weiterführende Therapie, wie Exzision von Metastasen und Chemotherapie, folgen (87).

Bei Patienten, die an einem Basalzellkarzinom erkrankt sind, ist das Risiko, nach der Diagnose an einem malignen Melanom zu erkranken, erhöht (91, 92). Als Ursache für ein erhöhtes Risiko der Entstehung von Melanomen und auch, wie oben bereits erwähnt, Plattenepithelkar-

zinomen nach der Diagnose eines Basalzellkarzinoms werden genetische Prädisposition und der Risikofaktor der UV-Strahlung angesehen (11, 96-99).

1.3 Derzeitiger Stand der Forschung

Die Identifizierung von Risikofaktoren zum Optimieren der Behandlung von Basalzellkarzinomen ist fortgeschritten und hat den Stand zum *Follow-Up* und zur Prävention positiv beeinflusst. Die Vielfältigkeit der erhobenen Studien ließ allerdings keine vereinfachende Kategorisierung zu.

Es gibt noch offene Fragen bezüglich der Ursachen der Entstehung, insbesondere im Hinblick auf die unterschiedlichen histologischen Typen. Außerdem befassten sich die meisten Studien mit dem ganzen Körper und nicht ausschließlich mit dem Auftreten im Kopf-Hals-Bereich.

1.3.1 Forschung zur Betrachtung der einzelnen Parameter

Zur Darstellung von deskriptiven Parametern wie u.a. dem Geschlecht, dem Alter, dem histologischen Typ und der Lokalisation der Basalzellkarzinome wurden bereits Studien veröffentlicht. Diese wurden jedoch nicht miteinander in einen zeitlichen Kontext gesetzt, um eventuelle Entwicklungen festzustellen.

Bezüglich des Geschlechts, welches bevorzugt von Basalzellkarzinomen betroffen ist, gab es unterschiedliche Ergebnisse. In den meisten Studien aus Deutschland waren mehr Männer (25, 29, 100, 101), in anderen wiederum mehr Frauen (23, 24) von Basalzellkarzinomen betroffen. In Studien aus anderen Ländern waren auch teils mehr Männer (26, 56, 102, 103) und teilweise mehr Frauen betroffen (69, 104). Lediglich in einer Studie aus der Schweiz war der Anteil der Männer und Frauen gleich (67). Man vermutete ein unterschiedliches soziales Verhalten der Geschlechter gegenüber der Sonne als Ursache (51, 53, 102, 105).

Das Durchschnittsalter, in dem die Erstdiagnose von Basalzellkarzinomen gestellt wurde, lag in deutschen Studien bei 63–72 Jahren (23, 25, 29, 100, 101). In Studien anderer Länder waren die Patienten mit 60–61 Jahren jünger (102-104). Ursachen dafür, dass Patienten meist in höherem Alter Basalzellkarzinome bekamen, könnten kumulative Sonnenexposition, andere Schädigungen der Haut aufgrund der Lebensdauer und die abnehmende DNA-Reparaturkapazität sein (106).

Die Lokalisationen von Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich wurden in mehreren deutschen Studien untersucht. Dabei war die Nase in fast allen Studien der am häufigsten von Basalzellkarzinomen betroffene Bereich (24, 25, 29, 100). Es wurde aufgezeigt, dass die Anteile der Basalzellkarzinome an den anderen Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich nicht ge-

nau mit der Rangfolge der am meisten der Sonne ausgesetzten Bereiche übereinstimmt, weshalb die Sonne nicht als einziger Risikofaktor für die Entstehung von Basalzellkarzinomen angenommen wird (25).

Die histologischen Typen wurden in mehreren deutschen Studien, die den Kopf-Hals-Bereich betrafen, untersucht. Noduläre Basalzellkarzinome waren dabei immer die am häufigsten vorkommenden (23-25, 29). Sklerodermiforme Basalzellkarzinome kamen in 10–37,5 Prozent der Fälle vor (23-25, 29) und superfizielle in 3–5 Prozent der Fälle (23, 24, 29). In Studien aus anderen Ländern war die Verteilung der superfiziellen und sklerodermiformen Basalzellkarzinome anders (26, 51, 69, 102). Die histologischen Typen in verschiedenen Studien wurden bislang nicht miteinander verglichen, weshalb man über deren mögliche Entwicklung keine Aussagen treffen kann.

Der Durchmesser von Basalzellkarzinomen lag in den meisten Fällen unter 1cm (26, 69), wobei auch Basalzellkarzinome über 2cm häufiger diagnostiziert wurden (23, 24). Ein Vergleich der Tumorgrößen aktueller Studien mit den Tumorgrößen früherer Studien wurde bisher, wie auch der zeitliche Vergleich anderer Parameter, nicht durchgeführt.

Zu Rezidiven von Basalzellkarzinomen gibt es viele Studien, die sich mit unterschiedlichen Aspekten befassen. Man fand heraus, dass es zu einer erhöhten Zahl von Rezidiven kommt, wenn man ein Basalzellkarzinom inkomplett exzidiert (68) und setzte fest, dass Tumorreste nicht mehr belassen werden dürfen (17). Außerdem legte man die Gruppen „aggressive“ und „nicht-aggressive“ Basalzellkarzinome u.a. danach fest, wie häufig sie rezidierten. Sklerodermiforme und infiltrativ-nicht-sklerodermiforme Basalzellkarzinome rezidierten demnach häufiger als noduläre oder superfizielle (107, 108). In einer Studie wurden Rezidive signifikant häufig im Kopfbereich diagnostiziert (109), was zeigt, dass es besonders wichtig ist in diesem Bereich die Therapie zu optimieren.

Zur Anzahl der Operationen und Nachresektionen gibt es bisher eine Studie (67). Zum Anteil der inkompletten Exzisionen von Basalzellkarzinomen wurden mehrere Studien durchgeführt. Er lag in diesen Studien bei bis zu 18 Prozent (24, 29, 69, 110). In keiner Studie wurde bisher die Anzahl der durchgeführten Probebiopsien oder die Anzahl der primären und sekundären Deckungen untersucht. Es gibt demnach keine Erkenntnisse darüber, wie häufig zusätzliche Operationen notwendig sind.

Es wurde in vielen Studien gezeigt, dass sich nach der Entwicklung eines Basalzellkarzinoms häufig auch weitere Basalzellkarzinome entwickeln (23, 24, 29, 56, 71). Flohil et al. fanden heraus, dass das Risiko nach dem ersten Basalzellkarzinom ein weiteres zu bekommen mit der Zeit des *Follow-Ups* kumulativ steigt (111). Sie untersuchten außerdem die durchschnittliche

Zeit, mit der sich ein neues Basalzellkarzinom entwickelte und schlossen aus ihren Untersuchungen, dass ein *Follow-Up* von drei Jahren angemessen ist. Rivers et al. vermuteten, dass die erhöhte Kontrolle von Patienten, die bereits ein Basalzellkarzinom hatten, oder eine sogenannte Feldkanzerisierung für das erhöhte Auftreten eines weiteren Basalzellkarzinoms in den ersten zwölf Monaten nach der Diagnose verantwortlich sein könnte (112). Bei der Theorie der Feldkanzerisierung geht man davon aus, dass eine Population von Tochterzellen im Gewebe verbleibt, aus der sich später tumoröse Zellen entwickeln (113).

Die Entwicklung von weiteren malignen Tumoren im Zusammenhang mit Basalzellkarzinomen wurde in einigen Studien untersucht (92, 114). Es wurde herausgefunden, dass besonders andere Hautkrebsarten, wie Melanome und Plattenepithelkarzinome gehäuft nach der Diagnose eines Basalzellkarzinoms auftraten (91, 92, 115-118). Nach anderen Malignomarten wie Leukämien und Lymphomen traten Basalzellkarzinome ebenfalls gehäuft auf (119).

Bezüglich des Auftretens weiterer Basalzellkarzinome und weiterer maligner Tumore beim selben Patienten gibt es zahlreiche Studien. Allerdings werden die Lokalisationen der verschiedenen Hautkrebsbefunde nicht berücksichtigt. Falls es Übereinstimmungen bei den Lokalisationen von Hautkrebsbefunden gäbe, könnte man das *Follow-Up* gezielter gestalten.

Im Bereich der zeitlichen Entwicklung anderer Parameter von Basalzellkarzinomen gibt es ebenfalls weiteren Forschungsbedarf. Es ist nicht geklärt, inwiefern sich Parameter wie die Verteilung des Geschlechts, des Alters und der histologische Typ über die Jahre verändert haben. In den bisher durchgeführten Studien wurden die deskriptiven Daten zu Basalzellkarzinomen lediglich aufgegriffen, aber nicht in Bezug auf eine mögliche Verbesserung oder Verschlechterung der Entwicklung in einen Zusammenhang gebracht.

1.3.2 Forschung zu Korrelationen zwischen den Parametern

Viele Studien beschäftigen sich mit der Korrelation verschiedener Parameter von Basalzellkarzinomen. Das Geschlecht wurde bereits häufig mit Parametern von Basalzellkarzinomen, wie dem Alter bei der Erstdiagnose (23, 28, 30, 31, 35, 69, 104, 105, 112, 120, 121), dem histologischen Typ (23, 31, 34, 35, 112, 120-123) und der Lokalisation (23, 25, 26, 35, 105, 122, 124-126) korreliert. Auch die Verteilung der Geschlechter auf die Präkanzerosen (86) und weiteren maligne Tumore (90, 91, 117, 118, 127, 128) nach der Diagnose eines Basalzellkarzinoms wurde bereits evaluiert. Bei der Verteilung der Geschlechter auf das Alter bei der Erstdiagnose von Basalzellkarzinomen gab es in den meisten Studien keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in den Studien von Zargaran et al. (35) und Chang et al. waren Frauen mit Basalzellkarzinomen signifikant jünger als Männer. Es wurde vermutet, dass dies daran

lag, dass die Frauen früher zum Arzt gingen und die Tumore früher bemerkten, da sie mehr auf ihr Aussehen und ihre Gesundheit achteten (120). Die Studien befassten sich jedoch fast ausschließlich mit Basalzellkarzinomen am ganzen Körper.

In Bezug auf die Verteilung der Geschlechter auf die histologischen Typen der Basalzellkarzinome lassen sich keine klaren Muster beim Vergleich der Studien erkennen. Außerdem bezogen sie sich ebenfalls fast alle auf den ganzen Körper. In den Studien, die sich mit dem Kopf-Hals-Bereich befassten, gab es in nur einem Fall keinen Unterschied der Verteilung der histologischen Typen auf die Geschlechter (31). In einer anderen Studie wurden bei Frauen weniger noduläre Basalzellkarzinome diagnostiziert als bei Männern (23).

Zur Verteilung der Geschlechter auf die Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich liegen mehrere Studien vor. Auch hier lassen sich keine klaren Muster erkennen. Die Lokalisation Ohr war die einzige Lokalisation, die in fast allen Studien bei Männern häufiger vorkam als bei Frauen (23, 26, 35, 105, 122, 125).

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose wurde in den meisten Studien mit dem histologischen Typ (30, 31, 120, 129) und der Lokalisation (25, 31, 105, 121, 125) von Basalzellkarzinomen korreliert. In Studien, die sich mit Basalzellkarzinomen am ganzen Körper befassten, fand man heraus, dass Patienten mit superfiziellen Basalzellkarzinomen signifikant jünger waren und Patienten mit nodulären Basalzellkarzinomen älter als die anderen (31, 121, 123, 130). Das bestätigte für Mc Cormack et al. (31), dass superfizielle Basalzellkarzinome durch eine intermittierende Sonnenbelastung entstehen. In einer Studie von Scrivener et al. (30), die sich auf den Kopf-Hals-Bereich bezog, waren die Patienten mit superfiziellen Basalzellkarzinomen zwar zwei Jahre jünger, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.

Bei der Verteilung des Alters bei Erstdiagnose auf die Lokalisationen der Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich fand man keine signifikanten Unterschiede (25, 125). Im Kopf-Hals-Bereich traten die Basalzellkarzinome jedoch später auf als an anderen Stellen des Körpers (31, 121).

Der Durchmesser von Basalzellkarzinomen wurde bislang in Studien mit Parametern wie der Lokalisation (23, 26) und dem histologischen Typ (34, 67, 131) korreliert. Des Weiteren gibt es Studien, die sich mit der Anzahl der Operationen (67) und dem Anteil der inkompletten Exzisionen (69, 132) von Basalzellkarzinomen und der Korrelation mit dem Durchmesser befassten.

Bei der Verteilung des Durchmessers der Basalzellkarzinome auf den histologischen Typ gab es in den Studien keine signifikanten Unterschiede, bei der Verteilung auf die Lokalisationen

wurde in einer Studie herausgefunden, dass Basalzellkarzinome auf der Nase und auf der Wange signifikant kleiner waren als beim Rest der Lokalisationen (26).

Die Anzahl der Operationen und der inkompletten Exzisionen stieg in den Studien mit steigendem Durchmesser an.

Die meisten aller Studien befassten sich mit der Korrelation der Lokalisationen und der histologischen Typen von Basalzellkarzinomen am ganzen Körper. In Untersuchungen hierzu wurde herausgefunden, dass superfizielle Basalzellkarzinome häufiger am Körper als im Kopf-Hals-Bereich und bei jüngeren Patienten auftreten und führte dies auf eine Entwicklung dieses histologischen Typs durch intermittierende Sonneneinstrahlung zurück (30, 31, 49). Der Vergleich der Verteilung der histologischen Ausprägungen auf die Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich brachte bislang keine eindeutigen Ergebnisse (25, 26, 30, 68, 102, 120, 124, 133). Es gab keine histologische Form, die eindeutig eine Lokalisation für ihr Wachstum präferierte.

Die Lokalisationen von Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich wurden in mehreren Studien mit dem Anteil der inkompletten Exzisionen korreliert (69, 102, 110, 132, 134). Am häufigsten kamen dort die Nase, das Ohr und das Gewebe zirkulär des Auges als Lokalisationen mit dem höchsten Anteil an inkompletten Exzisionen vor, was dadurch erklärt wurde, dass diese Lokalisationen ästhetisch und funktionell wichtig sind und man dort nicht viel Gewebe auf einmal entfernen möchte (132).

Weitere Bereiche, zu denen bereits mehrere Studien gemacht wurden, sind die Korrelation der histologischen Typen von Basalzellkarzinomen mit der Anzahl der *Mohs stages* (57, 135), die bis zur Tumorfreiheit der Läsion notwendig waren, oder dem Anteil der inkompletten Exzisionen (21, 34, 67, 69, 132). Noduläre Basalzellkarzinome konnten mit weniger Schritten bei der *Mohs surgery* entfernt werden als die der restlichen histologischen Typen und der Anteil der inkompletten Exzisionen war im Vergleich am geringsten. Bei den anderen histologischen Ausprägungen waren die Ergebnisse nicht einheitlich. Bei superfiziellen Basalzellkarzinomen waren teilweise mehr *Mohs stages* zur Entfernung notwendig und der Anteil der inkompletten Exzisionen war signifikant hoch, jedoch nicht in allen Studien. Ebenso verhielt es sich mit den aggressiven Basalzellkarzinomen. Diese Ergebnisse zeigen, dass es vom Operateur abhängen könnte, wann noch einmal nachresiziert wird und wann nicht. Es ist für Kliniken wichtig festzustellen, bei welchen histologischen Typen mehr nachresiziert wird als üblich. Die Effektivität der Behandlungen kann dadurch verbessert werden.

Die Befunde am Boden von Basalzellkarzinomen, insbesondere die aktinische Elastose, wurden in Studien mit den histologischen Typen (34) der Basalzellkarzinome oder der Anzahl der

inkompletten Exzisionen (69, 132) korreliert. Kaur et al. (34) fanden heraus, dass aktinische Elastosen signifikant häufig bei nodulären und vor allen Dingen bei sklerodermiformen Basalzellkarzinomen diagnostiziert wurden. Daraus schlossen sie, dass die Umgebung Einfluss auf die histologische Ausprägung von Basalzellkarzinomen hat. Bestätigt wurde dies in einer Studie von Swetter et al. (136), die herausfanden, dass im Anschluss an Probebiopsien nodulärer Basalzellkarzinome in der Nähe der Narbe häufiger sklerodermiforme Tumorzellen diagnostiziert wurden. Husein-Elahmed et al. (69, 132) untersuchten, ob unterliegende aktinische Elastose bei Basalzellkarzinomen einen Einfluss auf den Anteil der inkompletten Exzisionen hat. Basalzellkarzinome mit darunterliegender aktinischer Elastose höheren Grades hatten einen signifikant höheren Anteil an inkompletten Exzisionen als Basalzellkarzinome ohne darunterliegende aktinische Elastose. Husein-Elahmed et al. sahen die Ursache darin, dass aktinische Elastose höheren Grades sich im Gesicht gelblich und teilweise atrophisch darstellte und eine Abgrenzung des Tumors gegen gesundes Gewebe erschwerte.

Es gibt keine weiteren Studien, welche die unter den Basalzellkarzinomen liegenden Hautschädigungen mit einbezogen, sodass man keine Vergleiche zu den beiden oben genannten Studien hat. Vor allen Dingen wäre es wichtig herauszufinden, ob es histologische Typen gibt, die bevorzugt auf dem Boden aktinischer Elastosen wachsen. Wäre dies bei bestimmten histologischen Formen der Fall, könnte man auf eine gemeinsame Ätiologie schließen. Falls aggressive Basalzellkarzinome gezielter auf dem Boden einer aktinischen Elastose wüchsen, wäre es möglich, durch Verringern des Entstehens von aktinischen Elastosen gleichzeitig das Auftreten von aggressiven Basalzellkarzinomen zu verringern. Eine Minderung der UV-Belastung könnte die Absenkung eines Risikofaktors bedeuten.

Die Korrelation des Befundes von multiplen Basalzellkarzinomen mit Geschlecht, Alter und histologischem Typ nimmt einen großen Stellenwert in der Forschung ein (56, 84, 90, 103, 111, 121, 137-146). Beim Vergleich des Geschlechts von Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und am ganzen Körper kam man in den meisten Studien zu dem Ergebnis, dass der Anteil der Männer, die an multiplen Basalzellkarzinomen erkrankt waren, größer war als der der Frauen (23, 56, 84, 90, 111, 137, 138, 141, 144). Es gibt aber auch Studien, in denen der Anteil der Männer und der Frauen gleich groß war (121, 142, 143).

In Bezug auf das Alter bei der ersten Diagnose waren die Ergebnisse in den Studien unterschiedlich. In manchen Studien gab es keine signifikanten Unterschiede (56, 121, 142, 143), in anderen waren die Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom jünger als die mit multiplen (84, 111, 137) und in wiederum anderen Studien waren die Patienten mit multiplen

Basalzellkarzinomen bei der ersten Diagnose im Durchschnitt jünger als die mit der Diagnose eines singulären Basalzellkarzinoms (139-141).

Flohil et al. kamen zu dem Ergebnis, dass es bezüglich der Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich zwischen Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen keine signifikanten Unterschiede gibt (111).

Unter den Studien, die sich mit der Verteilung der histologischen Typen auf die Patienten mit einem singulären oder mit multiplen Basalzellkarzinomen beschäftigten, gibt es nur solche, die sich mit Basalzellkarzinomen am ganzen Körper befassten. Flohil et al. (111) fanden keinen Unterschied bei der Verteilung der histologischen Ausprägungen, wohingegen Kiiski et al. (139), Verkouteren et al. (141) und Lovatt et al. (146) zu dem Ergebnis kamen, dass Patienten mit einem superfiziellen Basalzellkarzinom ein höheres Risiko dafür haben ein zweites Basalzellkarzinom zu entwickeln als Patienten mit anderen histologischen Typen. Da superfizielle Basalzellkarzinome häufiger am Körperstamm vorkamen, ist unklar, ob das häufigere Entstehen von multiplen Basalzellkarzinomen durch die Lokalisation oder die histologische Form bedingt war (146). Es sind daher weitere Studien notwendig, die die histologischen Typen ausschließlich am Kopf-Hals-Bereich vergleichen. Falls kein Unterschied zwischen ihnen festgestellt würde, könnte man eher davon ausgehen, dass die Lokalisation Körperstamm und nicht der superfizielle Typ die Entwicklung von multiplen Basalzellkarzinomen bei einem Patienten begünstigt.

Die Verteilung von Schädigungen der den Basalzellkarzinomen unterliegenden Haut und das Auftreten von weiteren Präkanzerosen und aktinischen Hautschädigungen auf Patienten mit einem singulären und mit multiplen Basalzellkarzinomen wurde in Studien untersucht. Jedoch wurden hier Patienten mit Basalzellkarzinomen am ganzen Körper eingeschlossen. Hallaji et al. (143) kamen zu dem Ergebnis, dass der Anteil der Patienten mit „ungewöhnlicher Haut“ am Boden des Tumors bei multiplen Basalzellkarzinomen signifikant erhöht war. Karagas et al. (138) fanden in ihrer Studie heraus, dass Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen häufiger weitere aktinische Hautschäden haben als Patienten mit einem Basalzellkarzinom. Richmond-Sinclair et al. (84) zeigten in ihrer Studie, dass bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen zwar mehr aktinische Keratosen, aber nicht mehr aktinische Elastosen vorlagen. Da das Vorhandensein von aktinischen Keratosen eine chronische UV-Belastung voraussetzt (78), schlossen Richmond-Sinclair et al. hieraus, dass diese Leute auch häufiger der Sonne ausgesetzt waren.

Karagas et al. (138) kamen in ihrer Studie außerdem zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen manche Malignomarten häufiger diagnostiziert wurden als bei

Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom. Karzinome des Respirationstraktes kamen in ihrer Studie nur gehäuft bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen vor.

Insgesamt sind die Studien, die Eigenschaften von Patienten mit einem singulären und Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen vergleichen, nicht einheitlich strukturiert. Manche befassten sich mit den Patienten, die zeitgleich multiple Basalzellkarzinome hatten, andere wiederum nur mit den weiteren Basalzellkarzinomen, die nach der ersten Diagnose auftraten. Außerdem sollten noch weitere Studien zu diesem Vergleich durchgeführt werden, da die Studien bis auf das Geschlecht keine einheitlichen Risikofaktoren für das Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen entdeckten. Eine weitere Lücke stellt auch hier der Kopf-Hals-Bereich dar. Es gibt kaum Studien, die sich bei ihren Vergleichen nur mit diesem Bereich befassten.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Studien, die sich mit den Korrelationen verschiedener Parameter von Basalzellkarzinomen befassten, wenige Parameter betrachteten und somit keine Aussagen zu übergreifenden Zusammenhängen erlauben. Es ist unklar, ob eine signifikante Korrelation auf die untersuchten Parameter zurückzuführen ist oder ob nicht andere Parameter hierfür maßgeblich sind, die in der betreffenden Studie nicht berücksichtigt wurden. Ein Beispiel hierfür ist, wie bereits oben erwähnt, das häufige Vorkommen von superfiziellen Basalzellkarzinomen bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen. Da in den dazu vorgenommenen Studien nur der histologische Typ mit dem Vorhandensein von einem oder multiplen Basalzellkarzinomen korreliert wurde, lässt sich nicht feststellen, ob die Signifikanz beim histologischen Typ durch den Typ selbst oder die Lokalisation, an welcher dieser bevorzugt auftrat, zustande kam.

Des Weiteren gibt es nur wenige Studien aus Deutschland, die sich mit Korrelationen von Parametern von Basalzellkarzinomen beschäftigen. Interessant wäre, ob die Ergebnisse sich von denen anderer Länder unterscheiden, die ein anderes Klima aufweisen. Weiterhin ist die Forschung zu Korrelationen von Eigenschaften wie der histologischen Ausprägung und den Lokalisationen wichtig, um Voraussagen über besonders durch aggressive Basalzellkarzinome gefährdete Bereiche machen zu können. Hierauf müssten die Patienten bei der Prävention besonders achten. Ein besonderes Augenmerk ist außerdem auf die Korrelation von Präkanzerosen und Schädigungen der unterliegenden Haut mit Parametern wie dem histologischen Typ der Basalzellkarzinome zu richten. Auf aktinische Hautschädigungen hat jeder Mensch einen gewissen Einfluss, da deren Risiko durch gezielten UV-Schutz verringert werden kann.

Außerdem wurden bislang keine einheitlichen Faktoren gefunden, die zu einem Auftreten von Basalzellkarzinomen generell oder zu multiplen Basalzellkarzinomen führen.

Weiterer Forschungsbedarf besteht auch bei der Korrelation weiterer Faktoren mit Basalzellkarzinom- und Patienteneigenschaften. Hierunter fallen: Die Anzahl der Operationen, die Anzahl der Nachresektionen, die verwendete Narkoseart und die Art des Aufenthalts. Interessant sind diese Korrelationen, da man den Patienten auf deren Basis zu Beginn der Behandlung sagen könnte, wie viele Operationen, Nachresektionen etc. sie erwarten. Außerdem könnte man herausfinden, bei welcher Art von Basalzellkarzinomen die Operationsmethoden noch zu verbessern sind.

Die Eigenschaften der Basalzellkarzinome sind bislang noch nicht hinreichend mit dem Auftreten von weiteren malignen Tumoren korreliert worden. Die Identifizierung weiterer Risikofaktoren könnte hier zu besseren Prognosen führen.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es die Daten der Patienten, die 2010–2014 an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgrund eines singulären oder multipler Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich behandelt wurden, zu erfassen und deskriptiv auszuwerten. Im Vergleich mit anderen deutschen Studien soll es gelingen eine Entwicklung von beispielsweise histologischem Typ und Größe der Basalzellkarzinome aufzuzeigen. Zusätzlich sollen durch die Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern und deren statistischer Auswertung Gesetzmäßigkeiten gefunden werden, die zu einer besser abgrenzbaren Prognose für den Patienten führen. Durch Erfassen dieser Gesetzmäßigkeiten und die damit zu erwerbende Erhöhung der Genauigkeit von Prognosen, sollen Schlüsse zur Verbesserung der Prävention, Behandlung und Nachsorge von Basalzellkarzinomen gezogen werden. Außerdem sollen sie den Patienten Anhaltspunkte geben, was sie therapeutisch erwartet.

Zu den erfassten Parametern zählen solche, die mit den Patienten und den Eigenschaften des Basalzellkarzinoms zusammenhängen, aber auch die Therapie betreffende Parameter, wie die Anzahl der Operationen. Außerdem werden zuvor oder im Anschluss an die Behandlung aufgetretene weitere maligne Tumore miterfasst.

Von Bedeutung sind insbesondere die Korrelationen der Befunde am Boden des Basalzellkarzinoms und der weiteren Präkanzerosen und aktinischen Hautschädigungen mit anderen Parametern. Diese Korrelationen können aufzeigen, ob es Basalzellkarzinomeigenschaften gibt, die gesondert durch eine höhere Sonnenschädigung bedingt sind.

Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern und dem Vorhandensein von singulären oder multiplen Basalzellkarzinomen untersucht.

Das Besondere an dieser Studie ist, dass anders als in bisherigen Studien, alle Parameter in einer Studie erfasst werden. Es kann somit ein genauerer Überblick darüber gewonnen werden, welche Parameter sich gegenseitig beeinflussen. Außerdem ist diese Studie die erste, die auch Parameter wie die Anzahl der Operationen, die Anzahl der Probebiopsien und die Anzahl der primären oder sekundären plastischen Deckungen mit einbezieht, um eine genauere Aussage über den Behandlungsverlauf bei verschiedenen histologischen Typen und Lokalisationen der Basalzellkarzinome zu machen. Hieraus sollen mögliche Behandlungsverbesserungen abgeleitet werden.

2 Patientengut und Methode

2.1 Patientengut

Retrospektiv untersucht wurden Patienten, bei denen in den Jahren 2010 bis einschließlich 2014 mindestens ein Basalzellkarzinom im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert wurde und die aufgrund dieses Basalzellkarzinoms an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie oder der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf operiert wurden. Von den betreffenden Patienten wurden Daten aus dem Krankenhausinformationssystem „Medico Release 19.00“ (Siemens, seit 2015 Cerner, Idstein, Deutschland) entnommen. Die Patientennamen wurden anschließend anonymisiert, indem sie durch Nummern ersetzt wurden. Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt und wird unter der Studiennummer 5208 geführt.

Die Daten wurden zeilenweise in Form von Datensätzen erfasst, wobei für jeden gefundenen Tumor ein Datensatz angelegt wurde. Die entnommenen Rohdaten (Parameter) waren:

- das Geschlecht
- das Geburtsdatum
- das Datum der Diagnose
- das Alter (bei Erstdiagnose)
- die Tumorgröße
- der histologische Typ
- die Tumorlokalisation
- die Befunde am Boden des Basalzellkarzinoms
- die Rezidive (Zeitpunkt, histologischer Typ, Größe)
- die Anzahl der Operationen
- die Anzahl der Nachresektionen
- die Art der Narkose
- die Anzahl der entnommenen Probiopsien
- die Verschlusstechnik (primär oder sekundär)
- die Anzahl der ambulanten Behandlungen
- die Anzahl der Tage des stationären Aufenthalts

- die simultan oder zeitversetzt bei den Patienten aufgetretenen weiteren malignen Tumoren (jeglicher Art)
- die exziierten Präkanzerosen und unter anderem durch Sonnenschädigung entstandene Läsionen wie Elastose und aktinische Keratose

Die Anzahl der Operationen setzt sich aus der Probebiopsie, der ersten Operation, den Nachresektionen und falls vorgenommen dem sekundären Wundverschluss zusammen. Die Anzahl der Nachresektionen ergibt sich demnach aus der Anzahl der Operationen abzüglich der Probebiopsien, der ersten Operationen und der sekundären Wundverschlüsse.

Im Zusammenhang mit den stationären und ambulanten Aufenthalten sowie mit den Narkosearten, wurden die sekundären Deckungen nicht mitgezählt, damit die Ergebnisse nicht verfälscht werden.

Patienten, die die Behandlung abbrachen oder bei einem anderen Arzt weiterbehandelt wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Daten zu den malignen Tumoren wurden aus der Anamnese oder falls an der Heinrich-Heine-Universität operiert wurde, aus den Operationsberichten entnommen. Die Daten zu den durch Sonnenschädigung entstandenen Läsionen und Präkanzerosen wurden den Histologieberichten entnommen. Durch Sonnenschädigung entstandene Läsionen, die klinisch sichtbar waren, aber nicht exziiert wurden, wurden nicht registriert.

In die Studie eingeschlossen werden konnten 222 Patienten mit insgesamt 344 Tumorbefunden. Bei diesen Patienten wurden nicht alle Daten vollständig erhoben, weshalb nicht alle statistischen Auswertungen mit der gleichen Anzahl von Fällen gemacht wurden. Sieben Patienten mit kritischem Fehlen von Daten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen das Gorlin-Goltz-Syndrom oder Xeroderma Pigmentosum diagnostiziert wurde.

2.2 Methoden

2.2.1 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in Tabellenform angeordnet und aus dem Excel-Format in das Format der „SPSS, Version 21“ (IBM, Armonk, USA) eingelesen und statistisch analysiert. Zunächst wurden die Parameter einzeln deskriptiv und gegebenenfalls zusätzlich mit Hilfe eines Binomialtests ausgewertet.

Zusätzlich zur isolierten Auswertung der einzelnen Parameter wurden die Daten miteinander korreliert, um Gesetzmäßigkeiten herauszuarbeiten. In Abhängigkeit von einem Parameter (Hauptparameter) wurde jeweils die Ausprägung eines zweiten Parameters (Nebenparameter) untersucht.

In den Fällen, in denen der Hauptparameter nicht-numerisch und in mehr als zwei Untergruppen unterteilt war und der Nebenparameter numerisch war, erfolgte die Auswertung mit Hilfe einer Varianzanalyse (*Analysis of Variance*, abgekürzt ANOVA). Hierbei wird geprüft, ob die Nullhypothese, dass die Mittelwerte des numerischen Nebenparameters in den unterschiedlichen Gruppen des Hauptparameters übereinstimmen, abzulehnen ist. Vor jeder Varianzanalyse wurde ein Levene-Test durchgeführt, bei dem untersucht wird, ob die Varianzen des Nebenparameters in den unterschiedlichen Gruppen gleich sind, d.h., ob Varianzhomogenität vorliegt.

Bei Varianzhomogenität wurde die ANOVA im Anschluss an den Levene-Test durchgeführt. Bei signifikanter Inhomogenität der Varianzen wurde als Alternative zur ANOVA ein Brown-Forsythe-Test oder ein Welch-ANOVA-Test durchgeführt. Diese beiden Verfahren arbeiten jeweils mit einer gegenüber der ANOVA modifizierten Teststatistik. Hierdurch sind sie robuster als die ANOVA, wenn die Voraussetzungen für die ANOVA, z. B. die Varianzhomogenität, nicht erfüllt sind. Sind die Voraussetzungen für die ANOVA erfüllt, führt die ANOVA allerdings im Regelfall zu zuverlässigeren Ergebnissen. Die Hypothese der Gleichheit der Mittelwerte der einzelnen Gruppen des Hauptparameters musste bei signifikanter ANOVA bzw. signifikantem Brown-Forsythe- oder Welch-ANOVA-Test abgelehnt werden.

Bei Parametern mit zwei Untergruppen wurde zum Vergleich der Mittelwerte der t-Test oder bei inhomogenen Varianzen der Welch-Test zugrunde gelegt. Zur Feststellung der Varianzgleichheit wurde ebenfalls vorher ein Levene-Test durchgeführt. Die Zusammenhänge sind in Abbildung 4 zusammenfassend dargestellt. Die Hypothese der Gleichheit der Mittelwerte in

den Untergruppen ist bei Signifikanz des t-Tests bzw. Welch-Tests abzulehnen. Bei signifikanter ANOVA bzw. signifikantem Brown-Forsythe-oder Welch-ANOVA-Test, wurde zum Vergleich einzelner Gruppen mit dem jeweiligen Rest ergänzend ein t-Test bzw. Welch-Test durchgeführt.

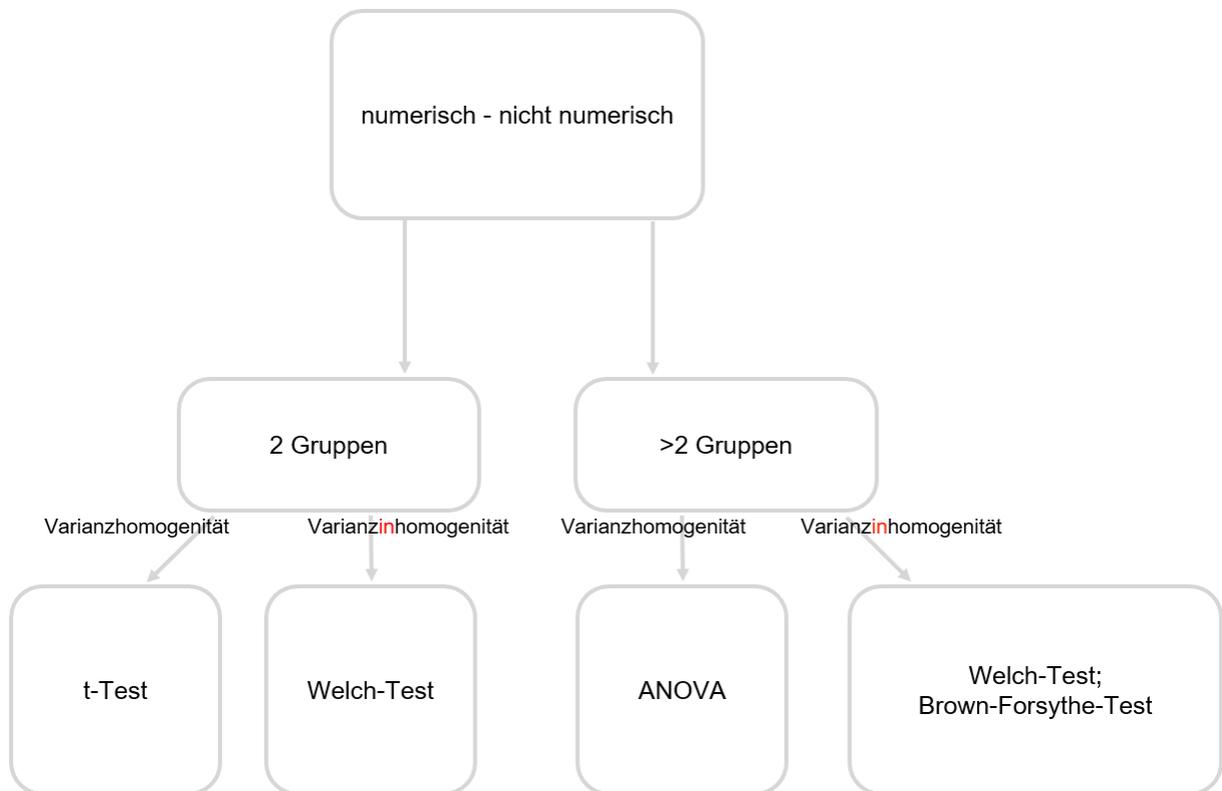


Abb. 4: Statistische Auswertung der Kombination numerischer mit nicht-numerischen Parametern.

Bei der Kombination von nicht-numerischen oder in Zahlen umkodierte Parameter wurde zur Überprüfung der Unabhängigkeit beider Parameter ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die im Falle der Unabhängigkeit zu erwartenden Häufigkeiten der Parameterkombinationen werden hierbei mit den tatsächlichen Häufigkeiten verglichen. Falls Haupt- und Nebenparameter jeweils nur zwei Ausprägungen hatten, wurde der Fisher-Test zugrunde gelegt (siehe Abb. 5). Zusätzlich wurden für jeden Hauptparameter die einzelnen Gruppen mit dem jeweiligen Rest durch den Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Test verglichen. Der Fisher-Test hat den Vorteil, dass er exakt und nicht an Voraussetzungen gebunden ist. Beim Chi-Quadrat-Test dürfen demgegenüber insbesondere die zu erwartenden Häufigkeiten der einzelnen Parameterkombinationen in höchstens 20 Prozent der Fälle kleiner als fünf sein.

Waren der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-Test signifikant, so war die Nullhypothese, dass die Verteilungen der beiden untersuchten Parameter unabhängig sind, abzulehnen.

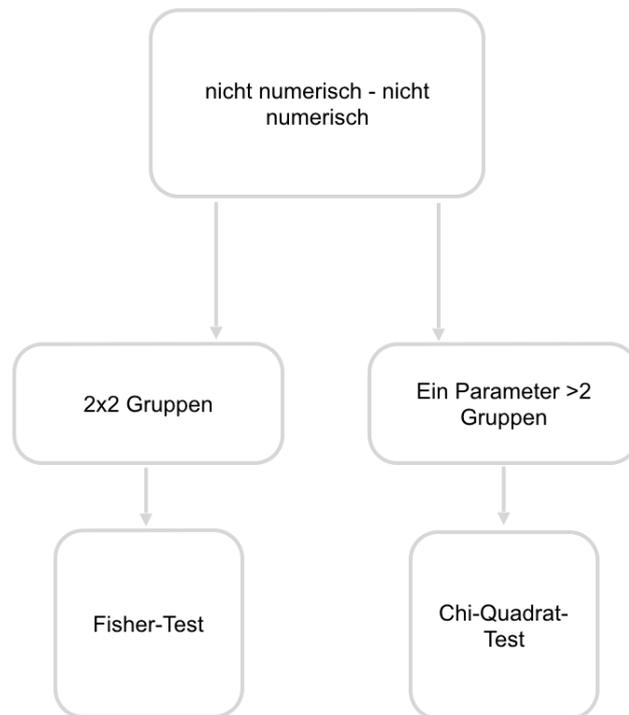


Abb. 5: Statistische Auswertung der Kombination nicht-numerischer mit nicht-numerischen Parametern.

Bei der Kombination von zwei numerischen Parametern wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zur Überprüfung einer Korrelation herangezogen (siehe Abb. 6). Liegt der Koeffizient nahe bei Null, liegt keine Korrelation zwischen den beiden Parametern vor. Bei signifikanter Abweichung von Null ist die Hypothese, dass kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern besteht, abzulehnen.

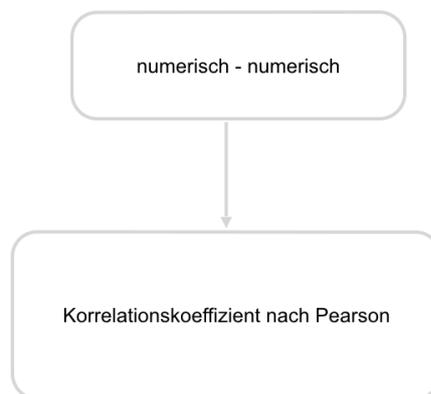


Abb. 6: Statistische Auswertung der Kombination numerischer Parameter.

Bei allen Tests galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant. Ein Trend lag dann vor, wenn $0,05 \leq p < 0,1$.

2.2.2 Angewandte histologische Klassifikation und statistischer Umgang

Die Einteilung der histologischen Typen der Basalzellkarzinome entspricht der Einteilung der WHO von 2006 (20). Bei der statistischen Auswertung wurden die sechs am häufigsten vorkommenden histologischen Typen berücksichtigt: Nodulär, superfiziell, sklerodermiform und die gemischten Formen nodulär-sklerodermiform, nodulär-superfiziell und nodulär-ulzeriert. Die Lokalisationen der Basalzellkarzinome wurden in folgende Areale unterteilt: Nase, Auge, Ohr, Wange, Schläfe, Stirn, Hals und Lippe. Die übrigen histologischen Typen bzw. Lokalisationen wurden bei den statistischen Auswertungen nicht berücksichtigt, da die Anzahl der Fälle zu gering war, um ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Abweichend hiervon wurden bei den Berechnungen, in denen eine einzelne Gruppe mit dem Rest verglichen wurde, die vorher nicht berücksichtigten Lokalisationen und histologischen Typen in die Gruppe „Rest“ mit einbezogen. Bei den Befunden am Boden des Basalzellkarzinoms wurden zur Berechnung die Elastose und die aktinische Keratose verwendet. Die elastoide Degeneration des Korioms und die aktinischen Elastosen wurden zur Gruppe Elastose zusammengefügt, da es umstritten ist, ob Elastose durch Hautalterung von der Elastose durch UV-Belastung zu unterscheiden ist (73, 75).

Um die Arbeit nicht mit technischen Details zu überfrachten, wurde auch dann, wenn eines der Ersatzverfahren zur ANOVA zur Anwendung kam, von einer ANOVA gesprochen. Wenn klar ist, welches Verfahren zur Anwendung kommen muss, wird das Verfahren nicht immer erwähnt.

3 Ergebnisse

3.1 Einzelne Parameter

Das Patientenkollektiv umfasste 222 Patienten mit insgesamt 344 an der Heinrich-Heine-Universität diagnostizierten Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Bei 159 (71,6%) der 222 Patienten wurde ein singuläres Basalzellkarzinom und bei 63 Patienten (28,4%) wurden multiple Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert. Es wurden insgesamt acht Rezidive (2,33%) diagnostiziert.

Geschlecht

128 Patienten (57,66%) waren männlich und 94 Patienten (42,34%) weiblich. Gemäß einem hierzu durchgeführten Binomialtest waren signifikant mehr Männer als Frauen an einem Basalzellkarzinom erkrankt ($p=0,027$; Abb. 7).

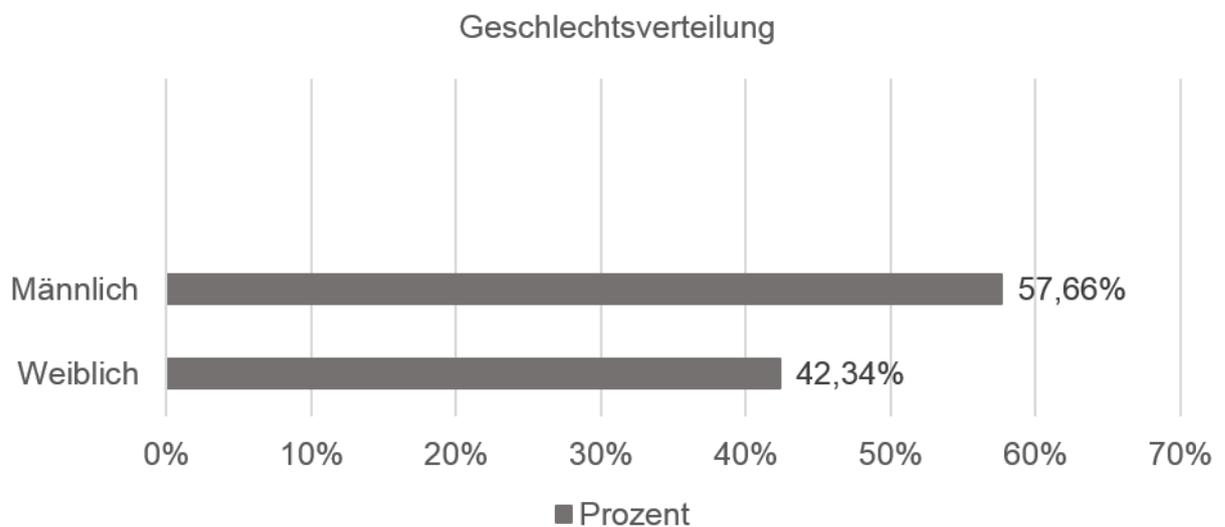


Abb. 7: Geschlechtsverteilung (in %).

Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten (n=222) bei der ersten Diagnose lag bei 72,59 Jahren (SD=10,9 Jahre). Der Median betrug 74 Jahre, der jüngste Patient des Kollektivs war 42 Jahre alt und der älteste 102 Jahre. Die Altersverteilung hatte einen *Peak* bei der Gruppe der 71-80-jährigen Patienten (Abb. 8).

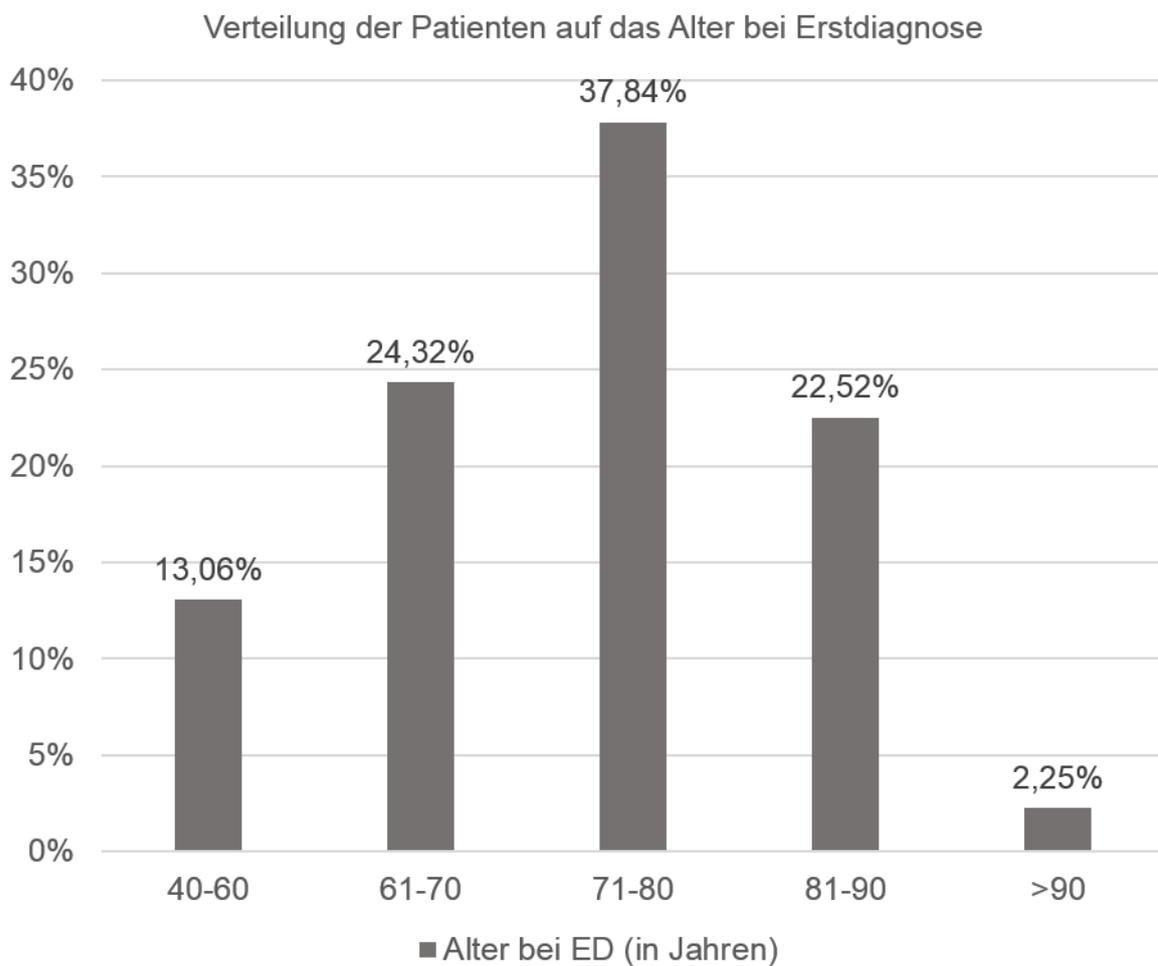


Abb. 8: Verteilung der Patienten auf das Alter bei Erstdiagnose (in%).

Lokalisation

Die Basalzellkarzinome verteilten sich im Kopf-Hals-Bereich am häufigsten auf die folgenden acht Lokalisationen: Nase (n=86), Schläfe (n=50), Auge (n=50), Ohr (n=49), Stirn (n=44), Wange (n=33), Lippe (n=9), Zervikal (n=9). Die weiteren Lokalisationen, an denen Basalzellkarzinome diagnostiziert wurden, werden in Abbildung 9 mit berücksichtigt. Die Basalzellkarzinome kamen im Kopf-Hals-Bereich am häufigsten auf der Nase vor. Dieses Ergebnis war signifikant (Binomialtest; $p < 0,001$).

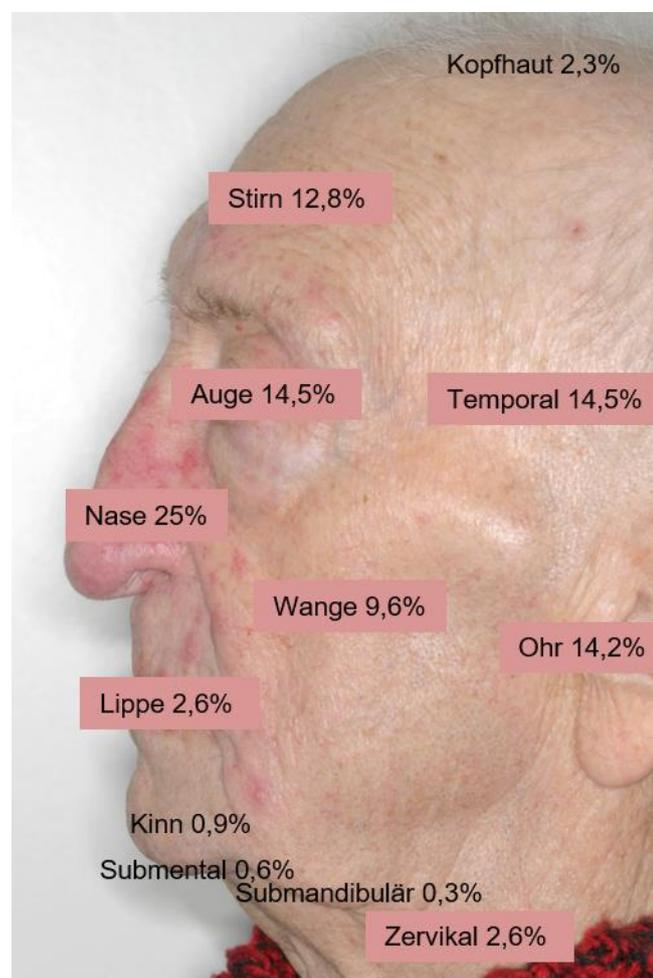


Abb. 9: Verteilung der Basalzellkarzinome auf die Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich (in %).

Histologischer Typ

Im Kollektiv gab es sechs histologische Typen, die am häufigsten vorkamen. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 1) und dem Kreisdiagramm (Abb. 10) mit ihrer Häufigkeit (n) und ihrem Anteil (in %) an der Gesamtzahl der Befunde aufgeführt. Signifikant am häufigsten kam der Typ „nodulär“ vor (Binomialtest; $p < 0,001$).

Tabelle 1: Verteilung der Basalzellkarzinome auf die häufigsten histologischen Typen.

	Häufigkeit	Prozent
Gesamt	328	100
Nodulär	152	46,34
Sklerodermiform	24	7,32
Superfiziell	50	15,24
Nodulär, sklerodermiform	13	3,96
Nodulär, superfiziell	28	8,54
Nodulär, ulzeriert	26	7,93
Andere Formen	35	10,67

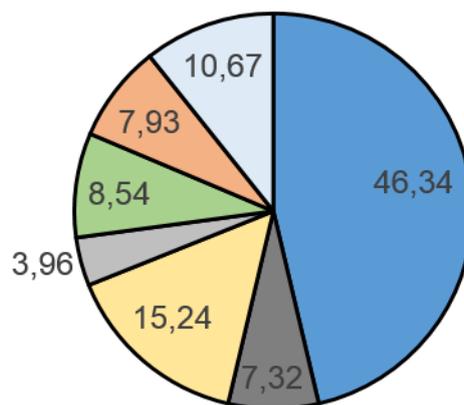


Abb. 10: Verteilung der Basalzellkarzinome auf die häufigsten histologischen Typen (in %).

Schädigungen der den Basalzellkarzinomen unterliegenden Haut

Bei 340 Basalzellkarzinomen konnte das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von simultan vorliegenden Schädigungen der unterliegenden Haut nachvollzogen werden. Bei 187 (55%) der Basalzellkarzinome lag eine Schädigung vor und bei 153 (45%) nicht. Der Unterschied war nicht signifikant (Binomialtest; $p=0,073$). Die Schädigungen verteilten sich zu 93,6% auf die beiden Entitäten Elastose und aktinische Keratose. Die Verteilung ist in Tabelle 2 und der dazugehörigen Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 2: Verteilung der Basalzellkarzinome auf unterliegende histologische Befunde.

	Häufigkeit	Prozent
Gesamt	340	100
Kein Befund	153	45
Elastose	166	48,82
Aktinische Keratose	9	2,65
Sonstige Befunde	12	3,53

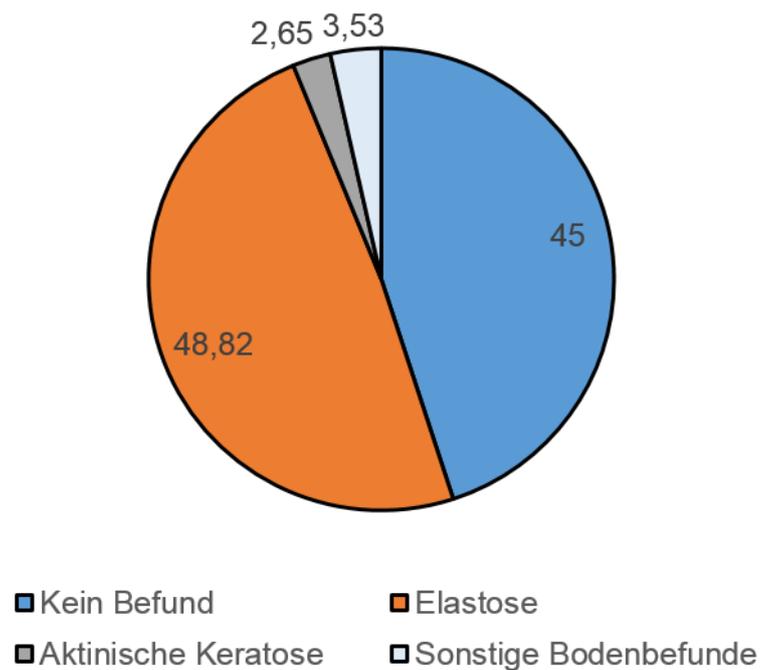


Abb. 11: Verteilung der Basalzellkarzinome auf die unterliegenden histologischen Befunde (in %).

Durchmesser

Die Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome ($n=235$) lag bei 0,85cm ($SD=0,89$ cm) und der Median bei 0,6cm. Das kleinste der diagnostizierten Basalzellkarzinome hatte einen Durchmesser von 0,1cm und das größte von 6,9cm. Die Verteilung der Durchmesser der Basalzellkarzinome auf die Gruppen von 0,1–0,5cm, 0,6–1,0cm, 1,1–2,0cm und größer 2cm ist in Abbildung 12 dargestellt. Die Gruppen von 0,1–0,5cm und von 0,6–1,0cm waren signifikant häufig vertreten (Binomialtest; $p<0,001$).

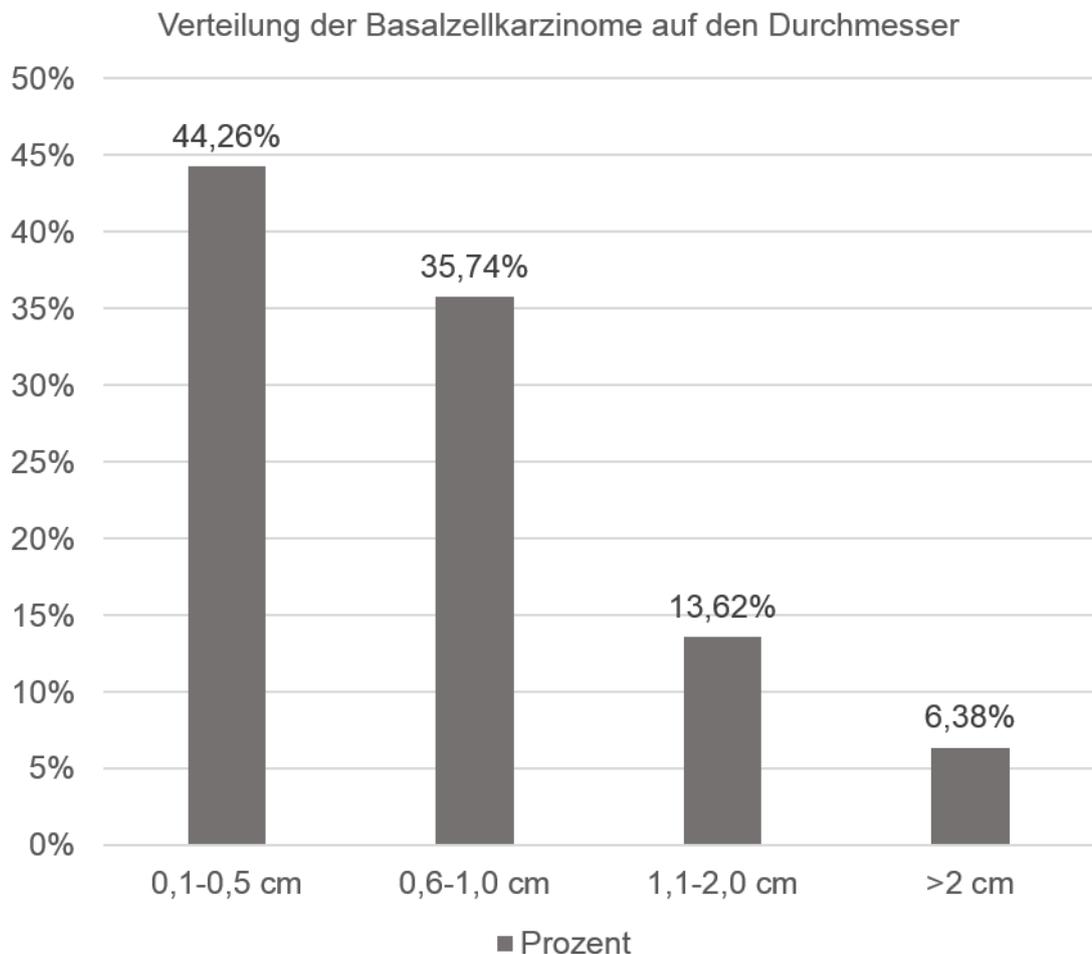


Abb. 12: Verteilung der Basalzellkarzinome auf den Durchmesser (in cm und %).

Operationsparameter

Der Mittelwert der Anzahl der Operationen ($n=329$) liegt bei 2,36 ($SD=1,12$). Das Minimum war eine Operation und das Maximum sieben Operationen. Es wurden signifikant häufig zwei Operationen durchgeführt (Binomialtest; $p<0,001$).

Bei 334 der Basalzellkarzinome lag eine Angabe darüber vor, ob eine Probebiopsie entnommen wurde. Bei 152 (45,51%) der Basalzellkarzinome wurde eine Probebiopsie durchgeführt

und bei 182 (54,49%) wurde keine Probebiopsie durchgeführt. Der Unterschied war nicht signifikant (Binomialtest; $p=0,112$).

In 336 Fällen waren Angaben zur Anzahl der Nachresektionen vorhanden. Der Mittelwert betrug 0,55 (SD=0,77). Das Minimum waren null Nachresektionen und das Maximum fünf Nachresektionen. Bei 191 (56,85%) der Basalzellkarzinome wurde keine Nachresektion vorgenommen und bei 118 (35,12%) wurde eine Nachresektion vorgenommen. Zwei Nachresektionen wurden in 17 (5,06%) Fällen und drei Nachresektionen in acht (2,38%) Fällen durchgeführt. Vier oder fünf Nachresektionen wurden jeweils in einem Fall erreicht.

Zur Art des operativen Verschlusses waren in 306 Fällen Angaben vorhanden. In 170 (55,56%) Fällen wurde ein primärer Verschluss vorgenommen und in 123 (40,2%) Fällen ein sekundärer. In 13 (4,25%) Fällen ließ man die Läsion frei granulieren.

Die Narkosearten verteilten sich wie folgt auf die 323 Fälle, für die Angaben vorlagen (Tabelle 3):

Tabelle 3: Verteilung der Narkosearten auf die Operationen Gesamt.

	LA	LA – Analgesedierung	ITN	Gesamt
Gesamt	459	26	152	637
Anteil Gesamt in %	72,06	4,08	23,86	
1.OP	262 ^a	8	53	323
Nachresektionen	197	18	99	314

a. Hiervon entfallen 138 auf Probebiopsien.

In den 291 Fällen, für die vollständige Angaben vorlagen, verteilten sich die Operationen und Nachresektionen wie folgt auf die ambulanten und stationären Behandlungen (Tabelle 4):

Tabelle 4: Verteilung der 1. Operationen und Nachresektionen auf die ambulanten und stationären Aufenthalte.

	Ambulant	Stationär	Gesamt
Gesamt	247	318	565
Anteil Gesamt in %	43,72	56,28	
1.OP	182 ^a	109	291
Nachresektionen	65	209	274

a. Hiervon entfallen 116 auf Probebiopsien.

Die Anzahl der Tage des stationären Aufenthalts verteilte sich wie folgt auf die ersten Operationen und Nachresektionen (Tabelle 5):

Tabelle 5: Verteilung der Tage des Aufenthalts auf die 1. Operationen und Nachresektionen.

	Tage Gesamt	Anzahl der Operationen		Durchschnittliche Anzahl der Tage bezogen auf	
		Gesamt	Stationär	Gesamt	Stationär
Gesamt	1287	565	318	2,28	4,05
1.OP	449	291	109	1,54	4,12
Nachresektionen	838	274	209	3,06	4,01

Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen

Bei 63 (28,38%) der Patienten wurden zeitgleich oder versetzt multiple Basalzellkarzinome diagnostiziert. Die Gesamtanzahl aller hierunter fallenden Befunde betrug 185. Über die Hälfte der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen hatten zwei Basalzellkarzinome. 23,81% hatten drei Basalzellkarzinome. In 50,82% der Fälle wurden die multiplen Basalzellkarzinome bei den betroffenen Patienten zeitgleich mit mindestens einem anderen Basalzellkarzinom diagnostiziert. Die Basalzellkarzinome, die nicht zeitgleich diagnostiziert wurden, wurden im Durchschnitt im Abstand von 2,62 Jahren entdeckt.

Die Verteilung der Anzahl der multiplen Basalzellkarzinome und der zeitliche Abstand zwischen den Diagnosen sind in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6: Verteilung der Anzahl der multiplen Basalzellkarzinome auf die Patienten und die zeitlichen Abstände zwischen den Diagnosen.

Anzahl Befunde	Anzahl Patienten	Abstand zur vorherigen Diagnose (Ø in Tagen)	Anzahl Abstände zeitgleicher Befunde	Anzahl Abstände mit Befunden nach Erstdiagnose	Abstand zur letzten Diagnose ohne zeitgleiche Befunde (Ø in Tagen)
Gesamt	63	470	62	60	957
2	35	700	13	22	1114
3	15	506	16	14	1085
4	7	524	11	10	1101
5	3	308	7	5	740
6	0		0	0	
7	1	359	1	5	431
8	0		0	0	
9	0		0	0	
10	2	46	14	4	207

Auftreten weiterer maligner Tumore (außer Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich)

Bei 51 der Patienten wurden 78 weitere maligne Tumore diagnostiziert. 43 der weiteren malignen Tumore lagen im Kopf-Hals-Bereich. Bei 45 (57,69%) der weiteren malignen Tumore handelte es sich um Plattenepithelkarzinome, die bei 28 Patienten (12,61%) diagnostiziert wurden. Melanome wurden in sechs (7,69%) Fällen bei sechs Patienten (2,7%) diagnostiziert. Basalzellkarzinome außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs wurden in elf (14,1%) Fällen diagnostiziert.

In Tabelle 7 ist die Verteilung der Basalzellkarzinome und neben ihnen die am häufigsten auftretenden „Neben“-Tumore (Plattenepithelkarzinome und Melanome) auf die Lokalisationen dargestellt. Auffällig ist, dass die meisten Plattenepithelkarzinome und Melanome am Ohr diagnostiziert wurden.

Tabelle 7: Verteilung der am häufigsten vorkommenden weiteren malignen Tumore auf die Lokalisationen.

	PEC Häufigkeit	PEC Prozent	MM Häufigkeit	MM Prozent	BCC Häufigkeit	BCC Prozent	Gesamt Häufigkeit	Gesamt Prozent
Nase	3	6,7					3	4,9
Parietal	1	2,2					1	1,6
Stirn	3	6,7					3	4,9
Ohr	9	20	2	33,3			11	18
Temporal	2	4,4					2	3,3
Wange	6	13,3					6	9,8
Kapillitium	2	4,4					2	3,3
Auge	3	6,7					3	4,9
Lippe	4	8,9					4	6,6
Zervikal	1	2,2					1	1,6
Submandibulär	1	2,2					1	1,6
Sternum	1	2,2	1	16,7			2	3,3
Nasennebenhöhle	1	2,2					1	1,6
Oral	1	2,2					1	1,6
Glandula submandibularis	1	2,2					1	1,6
Glandula Parotis	1	2,2					1	1,6
Decollete	1	2,2	1	16,7	2	18,2	4	6,6
Hand	3	6,7					3	4,9
Arm			1	16,7	1	9,1	2	3,3
Bein					2	18,2	2	3,3
Thorax					1	9,1	1	1,6
Abdomen			1	16,7			1	1,6
Rücken					4	36,4	4	6,6
Flanke					1	9,1	1	1,6

Bei 72 der 78 weiteren malignen Tumore war eine Angabe über das Jahr der Diagnose vorhanden. 29 (40,28%) der weiteren malignen Tumore wurden zeitgleich mit der Diagnose Basalzellkarzinom erkannt, 21 (29,17%) davor und 22 (30,56%) danach. Bei den Plattenepithelkarzinomen lag in 41 Fällen eine entsprechende Angabe vor. Danach wurden 15 Plattenepithelkarzinome (36,59%) zeitgleich mit dem Basalzellkarzinom diagnostiziert und 18 (43,90%) danach. Bezogen auf die Patienten wurde bei zwölf Patienten (5,41%) das Plattenepithelkarzinom zeitgleich mit der ersten Diagnose eines Basalzellkarzinoms entdeckt und bei zehn Patienten (4,5%) danach. Vier der malignen Melanome wurden vor der Diagnose Basalzellkarzinom erkannt, ein Melanom zeitgleich und ein Melanom danach. Bei 0,45% der Patienten wurde demnach zeitgleich mit der ersten Diagnose Basalzellkarzinom ein Melanom festgestellt und bei 0,45% danach. Von den Basalzellkarzinomen, die nicht im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert wurden, wurden sieben (63,64%) zeitgleich mit dem Basalzellkarzinom im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert.

Bei der fallweisen Betrachtung der Lokalisationen der Basalzellkarzinome und der Lokalisationen der bei einem Patienten gefundenen weiteren malignen Tumore ließen sich Übereinstimmungen feststellen. In elf Fällen wurden an einer Lokalisation ein Basalzellkarzinom und ein weiterer maligner Tumor festgestellt. Das machte einen Anteil von 3,2% an der Zahl der Gesamtfälle (n=344) und einen Anteil von 14,1% an der Zahl der gesamten weiteren malignen Tumore aus. Die Lokalisation mit den häufigsten Übereinstimmungen stellte das Ohr dar (n=5). In 10,2% der Fälle, in denen ein Basalzellkarzinom am Ohr diagnostiziert wurde, wurde dort auch ein weiterer maligner Tumor vor oder nach der Basalzellkarzinomdiagnose erkannt.

Weitere Präkanzerosen und sonstige Hautschäden

Es wurden 171 Präkanzerosen und sonstige Hautschäden bei 86 Patienten diagnostiziert. 153 davon lagen im Kopf-Hals-Bereich. Am häufigsten wurden die Entitäten aktinische Keratose (47,37%) und aktinische Elastose (35,08%) diagnostiziert.

3.2 Korrelationen

Die Parameter, mit denen der Hauptparameter korreliert wurde, werden jeweils in drei Tabellen dargestellt. Zur ersten Tabelle gehören Basalzellkarzinom-spezifische Parameter wie das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose, die Lokalisation, der histologische Typ, die Schädigung der unterliegenden Haut und der Durchmesser.

In der zweiten Tabelle befinden sich die Korrelationen mit den Operationsparametern wie der Anzahl der Operationen, Anzahl der Nachresektionen, Anzahl der Probebiopsien, Anzahl der ambulanten und stationären Aufenthalte, der Narkoseart und der Anzahl der Tage des stationären Aufenthalts (, falls ein solcher vorlag).

In der dritten Tabelle sind die Korrelationen mit den Parametern weiterer maligner Tumore und weiterer Präkanzerosen zusammengetragen. Die aktinische Elastose wurde hierbei aus Gründen der Übersichtlichkeit der Gruppe der weiteren Präkanzerosen zugeordnet. Bei allen Hauptparametern wurden nur die als sinnvoll erachteten Korrelationen durchgeführt. Es sind deshalb nicht bei allen Hauptparametern drei Tabellen und alle Parameter vorhanden.

Die signifikanten Korrelationen sind dick unterlegt und Signifikanzen, die aufgrund einer unzureichenden Anzahl der Fälle fraglich sind (, erwartete Häufigkeiten in mehr als 20% der Merkmalskombinationen beim Chi-Quadrat-Test <5), sind mit einem „*“ gekennzeichnet.

3.2.1 Korrelationen mit dem Geschlecht

Die Tabelle mit den Basalzellkarzinom-spezifischen Parametern (Tabelle 8) zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Durchschnittsaltern der beiden Geschlechter bei der ersten Diagnose bestand. Männer waren im Durchschnitt bei der ersten Diagnose 2,3 Jahre jünger als Frauen.

Bei der Verteilung der Geschlechter auf die Lokalisationen der Basalzellkarzinome ergaben sich gemäß dem durchgeführten Chi-Quadrat-Test signifikante Unterschiede. Der zusätzlich mit Hilfe des Fisher-Tests durchgeführte Vergleich der Verteilung der einzelnen Lokalisationen auf die Geschlechter mit der Verteilung des jeweiligen Rests zeigte bei der Lokalisation Ohr ein signifikantes Ergebnis: Der Männeranteil war bei den Basalzellkarzinomen am Ohr signifikant höher als bei der Gesamtheit der übrigen Lokalisationen. Ein Trend war bei der Verteilung der Geschlechter auf die Lokalisationen Nase und Auge erkennbar. Der Frauenanteil war beim Auge und an der Nase höher als beim jeweiligen Rest der Lokalisationen.

Bei der Verteilung der Geschlechter auf die histologischen Typen ließen sich ebenfalls signifikante Inhomogenitäten feststellen. Der Männeranteil war bei den nodulär, ulzerierten Basalzellkarzinomen signifikant höher als bei der Gesamtheit der übrigen histologischen Typen. Bei der Verteilung der Befunde in der unterliegenden Haut der Basalzellkarzinome und bei deren durchschnittlichem Durchmesser musste man von einer Homogenität zwischen den Geschlechtern ausgehen.

Tabelle 8: Verteilung der Geschlechter auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.

	Männlich	Weiblich	Signifikanzniveau
Ø Alter bei Erstdiagnose in Jahren (n=222)	71,29	73,59	0,263
Häufigste Lokalisationen (n=330)	205	125	* 0,007
Nase (n=344)	46	40	0,072
Schläfe (n=344)	31	19	1,000
Auge (n=344)	25	25	0,060
Ohr (n=344)	39	10	0,007
Stirn (n=344)	31	13	0,248
Wange (n=344)	25	8	0,130
Lippe	3	6	
Zervikal	5	4	
Häufigste Histologien (n=293)	187	106	0,019
Nodulär (n=328)	98	54	0,819
Superfiziell (n=328)	30	20	0,632
Sklerodermiform (n=328)	15	9	1,000
Nodulär, superfiziell (n=328)	14	14	0,149
Nodulär, sklerodermiform (n=328)	6	7	0,239
Nodulär, ulzeriert (n=328)	24	2	0,001
Unterliegende Hautschäden Gesamt (n=340)	122	65	0,311
Elastose (n=319)	108	58	0,355
Aktinische Keratose	6	3	
Durchmesser in cm (n=235)	0,87 (n=147)	0,83 (n=88)	0,753

In Tabelle 9 ist die Verteilung der Geschlechter auf die operationsspezifischen Parameter dargestellt. Die Anzahl der Operationen, die Anzahl der Nachresektionen und die Verteilung der Probiopsien wiesen bei der Verteilung auf die Geschlechter keine signifikanten Unterschiede auf.

Inhomogenitäten bei der Verteilung der Geschlechter waren bei der primären Deckung verglichen mit dem Rest der Deckungen zu sehen. Bei den primären Deckungen war der Männeranteil signifikant höher als bei den beiden übrigen Deckungen insgesamt. Bei den sekundären

Deckungen war dem gegenüber der Frauenanteil höher als bei den beiden übrigen Deckungen. Der Fisher-Test zeigte hier kein signifikantes Ergebnis.

Die Anzahl der ambulanten und stationären Aufenthalte, der Durchschnitt der Tage der stationären Aufenthalte und die Narkoseart der Operationen unterschieden sich bei den Geschlechtern ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 9: Verteilung der Geschlechter auf die Operationsparameter.

	Männlich	Weiblich	Signifikanzniveau
Ø Anzahl der Operationen (n=329)	2,30 (n=201)	2,46 (n=128)	0,213
Ø Anzahl der Nachresektionen (n=336)	0,54 (n=208)	0,56 (n=128)	0,824
Probebiopsie Ja (n=152)	94	58	
Probebiopsie Nein (n=182)	112	70	1,000
Art der Deckung Gesamt (n=306)	184	122	0,119
Primäre Deckung (n=306)	111	59	0,046
Sekundäre Deckung (n=306)	66	57	0,074
Freie Granulation (n=306)	7	6	0,774
Aufenthalt ambulant (n=247)	143	104	
Aufenthalt stationär (n=318)	175	143	0,550
Ø Tage stationärer Aufenthalt (n=317)	4,15 (n=175)	3,94 (n=142)	0,374
OPs in LA/LA-Analgosedierung (n=485)	291	194	
OPs ITN (n=152)	94	58	0,705

Die Aufteilung der Geschlechter auf die weiteren diagnostizierten malignen Tumore und Präkanzerosen beziehungsweise Hautläsionen wie einer Elastose ist in Tabelle 10 dargestellt. Im Kollektiv wurde signifikant häufiger bei Männern ein weiterer maligner Tumor diagnostiziert als bei Frauen. Bei der Verteilung der Entitäten musste man von einer Gleichverteilung auf die Geschlechter ausgehen.

Bei der Verteilung der Geschlechter auf das Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein von weiteren Präkanzerosen bestand ein Trend. Bei den Männern war der Anteil, bei dem weitere Präkanzerosen herausoperiert wurden, größer als bei den Frauen.

Die Verteilung der Entitäten der weiteren Präkanzerosen wies signifikante Inhomogenitäten auf. Ein Trend war hier bei der Verteilung der aktinischen Keratose zu erkennen. Bei Männern wurde bei den weiteren Präkanzerosen in 52,17% der Fälle eine aktinische Keratose histologisch diagnostiziert und bei Frauen in 37,5% der Fälle. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Dafür wurden bei Frauen andere Läsionen, wie ein Lentigo simplex (fünf Fälle) und Lentigo maligna (ein Fall) diagnostiziert, die bei Männern nicht vorkamen.

Tabelle 10: Verteilung der Geschlechter auf die weiteren malignen Tumore und die weiteren Präkanzerosen.

	Männlich	Weiblich	Signifikanzniveau
Weiterer maligner Tumor nicht vorhanden (n=171)	89	82	
Weiterer maligner Tumor vorhanden (n=51)	39	12	0,002
Entitäten weiterer maligner Tumore Gesamt (n=78)	62	16	* 0,498
Plattenepithelkarzinome (n=45)	38	7	0,260
Melanome	5	1	
Basalzellkarzinome	8	3	
Ø zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose in Jahren (n=72)	-0,83 (n=58)	-1,43 (n=14)	0,785
Weitere Präkanzerosen nicht vorhanden (n=136)	72	64	
Weitere Präkanzerosen vorhanden (n=86)	56	30	0,094
Entitäten weiterer Präkanzerosen Gesamt (n=171)	115	56	* 0,022
Aktinische Elastose (n=171)	41	19	0,866
Aktinische Keratose (n=171)	60	21	0,076

3.2.2 Korrelationen mit dem Alter bei Erstdiagnose

Die Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von den Basalzellkarzinom-spezifischen Parametern sind Tabelle 11 zu entnehmen. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose wies gemäß einer durchgeführten ANOVA signifikante Unterschiede zwischen den Lokalisationen auf. Vergleich man die häufigsten Lokalisationen mit Hilfe eines t-Tests einzeln mit dem jeweiligen Rest, so ergaben sich bezogen auf das Durchschnittsalter mehrere signifikante Unterschiede:

- Patienten, bei denen ein Basalzellkarzinom an der Nase diagnostiziert wurde, waren bei der Erstdiagnose im Durchschnitt 5,12 Jahre jünger als Patienten, bei denen ein Basalzellkarzinom an anderen Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert wurde.
- Patienten, bei denen ein Basalzellkarzinom an der Lippe diagnostiziert wurde, waren im Schnitt 8,99 Jahre älter als der Restbestand.
- Patienten mit zervikalem Basalzellkarzinom waren im Schnitt 7,39 Jahre älter als der Restbestand.

Bezogen auf den histologischen Typ und auf die Befunde in der unterliegenden Haut zeigte das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose keine signifikanten Unterschiede.

Die Hypothese, dass der Durchmesser der Basalzellkarzinome nicht mit dem Alter bei Erstdiagnose korreliert, musste aufgrund der in der letzten Zeile von Tabelle 11 aufgezeigten Signi-

fikanz abgelehnt werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,230 war allerdings relativ klein, sodass nur eine schwache Korrelation besteht. Eine Beschreibung mit Hilfe einer gängigen Funktion, wie einer linearen, quadratischen, kubischen oder logarithmischen Funktion, war nicht sinnvoll.

Tabelle 11: Durchschnitt des Alters bei Erstdiagnose in Bezug auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.

	Ø Alter bei Erstdiagnose	Ø Alter bei Erstdiagnose des Rests	Altersdifferenz	Signifikanzniveau
Häufigste Lokalisationen (n=330)				0,000
Nase (n=344)	70,29	75,41	-5,12	0,001
Schläfe (n=344)	75,60	73,88	1,72	0,291
Auge (n=344)	73,34	74,27	-0,93	0,568
Ohr (n=344)	74,88	74,01	0,87	0,597
Stirn (n=344)	75,68	73,88	1,80	0,247
Wange (n=344)	74,42	74,10	0,32	0,869
Lippe (n=344)	82,89	73,90	8,99	0,012
Zervikal (n=344)	81,33	73,94	7,39	0,001
Häufigste Histologien (n=293)				0,833
Nodulär (n=328)	73,32	74,68	-1,36	0,254
Superfiziell (n=328)	74,44	73,97	0,47	0,779
Sklerodermiform (n=328)	73,79	74,07	-0,28	0,905
Nodulär, superfiziell (n=328)	76,25	73,84	2,41	0,258
Nodulär, sklerodermiform (n=328)	75,23	74,00	1,23	0,686
Nodulär, ulzeriert (n=328)	74,54	74,00	0,54	0,808
Unterliegende Hautschäden Gesamt (n=340)	74,70 (n=187)	73,43 (n=153)	1,27	0,275
Elastose (n=319)	74,28 (n=166)	73,43 (n=153)	0,85	0,483
Aktinische Keratose (n=162)	78,11 (n=9)	73,43 (n=153)	4,68	0,222
Durchmesser in cm (n=235)				0,001

In Tabelle 12 ist das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von den Operationsparametern dargestellt. Das Alter bei Erstdiagnose war unabhängig von der Anzahl der Operationen und der Anzahl der Nachresektionen. Patienten, bei denen Probiopsien durchgeführt wurden, waren im Schnitt 2,94 Jahre jünger als Patienten, bei denen keine Probiopsien durchgeführt wurden. Das Ergebnis war signifikant. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose unterschied sich bezogen auf die Art der Deckung nicht signifikant. Man musste von einer Gleichverteilung ausgehen. Die Patienten, bei denen die Läsion der freien Granulation überlassen wurde, waren im Schnitt 5,33 Jahre älter als der Rest, bei dem das Durchschnittsalter bei 73,82 Jahren lag. Das Ergebnis war aufgrund der geringen Fallzahl der freien Granulation von 13 nicht signifikant. Die Patienten, bei denen ambulante Operationen durchgeführt wurden, waren bei der Erstdiagnose durchschnittlich 2,84 Jahre jünger als die Patienten, die einen stationären Aufenthalt hatten. Das Ergebnis war signifikant. Bezogen auf die Tage des

stationären Aufenthalts und die Narkoseart wies das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 12: Durchschnitt des Alters bei Erstdiagnose in Bezug auf die Operationsparameter.

	Ø Alter bei Erstdiagnose	Altersdifferenz	Signifikanzniveau
Anzahl der Operationen (n=329)			0,253
Anzahl der Nachresektionen (n=336)			0,779
Probebiopsie Ja (n=152)	72,57		
Probebiopsie Nein (n=182)	75,51	-2,94	0,011
Art der Deckung Gesamt (n=306)			0,146
Primäre Deckung (n=306)	73,37		0,217
Sekundäre Deckung (n=306)	74,43		0,601
Freie Granulation (n=306)	79,15		0,076
Aufenthalt ambulant (n=247)	72,38		
Aufenthalt stationär (n=318)	75,22	-2,84	0,001
2-4 Tage stationärer Aufenthalt (n=223)	74,67		
5-13 Tage stationärer Aufenthalt (n=94)	76,64	-1,97	0,093
OPs in LA/LA-Analgosedierung (n=485)	73,99		
OPs ITN (n=152)	72,59	1,04	0,205

In Tabelle 13 ist das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Vorhandensein von weiteren malignen Tumoren und weiteren Präkanzerosen dargestellt. Patienten, bei denen ein weiterer maligner Tumor diagnostiziert wurde, waren im Durchschnitt 5,78 Jahre älter als Patienten, bei denen außer einem singulären oder multiplen Basalzellkarzinomen keine Diagnose eines weiteren malignen Tumors gestellt wurde. Das Ergebnis war gemäß dem durchgeführten t-Test signifikant. Patienten, bei denen weitere Präkanzerosen durch operative Entnahme festgestellt wurden, unterschieden sich bezogen auf das Durchschnittsalter von den Patienten, bei denen keine weiteren Präkanzerosen diagnostiziert wurden. Die durchschnittliche Altersdifferenz von 1,70 Jahren war nicht signifikant.

Tabelle 13: Durchschnitt des Alters bei Erstdiagnose in Bezug auf die weiteren malignen Tumore und die weiteren Präkanzerosen.

	Ø Alter Patienten mit weiteren Läsionen	Ø Alter Patienten Rest	Altersdifferenz	Signifikanzniveau
Vorhandensein weiterer maligner Tumore (n=222)	77,04	71,26	5,78	0,001
Vorhandensein weiterer Präkanzerosen (n=222)	73,63	71,93	1,70	0,241

3.2.3 Korrelationen mit dem Durchmesser

Die durchschnittlichen Größen der Basalzellkarzinome in Abhängigkeit von den Basalzellkarzinom-spezifischen Parametern sind in Tabelle 14 dargestellt. Danach unterschieden sich die Durchschnitte der Durchmesser bei Exzision bei den acht häufigsten Lokalisationen insgesamt nicht signifikant.

Verglich man die Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome, die auf der Nase diagnostiziert wurden, mit der Durchschnittsgröße der restlichen Basalzellkarzinome, so ergab sich eine signifikante Differenz. Die Basalzellkarzinome auf der Nase waren im Schnitt 0,3cm kleiner als die der anderen Lokalisationen. Ein Trend ließ sich bei der Lokalisation Ohr erkennen. Dort waren die Basalzellkarzinome mit im Schnitt 1,18cm um 0,38cm größer als die Basalzellkarzinome der restlichen Lokalisationen.

Des Weiteren waren die Durchschnittsgrößen bei den sechs häufigsten histologischen Typen insgesamt signifikant unterschiedlich. Die nodulären Basalzellkarzinome im Kollektiv waren signifikant kleiner als die restlichen Basalzellkarzinome. Die Differenz betrug hier 0,39cm. Die nodulär, ulzerierten Basalzellkarzinome waren im Durchschnitt 0,67cm größer als die Basalzellkarzinome der restlichen histologischen Typen. Das Signifikanzniveau lag bei 5,9%, also knapp oberhalb der gesetzten Grenze von 5%.

Die Durchschnittsgrößen unterschieden sich abhängig vom Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Befunden am Boden des Basalzellkarzinoms nicht signifikant. Die Differenz lag bei 0,02cm.

Tabelle 14: Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.

	Ø Durchmesser (in cm)	Ø Durchmesser des Rests (in cm)	Differenz (in cm)	Signifikanzniveau
Häufigste Lokalisationen (n=226)				0,062
Nase (n=235)	0,63	0,93	-0,30	0,001
Schläfe (n=235)	0,76	0,87	-0,11	0,502
Auge (n=235)	0,74	0,87	-0,13	0,418
Ohr (n=235)	1,18	0,80	0,38	0,096
Stirn (n=235)	0,77	0,87	-0,10	0,572
Wange (n=235)	0,90	0,85	0,05	0,790
Lippe (n=235)	1,30	0,84	0,46	0,179
Zervikal	-	-	-	-
Häufigste Histologien (n=206)				0,025
Nodulär (n=230)	0,65	1,04	-0,39	0,001
Superfiziell (n=230)	0,84	0,85	-0,01	0,959
Sklerodermiform (n=230)	1,23	0,82	0,41	0,252
Nodulär, superfiziell (n=230)	0,85	0,85	0,00	0,999
Nodulär, sklerodermiform (n=230)	0,69	0,86	-0,17	0,555
Nodulär, ulzeriert (n=230)	1,45	0,78	0,67	0,059
Unterliegende Hautschäden Gesamt (n=234)	0,86 (n=129)	0,84 (n=105)	0,02	0,823
Elastose (n=220)	0,84 (n=115)	0,81 (n=105)	0,03	0,849
Aktinische Keratose (n=109)	1,45 (n=4)	0,84 (n=105)	0,61	0,642

Die Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome in Abhängigkeit von den Operationsparametern ist in Tabelle 15 und den nachfolgenden Abbildungen 13, 14 und 15 dargestellt.

Die Durchschnittsgröße blieb ab einer Anzahl von drei Operationen nahezu konstant und stieg mit der Anzahl der Operationen bis zu der Anzahl von drei Operationen an (Abb. 13).

Die Durchschnittsgröße war bei einer Nachresektion deutlich höher als in den Fällen, in denen keine Nachresektion erfolgte. In der Gruppe mit zwei oder mehr Nachresektionen fiel die Durchschnittsgröße wieder um circa die Hälfte des vorherigen Anstiegs ab (Abb. 14).

Bezogen auf die Art der Deckung (einschließlich der freien Granulation) unterschieden sich die Durchschnittsgrößen der Basalzellkarzinome signifikant voneinander. Die Basalzellkarzinome, deren Läsionen primär gedeckt wurden, waren signifikant kleiner als die Basalzellkarzinome, deren Läsionen erst sekundär gedeckt werden konnten. Die Differenz betrug 0,33cm (Abb. 15 und Tabelle 15).

Gemäß einem hierzu durchgeführten t-Test ergab sich zwischen den ambulanten und stationären Behandlungen ein signifikanter Unterschied der Durchschnittsgrößen der Basalzellkarzinome. Basalzellkarzinome, die ambulant behandelt wurden, waren im Schnitt 0,24 cm kleiner als solche, bei denen die Patienten stationär aufgenommen wurden. Der Durchmesser der Basalzellkarzinome wirkte sich hierbei nicht signifikant auf die Dauer des stationären Aufenthalts aus.

Die Basalzellkarzinome sind bei Patienten, bei denen sie unter Lokalanästhesie oder Lokalanästhesie mit Analgosedierung entfernt wurden, im Durchschnitt signifikant kleiner als bei Patienten, bei denen sie unter Vollnarkose herausoperiert wurden.

Tabelle 15: Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Operationsparameter.

	Ø Durchmesser (in cm)	Differenz (in cm)	Signifikanzniveau
Anzahl der Operationen (n=227)			0,002
Anzahl der Nachresektionen (n=230)			0,002
Probebiopsie Ja (n=93)	0,94		
Probebiopsie Nein (n=136)	0,77	0,17	0,119
Art der Deckung Gesamt (n=210)			0,007
Primäre Deckung (n=127)	0,78		
Sekundäre Deckung (n=76)	1,11	-0,33	0,022
Aufenthalt ambulant (n=170)	0,70		
Aufenthalt stationär (n=188)	0,94	-0,24	0,001
2-4 Tage stationärer Aufenthalt (n=129)	0,88		
5-13 Tage stationärer Aufenthalt (n=58)	1,07	-0,19	0,165
OPs LA/LA-Analgesedierung (n=309)	0,79		
Ops ITN (n=104)	1,41	-0,62	0,000

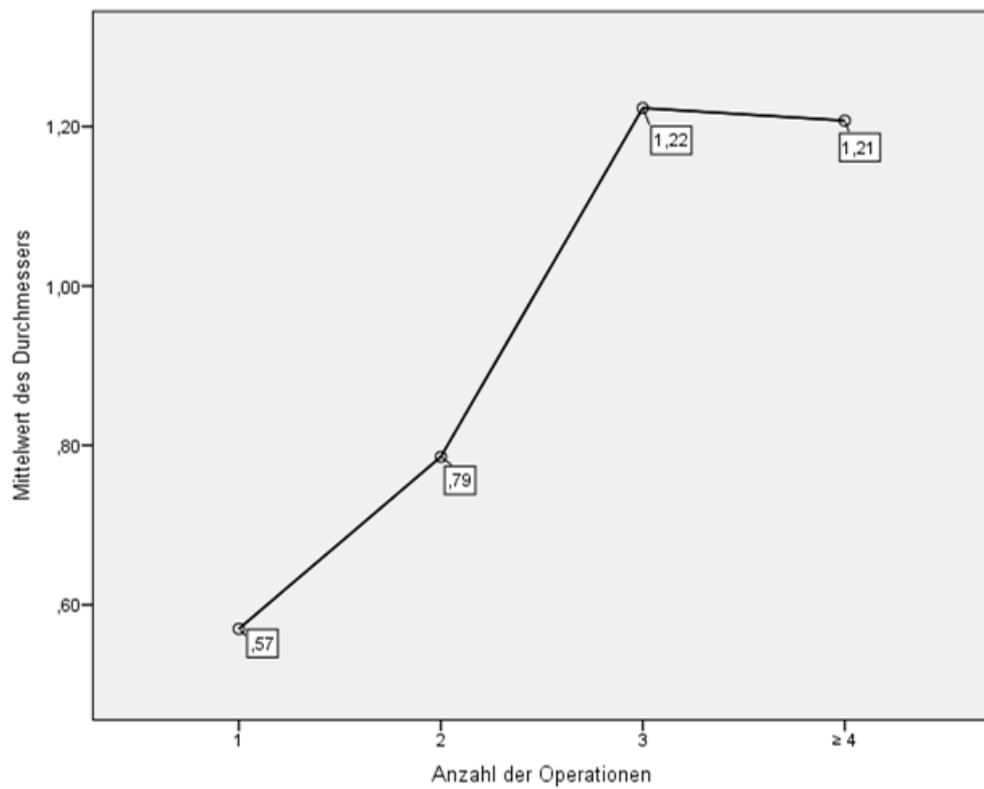


Abb. 13: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Anzahl der Operationen.

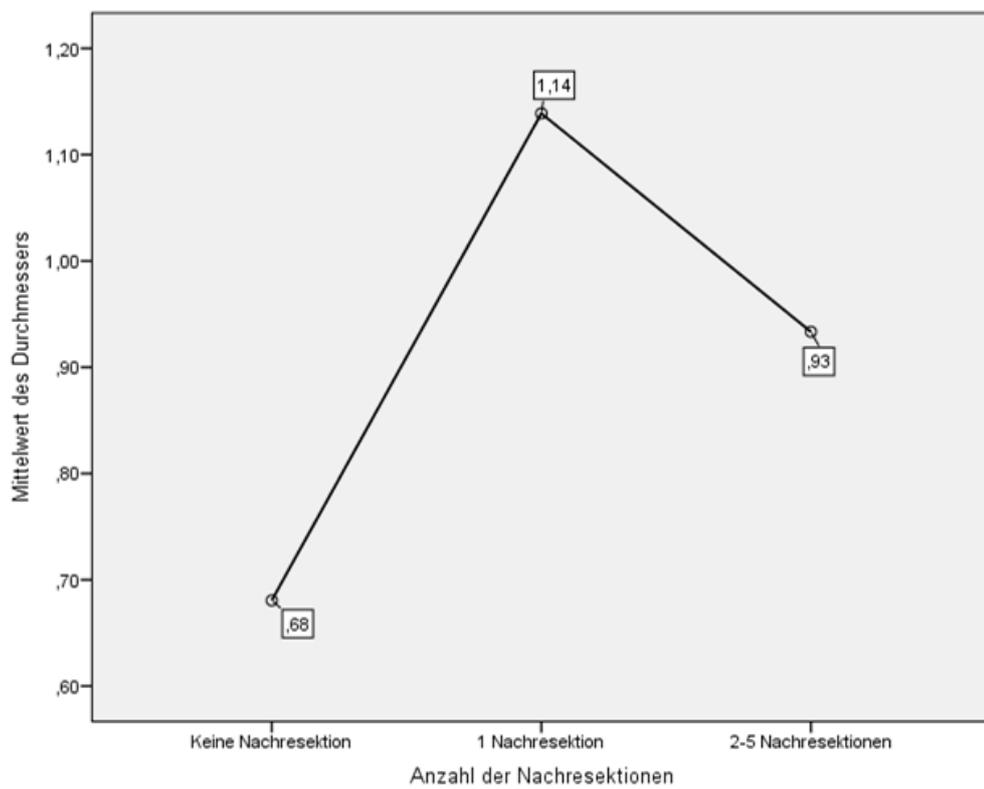


Abb. 14: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Anzahl der Nachresektionen.

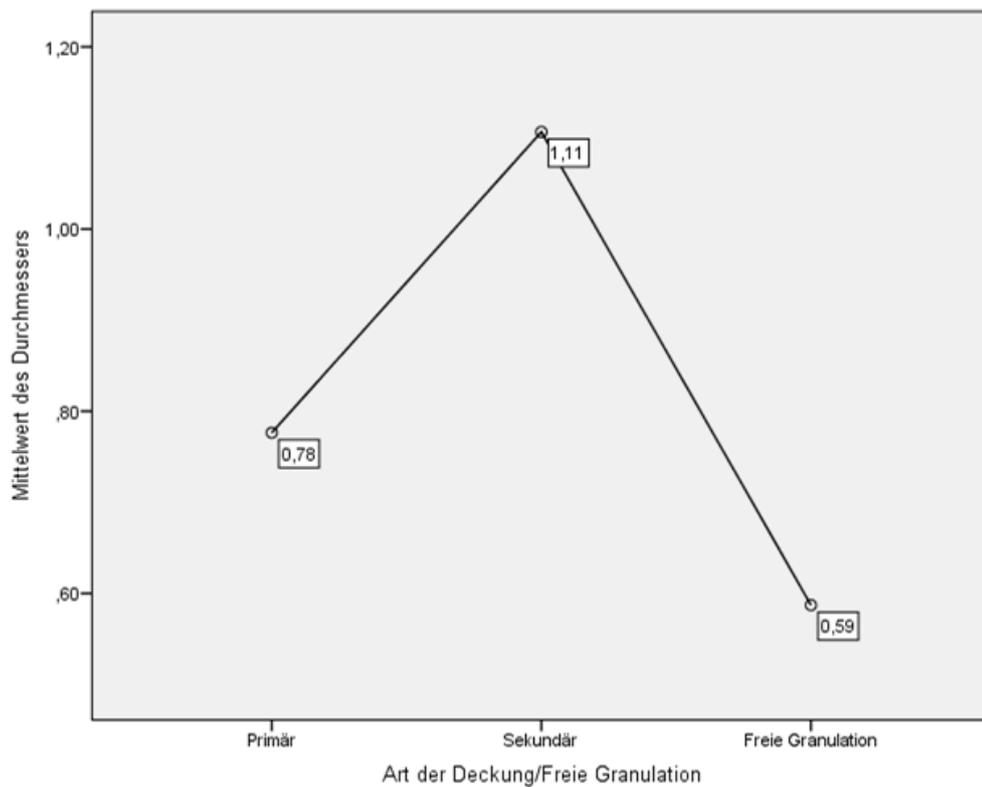


Abb. 15: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Art der Deckung.

3.2.4 Korrelationen mit den acht am häufigsten vorkommenden Lokalisationen

In Tabelle 16 ist die Verteilung der häufigsten Lokalisationen, in denen die Basalzellkarzinome diagnostiziert wurden, auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter dargestellt. Die Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen auf die sechs häufigsten histologischen Typen und das Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein von Schäden in der unterliegenden Haut, zeigte keine signifikanten Differenzen. Betrachtete man die Lokalisationen einzeln und verglich sie mit dem jeweiligen Rest der Lokalisationen, zeigte sich für die zervikalen Basalzellkarzinome eine signifikant andere Verteilung auf die histologischen Typen als für die Gesamtheit der restlichen Lokalisationen. Dieses Ergebnis ist allerdings mit Vorsicht zu betrachten, da die Anzahl der zervikalen Basalzellkarzinome von sieben gering ist. Verdichtete man die Betrachtung weiter, indem man jeweils neben einer festen Lokalisation einen histologischen Typen fixierte und mit den restlichen Typen verglich, ergaben sich die in Tabelle 16 in Klammern gesetzten Signifikanzen. Es zeigte sich hierbei, dass auf der Stirn und zervikal signifikant häufiger superfizielle Basalzellkarzinome auftraten als in den übrigen Lokalisationen.

Tabelle 16: Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.

	Häufigste Lokalisationen	Nase	Schläfe	Auge	Ohr	Stirn	Wange	Lippe	Zervikal
Häufigste Histologien (n=293)	281 (0,510)	67 (0,519)	44 (0,826)	40 (0,464)	44 (0,847)	43 (0,214)	31 (0,888)	5 (0,626)	7 (0,024)
Nodulär (n=328)	145	36 (0,898)	21 (0,755)	24 (0,640)	22 (1,000)	23 (0,420)	14 (0,853)	4 (1,000)	1 (0,073)
Superfiziell (n=328)	49	7 (0,075)	10 (0,276)	3 (0,080)	6 (0,826)	12 (0,024)	7 (0,299)	0 (0,613)	4 (0,021)
Sklerodermiform (n=328)	22	6 (1,000)	4 (0,764)	5 (0,369)	3 (1,000)	1 (0,223)	3 (0,717)	0 (1,000)	0 (1,000)
Nodulär, superfiziell (n=328)	27	7 (1,000)	5 (0,580)	4 (1,000)	5 (0,573)	2 (0,398)	2 (1,000)	0 (1,000)	2 (0,143)
Nodulär, sklerodermiform (n=328)	13	5 (0,317)	1 (0,701)	1 (0,701)	2 (1,000)	2 (0,689)	2 (0,368)	0 (1,000)	0 (1,000)
Nodulär, ulzeriert (n=328)	25	6 (1,000)	3 (0,780)	3 (0,780)	6 (0,237)	3 (1,000)	3 (0,729)	1 (0,487)	0 (1,000)
Unterliegende Hautschäden Gesamt (n=340)	326 (0,954)	47 (0,703)	28 (1,000)	24 (0,286)	28 (0,759)	24 (1,000)	20 (0,582)	5 (1,000)	4 (0,736)

Bei der Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf die Operationsparameter (Tabelle 17) ließen sich ebenfalls signifikante Inhomogenitäten feststellen. An der Nase war die durchschnittliche Anzahl der Operationen mit 2,68 signifikant höher als beim Rest der Lokalisationen und bei der Wange mit 2,03 Operationen signifikant geringer. Die durchschnittliche Anzahl der Nachresektionen war bei Basalzellkarzinomen am Auge höher als beim Rest und bei zervikalen Basalzellkarzinomen geringer. Dort fanden häufig keine Nachresektionen statt. Die Signifikanz bei den zervikalen Basalzellkarzinomen ist mit Vorsicht zu betrachten, da deren Anzahl gering ist.

Bei der Art der Deckung waren ebenfalls signifikante Inhomogenitäten zwischen den Lokalisationen zu erkennen. Bei Vergleich der einzelnen Lokalisationen mit dem jeweiligen Rest der Lokalisationen, konnte man feststellen, dass an der Nase mit 63,64% signifikant mehr und an der Stirn mit 26,32% signifikant weniger sekundäre Deckungen vorgenommen wurden als beim jeweiligen Rest der Lokalisationen. Insgesamt betrug der Anteil der sekundären Deckungen 41,98%.

Die Verteilung der Lokalisationen auf die ambulanten und stationären Aufenthalte und die Narkosearten differierte ebenfalls signifikant. Bei Basalzellkarzinomen am Auge waren mit 67,03% signifikant häufiger stationäre Aufenthalte notwendig als beim Restbestand mit 54,22%. Bei Basalzellkarzinomen am Ohr waren mit 68,05% ebenfalls signifikant häufiger stationäre Aufenthalte notwendig als beim hier maßgeblichen Restbestand, wo der Anteil bei 54,56% lag. Bei Basalzellkarzinomen an der Wange wurden signifikant häufiger Operationen ambulant durchgeführt. Wenn ein stationärer Aufenthalt stattfand, war dieser im Durchschnitt

circa einen Tag länger als der Aufenthalt bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an anderen Lokalisationen. Dieses Ergebnis war signifikant.

Bei der Verteilung der Lokalisationen auf die Narkosearten, erkennt man bei den Lokalisationen Ohr und Stirn signifikante Unterschiede zum jeweiligen Restbestand. Bei Patienten mit Basalzellkarzinomen am Ohr wurden häufiger Operationen unter Vollnarkose durchgeführt als beim Rest, bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an der Stirn häufiger Operationen unter Lokalanästhesie (mit oder ohne Analgosedierung).

Tabelle 17: Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf die Operationsparameter.

	Häufigste Lokalisationen	Nase	Schläfe	Auge	Ohr	Stirn	Wange	Lippe	Zervikal
Ø Anzahl der Operationen (n=329)	2,37 (0,007)	2,68 (0,003)	2,18 (0,204)	2,65 (0,059)	2,33 (0,839)	2,16 (0,203)	2,03 (0,044)	2,00 (0,350)	1,78 (0,110)
Ø Anzahl der Nachresektionen (n=336)	0,55 (0,029)	0,58 (0,705)	0,38 (0,088)	0,83 (0,006)	0,52 (0,772)	0,61 (0,560)	0,48 (0,612)	0,33 (0,390)	0,11 (0,003)
Probebiopsie Ja (n=152)	146	43	21	21	23	17	12	3	3
Probebiopsie Nein (n=182)	175 (0,563)	38 (0,125)	29 (0,646)	27 (0,876)	26 (0,279)	27 (0,336)	19 (0,455)	6 (0,518)	6 (0,518)
Primäre Deckung (n=170)	164	28	26	26	27	28	18	5	6
Sekundäre Deckung (n=123)	118 (0,001)	49 (0,000)	16 (0,616)	19 (1,000)	13 (0,229)	10 (0,051)	6 (0,088)	2 (0,703)	3 (0,739)
Aufenthalt ambulant (n=247)	241	75	38	30	23	37	29	5	4
Aufenthalt stationär (n=318)	304 (0,008)	75 (0,084)	44 (0,631)	61 (0,028)	49 (0,031)	39 (0,385)	18 (0,013)	9 (0,597)	9 (0,407)
Ø Tage stationärer Aufenthalt (n=317)	4,04 (0,060)	4,12 (0,777)	3,50 (0,060)	3,67 (0,114)	4,29 (0,421)	4,05 (0,978)	5,39 (0,046)	4,56 (0,480)	3,89 (0,807)
OPs LA/LA-Analgosedierung (n=485)	468	129	70	82	55	71	42	8	11
OP s ITN (n=152)	145 (0,011)	37 (0,672)	16 (0,276)	27 (0,806)	32 (0,004)	12 (0,038)	14 (0,870)	6 (0,111)	1 (0,311)

In Tabelle 18 ist die Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf die Diagnose von weiteren malignen Tumoren und Präkanzerosen dargestellt. Es bestand ein Trend zur Inhomogenität zwischen der Verteilung der Lokalisationen bei Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein sowohl von weiteren malignen Tumoren als auch von Präkanzerosen. Die Unterschiede waren innerhalb der Gruppe „häufigste Lokalisationen“ nicht signifikant, jedoch zeigten sich beim Vergleich einzelner Lokalisationen mit dem Restbestand Signifikanzen.

Bei Patienten, bei denen mindestens ein Basalzellkarzinom an der Nase diagnostiziert wurde, wurde in 20,93% der Fälle noch mindestens ein weiterer maligner Tumor diagnostiziert. Bei der Gesamtheit der Lokalisationen waren es 31,4%. Bei Patienten mit mindestens einem zervikalen Basalzellkarzinom wurde in 66,67% der Fälle noch ein weiterer maligner Tumor di-

agnostiziert. Beschränkte man sich bei den weiteren malignen Tumoren auf die Plattenepithelkarzinome, zeigten sich die gleichen signifikanten Ergebnisse.

Bei Patienten mit der Diagnose eines Basalzellkarzinoms auf der Stirn wurden mit einem Anteil von 56,82% häufiger weitere Präkanzerosen entfernt als bei Patienten mit einem Basalzellkarzinom an den restlichen Lokalisationen, bei denen der Anteil 41,67% betrug. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Bei Patienten mit mindestens einem Basalzellkarzinom auf der Lippe, wurde in keinem dokumentierten Fall eine weitere Präkanzerose entfernt.

Tabelle 18: Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf das Vorhandensein von weiteren malignen Tumoren und weiteren Präkanzerosen.

	Häufigste Lokalisationen	Nase	Schläfe	Auge	Ohr	Stirn	Wange	Lippe	Zervikal
Weiterer maligner Tumor nicht vorhanden (n=236)	227	68	35	32	32	27	22	8	3
Weiterer maligner Tumor vorhanden (n=108)	103 (0,066)	18 (0,016)	15 (0,871)	18 (0,510)	17 (0,620)	17 (0,298)	11 (0,844)	1 (0,283)	6 (0,030)
Plattenepithelkarzinome (n=75)	75 (0,008)	10 (0,013)	9 (0,560)	11 (0,701)	14 (0,701)	13 (0,162)	11 (0,274)	1 (0,691)	6 (0,006)
Weitere Präkanzerosen nicht vorhanden (n=194)	186	48	25	33	27	19	19	9	6
Weitere Präkanzerosen vorhanden (n=150)	143 (0,067)	38 (0,901)	25 (0,356)	17 (0,165)	21 (0,877)	25 (0,073)	14 (1,000)	0 (0,006)	3 (0,737)

3.2.5 Korrelationen mit den sechs am häufigsten vorkommenden histologischen Typen

Bei der Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen ließen sich bei Vorhanden- oder Nicht-Vorhandensein von unter den Basalzellkarzinomen diagnostizierten Hautschädigungen keine signifikanten Unterschiede erkennen (Tabelle 19). Bei den sklerodermiformen Basalzellkarzinomen lagen mit einem Anteil von 75% häufiger unterliegende Hautschädigungen vor als bei den restlichen histologischen Typen, wo der Anteil 53,62% betrug. Das Ergebnis war mit einem Signifikanzniveau von 5,4% nicht signifikant. In 17 von 18 Fällen handelte es sich bei den unterliegenden Befunden im Zusammenhang mit den sklerodermiformen Basalzellkarzinomen um Elastosen. Vergleich man nur die Basalzellkarzinome mit dem unterliegenden Befund Elastose mit den Basalzellkarzinomen ohne unterliegenden Befund, war der Anteil mit Elastose bei den sklerodermiformen Basalzellkarzinomen signifikant höher als beim Rest des Bestandes. Das Signifikanzniveau lag hier bei 3,2%. Bei superfiziellen Basalzellkarzinomen bestand lediglich ein Trend. Bei diesem histologischen Typ war der Anteil der Basalzellkarzinome ohne unterliegenden Befund, insbesondere ohne aktinische Elastosen, geringer als beim Rest.

Tabelle 19: Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen der Basalzellkarzinome auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.

	Häufigste Histologien	Nodulär	Superfiziell	Sklerodermiform	Nodulär, superfiziell	Nodulär, sklerodermiform	Nodulär, ulzeriert
BCC ohne unterliegende Hautschädigung (n=147)	129	63	28	6	13	7	12
BCC mit unterliegender Hautschädigung (n=181)	164 (0,188)	89 (0,267)	22 (0,091)	18 (0,054)	15 (1,000)	6 (0,576)	14 (1,000)
Elastose (n=160)	144 (0,140)	78 (0,305)	18 (0,077)	17 (0,032)	13 (0,840)	6 (0,779)	12 (0,835)
Aktinische Keratose	9	3	4	1	1	0	0

Die Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen auf die Operationsparameter ist in Tabelle 20 dargestellt. Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die durchschnittliche Anzahl der Operationen und Nachresektionen für jede der sechs histologischen Typen.

Bei den nodulären Basalzellkarzinomen wurden verglichen mit den restlichen histologischen Typen signifikant weniger Operationen, Nachresektionen und sekundäre Deckungen durchgeführt. Bei superfiziellen Basalzellkarzinomen wurden ebenfalls weniger Operationen und signifikant weniger Nachresektionen durchgeführt als bei Basalzellkarzinomen mit anderem histologischen Typ.

Bei den sklerodermiformen Basalzellkarzinomen war es umgekehrt, wie bei den nodulären. Das kann man für die Operationen und Nachresektionen in den Abbildungen am jeweiligen *Peak* nach oben erkennen. Auch hier wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% erreicht.

Mit 69,57% war der Anteil der vorgenommenen Probebiopsien bei den sklerodermiformen Basalzellkarzinomen signifikant hoch. Der Anteil der vorgenommenen Probebiopsien betrug bei allen histologischen Typen insgesamt 45,19%.

Die Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen auf die ambulanten und stationären Aufenthalte wies keine signifikanten Unterschiede auf.

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts war bei den sechs häufigsten histologischen Typen jedoch signifikant verschieden. Patienten mit nodulär, ulzerierten Basalzellkarzinomen hatten im Durchschnitt einen signifikant längeren Aufenthalt als der Rest.

Bei Betrachtung der Narkosearten, erkennt man, dass die Patienten mit superfiziellen Basalzellkarzinomen mit einem Anteil von 87,18% und die Patienten mit nodulär, sklerodermiformen Basalzellkarzinomen mit einem Anteil von 95,24% signifikant häufiger unter Lokalanästhesie oder Lokalanästhesie mit Analgosedierung operiert wurden als der jeweilige Rest. Patienten mit nodulär, ulzerierten Basalzellkarzinomen wurden signifikant

häufiger unter Vollnarkose operiert. Der Anteil lag hier bei 42% im Gegensatz zum Rest, wo er bei 22,38% lag.

Tabelle 20: Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen der Basalzellkarzinome auf die Operationsparameter.

	Häufigste Histologien	Nodulär	Superfiziell	Sklerodermiform	Nodulär, superfiziell	Nodulär, sklerodermiform	Nodulär, ulzeriert
Ø Anzahl der Operationen (n=314)	2,31 (0,000)	2,12 (0,001)	2,10 (0,096)	3,43 (0,000)	2,48 (0,478)	2,55 (0,524)	2,48 (0,500)
Ø Anzahl der Nachresektionen (n=321)	0,52 (0,000)	0,43 (0,008)	0,36 (0,016)	1,17 (0,000)	0,63 (0,517)	0,42 (0,546)	0,77 (0,099)
Probebiopsie Ja (n=141)	127	66	17	16	10	7	11
Probebiopsie Nein (n=171)	159 (0,103)	82 (0,910)	33 (0,123)	7 (0,015)	17 (0,545)	6 (0,573)	14 (1,000)
Primäre Deckung (n=164)	148	88	24	7	13	3	13
Sekundäre Deckung (n=116)	100 (0,016)	39 (0,001)	18 (0,866)	13 (0,034)	13 (0,405)	6 (0,169)	11 (0,670)
Aufenthalt ambulant (n=245)	214	104	35	26	24	11	14
Aufenthalt stationär (n=314)	252 (0,979)	126 (0,604)	40 (0,618)	32 (0,890)	28 (0,770)	9 (0,361)	17 (1,000)
Ø Tage stationärer Aufenthalt (n=313)	4,08 (0,003)	4,09 (0,854)	3,70 (0,254)	3,41 (0,068)	3,96 (0,803)	5,11 (0,135)	5,88 (0,000)
OPs LA/LA-Analgesedierung (n=480)	406	193	68	56	40	20	29
OPs ITN (n=151)	124 (0,000)	68 (0,299)	10 (0,015)	10 (0,093)	14 (0,739)	1 (0,036)	21 (0,003)

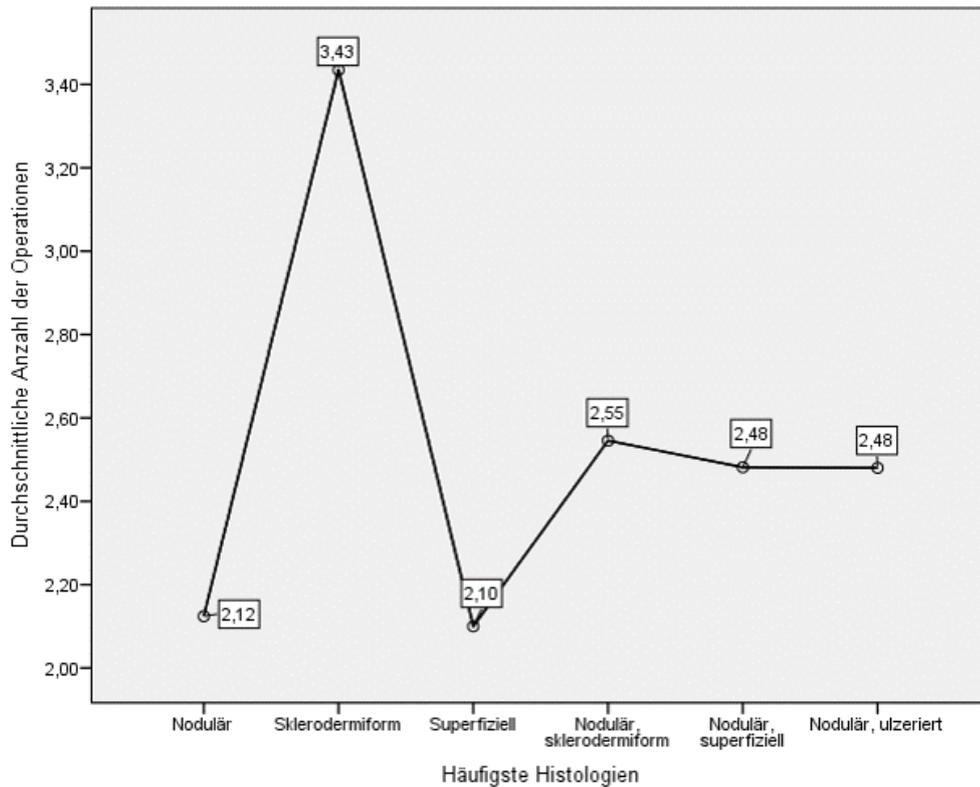


Abb. 16: Anzahl der Operationen bei den sechs häufigsten histologischen Typen.

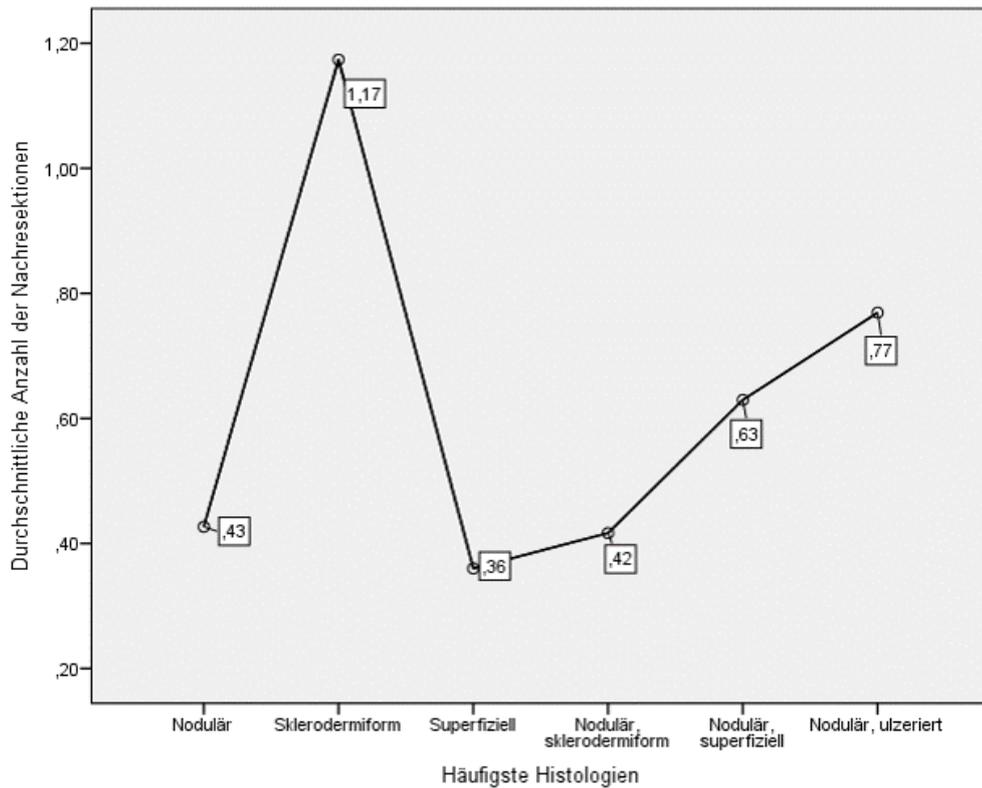


Abb. 17: Anzahl der Nachresektionen bei den sechs häufigsten histologischen Typen.

In Bezug auf die Verteilung der häufigsten histologischen Typen bei Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein von weiteren malignen Tumoren und weiteren Präkanzerosen musste man jeweils insgesamt von einer Homogenität ausgehen (Tabelle 21). Betrachtete man die histologischen Typen einzeln und verglich sie mit dem jeweiligen Rest, so konnte man bei den weiteren malignen Tumoren ebenfalls keine signifikanten Ungleichverteilungen erkennen.

Die Verteilung der weiteren Präkanzerosen auf die superfiziellen Basalzellkarzinome war signifikant verschieden von der Verteilung auf die Basalzellkarzinome der restlichen histologischen Typen. Bei Patienten mit superfiziellen Basalzellkarzinomen wurden signifikant häufiger weitere Präkanzerosen entfernt als bei den restlichen histologischen Typen. Die relative Häufigkeit betrug 62% und bei den Basalzellkarzinomen aller Typen insgesamt 43,29%.

Tabelle 21: Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen der Basalzellkarzinome auf das Vorhandensein von weiteren malignen Tumoren und weiteren Präkanzerosen.

	Häufigste Histologien	Nodulär	Superfiziell	Sklerodermiform	Nodulär, superfiziell	Nodulär, sklerodermiform	Nodulär, ulzeriert
Weiterer maligner Tumor nicht vorhanden (n=221)	196	101	36	13	20	10	16
Weiterer maligner Tumor vorhanden (n=107)	97 (0,617)	51 (0,813)	14 (0,514)	11 (0,176)	8 (0,833)	3 (0,558)	10 (0,518)
Plattenepithelkarzinome (n=71)	66 (0,730)	34 (0,785)	11 (1,000)	8 (0,183)	5 (0,808)	2 (0,737)	6 (0,796)
Weitere Präkanzerosen nicht vorhanden (n=186)	165	90	19	15	16	7	16
Weitere Präkanzerosen vorhanden (n=142)	128 (0,159)	62 (0,435)	31 (0,008)	9 (0,670)	12 (1,000)	6 (1,000)	10 (0,683)

3.2.6 Korrelationen mit dem Befund am Boden des Basalzellkarzinoms

In Tabelle 22 ist die Verteilung des Vorhandenseins und Nicht-Vorhandenseins von unter dem Basalzellkarzinom gelegenen histologischen Befunden auf die Operationsparameter dargestellt. Die Basalzellkarzinome mit Elastose und aktinischer Keratose wurden zusätzlich gesondert mit den Basalzellkarzinomen ohne unterliegende Hautschädigung verglichen.

Das Vorhandensein von unterliegenden Hautschäden wirkte sich nicht signifikant auf die durchschnittliche Anzahl der Operationen und Nachresektionen, das Vornehmen von Probebiopsien und die Art der Deckung aus. Auf die Entscheidung, ob die Behandlung ambulant oder stationär stattfand und die Anzahl der Tage des stationären Aufenthalts, hatte das Vorhandensein von unterliegenden Hautschäden ebenfalls keinen signifikanten Einfluss.

Bei Basalzellkarzinomen mit unterliegender Hautschädigung, vor allem bei Elastose wurden signifikant häufiger Operationen unter Vollnarkose durchgeführt als bei Basalzellkarzinomen ohne diesen Befund. Der Anteil betrug bei den Basalzellkarzinomen mit unterliegender Hautschädigung 30,14% und bei den Basalzellkarzinomen ohne 16,44%. Bei Patienten mit aktinischer Elastose lag der Anteil bei 30,55%.

Tabelle 22: Verteilung der unterliegenden Befunde der Basalzellkarzinome auf die Operationsparameter.

	Unterliegende Hautschädigung Nein	Unterliegende Hautschädigung Ja	Signifikanzniveau	Elastose	Aktinische Keratose
Ø Anzahl der Operationen (n=326)	2,41	2,31	0,467	2,33 (0,526)	2,43 (0,963)
Ø Anzahl der Nachresektionen (n=333)	0,51	0,58	0,451	0,51 (0,351)	0,44 (0,791)
Probebiopsie Ja (n=149)	71	78	0,317	67	5
Probebiopsie Nein (n=182)	76	106		98 (0,209)	3
Primäre Deckung (n=170)	69	101	0,120	90	4
Sekundäre Deckung (n=121)	61	60		55 (0,143)	2
Aufenthalt ambulant (n=247)	117	130	0,865	118	6
Aufenthalt stationär (n=318)	148	170		155 (0,862)	6
Ø Tage stationärer Aufenthalt (n=317)	3,84	4,25	0,086	4,28 (0,076)	3,67 (0,809)
OPs LA/LA-Analgesedierung (n=485)	244	241	0,000	216	11
OPs ITN (n=152)	48	104		95 (0,000)	4

Das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von weiteren malignen Tumoren wurde nicht signifikant davon beeinflusst, ob die Patienten Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich mit oder ohne unterliegende Hautschädigung hatten (Tabelle 23). In den Fällen, in denen bei den Patienten eine weitere Präkanzerose oder aktinische Elastose herausoperiert wurde, war signifikant häufiger eine unterliegende Hautschädigung histologisch erkennbar als sonst. Der Anteil lag bei 65,54%, bei Fehlen einer weiteren Präkanzerose oder aktinischen Elastose lag er bei 46,88% der Fälle.

Tabelle 23: Verteilung der unterliegenden histologischen Befunde auf die weiteren malignen Tumore und die weiteren Präkanzerosen.

	Unterliegende Hautschädigung Nein	Unterliegende Hautschädigung Ja	Signifikanzniveau
Weiterer maligner Tumor nicht vorhanden (n=233)	110	123	
Weiterer maligner Tumor vorhanden (n=107)	43	64	0,242
Plattenepithelkarzinome (n=71)	30	41	0,498
Weitere Präkanzerosen nicht vorhanden (n=192)	102	90	
Weitere Präkanzerosen vorhanden (n=148)	51	97	0,001

3.2.7 Korrelation mit dem Vorhandensein von multiplen Basalzellkarzinomen

Die Verteilung der Patienten und Fälle mit einem singulären Basalzellkarzinom und der Patienten und Fälle mit multiplen Basalzellkarzinomen auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter ist in Tabelle 24 dargestellt. Bei der Verteilung der Geschlechter auf die Patienten mit einem singulären oder mit multiplen Basalzellkarzinomen, muss man gemäß dem Fisher-Test von einer homogenen Aufteilung ausgehen, obwohl der Männeranteil bei den Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen mit 65% signifikant ($p=0,023$) von einer Gleichverteilung der Geschlechter abwich, während der Anteil von 55% bei den Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom eher auf eine Gleichverteilung hindeutete.

Beim Alter bei Erstdiagnose war ein Trend zu erkennen. Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen waren im Durchschnitt bei der Diagnose des ersten Basalzellkarzinoms 2,99 Jahre älter als Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom.

Die Verteilung der Befunde auf die häufigsten Lokalisationen wies signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem singulären und mit multiplen Basalzellkarzinomen auf. Betrachtete man die häufigsten Lokalisationen einzeln und verglich sie mit dem jeweiligen Rest aller Lokalisationen, so ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der Basalzellkarzinome auf der Nase und den restlichen Lokalisationen. Auf der Nase wurde

mit einem Anteil von 59,3% signifikant häufiger ein singuläres Basalzellkarzinom pro Patient diagnostiziert als in den restlichen Lokalisationen. Dort betrug der Anteil der Einzelbefunde 41,86%. Bei den zervikalen Basalzellkarzinomen war das Verhältnis umgekehrt. Dort wurden signifikant häufiger multiple Basalzellkarzinome diagnostiziert als in den restlichen Lokalisationen.

Bei der Verteilung der Befunde auf die häufigsten histologischen Typen und die unterliegenden histologischen Befunde, ließen sich, insgesamt und einzeln, keine signifikanten Inhomogenitäten zwischen den Patienten mit einem singulären und mit multiplen Basalzellkarzinomen, aber im Falle der unterliegenden Befunde ein Trend erkennen. Ein Trend war auch bei der Verteilung der Basalzellkarzinome mit Elastose verglichen mit den Basalzellkarzinomen ohne unterliegende Hautschädigung zu erkennen. Bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen lag der Anteil der Basalzellkarzinome mit Elastose bei 53%. Bei Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom lag der Anteil bei 43,95%. Betrachtete man die Gruppe der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen, so ließen sich Unterschiede in der Verteilung des Vorhandenseins von unterliegenden Befunden auf die Basalzellkarzinome der einzelnen Patienten erkennen. Bei 22,95% (n = 14) der Patienten lag einheitlich bei allen diagnostizierten Basalzellkarzinomen keine unterliegende Hautschädigung vor, bei 34,43% (n = 21) lagen einheitlich bei jedem der diagnostizierten Basalzellkarzinome unterliegende Hautschäden vor und bei 42,62% (n = 26) waren teilweise Hautschäden vorhanden. Somit sind bei 57,38% der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen einheitlich unterliegende Hautschädigungen vorhanden oder nicht vorhanden.

Die Basalzellkarzinome von Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom waren im Durchschnitt 0,17cm größer als die Basalzellkarzinome bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen. Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 24: Verteilung der Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.

	Patienten mit singulärem BCC	Patienten mit multiplen BCCs	Signifikanzniveau
Männlich (n=128)	87	41	
Weiblich (n=94)	72	22	0,177
Ø Alter bei Erstdiagnose in Jahren (n=222)	71,74	74,73	0,065
Häufigste Lokalisationen (n=330)	153	177	* 0,039
Nase (n=344)	51	35	0,006
Schläfe (n=344)	19	31	0,223
Auge (n=344)	23	27	1,000
Ohr (n=344)	21	28	0,645
Stirn (n=344)	20	24	1,000
Wange (n=344)	12	21	0,273
Lippe (n=344)	6	3	0,312
Zervikal (n=344)	1	8	0,041
Häufigste Histologien (n=293)	134	159	0,438
Nodulär (n=328)	73	79	0,581
Superfiziell (n=328)	18	32	0,125
Sklerodermiform (n=328)	9	15	0,402
Nodulär, superfiziell (n=328)	16	12	0,242
Nodulär, sklerodermiform (n=328)	5	8	0,778
Nodulär, ulzeriert (n=328)	13	13	0,838
Unterliegende Hautschäden Gesamt (n=340)	78	109	0,080
Elastose (n=319)	69	97	0,074
Aktinische Keratose (n=162)	2	7	0,167
Durchmesser in cm (n=235)	0,94	0,77	0,142

Die durchschnittliche Anzahl der Operationen pro Fall und die durchschnittliche Anzahl der Nachresektionen pro Fall unterschieden sich bei Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom nicht signifikant von der Anzahl bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen (Tabelle 25). Die Differenz der Durchschnitte betrug bei der Anzahl der Operationen 0,04 und bei der Anzahl der Nachresektionen 0,1.

Tabelle 25: Verteilung der Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und der Patienten mit mehreren Basalzellkarzinomen auf die Operationsparameter.

	Patienten mit singulärem BCC	Patienten mit multiplen BCCs	Signifikanzniveau
Ø Anzahl der Operationen (n=329)	2,34	2,38	0,747
Ø Anzahl der Nachresektionen (n=336)	0,5	0,6	0,255

Die Aufteilung der weiteren malignen Tumore und weiteren Präkanzerosen oder aktinischen Elastosen auf die Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und die Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen ist in Tabelle 26 dargestellt. Bei den Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen wurden signifikant häufiger weitere maligne Tumore diagnostiziert als bei den Patienten mit einem singulären diagnostizierten Basalzellkarzinom. Bei den Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen lag der Anteil der Patienten, bei denen noch mindestens ein weiterer maligner Tumor diagnostiziert wurde bei 38,1%, bei den Patienten mit einem Basalzellkarzinom bei 16,98%.

Die Entitäten der weiteren malignen Tumore unterschieden sich bei den Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom nicht signifikant von den Entitäten der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen. In beiden Gruppen traten am häufigsten Plattenepithelkarzinome, Melanome und Basalzellkarzinome auf. Ein markanter Unterschied ließ sich bei der Verteilung der Melanome auf die Gruppen erkennen. Fünf der sechs diagnostizierten Melanome traten bei Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom auf.

Bei der Verteilung der Diagnose von weiteren Präkanzerosen konnte man ebenfalls einen Trend erkennen. Bei den Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen waren mit einem Anteil von 47,62% häufiger weitere Präkanzerosen oder aktinische Elastose vorhanden als bei Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom, wo der Anteil 35,22% betrug. Bei der Verteilung der Entitäten der weiteren Präkanzerosen und aktinischen Elastosen auf die Patienten mit einem singulären und mit multiplen Basalzellkarzinomen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 26: Verteilung der Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und der Patienten mit mehreren Basalzellkarzinomen auf die weiteren malignen Tumore und Präkanzerosen.

	Patienten mit singulärem BCC	Patienten mit mehreren BCCs	Signifikanzniveau
Weiterer maligner Tumor nicht vorhanden (n=171)	132	39	
Weiterer maligner Tumor vorhanden (n=51)	27	24	0,001
Entitäten weiterer maligner Tumore Gesamt (n=78)	43	35	0,366
Plattenepithelkarzinome	21	24	
Melanome	5	1	
Basalzellkarzinome	6	5	
Ø zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose in Jahren (n=72)	-1,87 (n=39)	0,15 (n=33)	0,247
Weitere Präkanzerosen nicht vorhanden (n=136)	103	33	
Weitere Präkanzerosen vorhanden (n=86)	56	30	0,095
Entitäten weiterer Präkanzerosen Gesamt (n=171)	107	64	0,174
Aktinische Elastose (n=171)	38	22	1,000
Aktinische Keratose (n=171)	47	34	0,270

4 Diskussion

4.1 Einzelne Parameter

Geschlecht

Die Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich verteilten sich je nach Studie unterschiedlich auf die Geschlechter. In manchen deutschen Studien war der Männeranteil mit 53–63,9% höher als der Anteil der Frauen (25, 29, 100, 101). Diese Verteilung ist vergleichbar mit der des Patientenkollektivs in der vorliegenden Studie. Allerdings fand sich in keiner der Studien ein Hinweis darauf, ob der Unterschied des Anteils der Geschlechter signifikant war.

In anderen Studien aus Deutschland war die Verteilung der Geschlechter umgekehrt. Bei Piesold et al., die Patienten betrachteten, die von 1976 bis 2003 behandelt wurden, waren 55% der Patienten in der Studie Frauen, in einer anderen Studie, bei der Patienten aus den Jahren 1992 bis 1997 betrachtet wurden, waren 52,42% der 124 Patienten Frauen (23, 24).

Es gab demnach keinen eindeutigen Trend in Bezug auf die Geschlechterverteilung in der Literatur. Tendenziell kann jedoch eher davon ausgegangen werden, dass Basalzellkarzinome häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommen, da dies in mehr Studien der Fall war als umgekehrt, insbesondere auch bei der Studie mit den meisten Patienten (25), bei der die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Abweichung geringer ist als bei den kleineren Studien. Es wurde vermutet, dass diese Verteilung darauf zurückzuführen ist, dass sich Männer häufiger in der Sonne aufhalten als Frauen, sowohl in ihrem Beruf als auch in ihrer Freizeit (102, 105). Außerdem benutzen Männer signifikant weniger häufig Sonnencreme als Frauen (51, 53). Eine weitere Begründung dafür, dass Männer mehr der UV-Belastung ausgesetzt sind als Frauen war, dass sie kein *Make-Up* benutzen (86). Moderne *Make-Ups* enthalten häufig einen Sonnenschutzfaktor.

Alter bei Erstdiagnose

Das Durchschnittsalter der Patienten bei der ersten Diagnose von 72,59 Jahren war in anderen Studien, die in deutschen Städten durchgeführt wurden, ähnlich. Bei Rustemeyer et al. lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 71,7 Jahren, bei Friedrich et al. bei 69,9 Jahren und bei Mueller et al. bei 67,2 Jahren (23, 100, 101). In den Studien von Niederhagen et al. und Heckmann et al. war das Durchschnittsalter mit 63 Jahren und 63,2 Jahren geringer (25, 29). Die Differenz des Durchschnittsalters in den beiden letztgenannten Studien im Vergleich zu dieser Studie von circa 10 Jahren kann dadurch begründet werden, dass diese beiden Studien älter sind und die Lebenserwartung in der Zeit nicht so hoch war wie heute.

Lokalisationen der Basalzellkarzinome

Die Verteilung der Lokalisationen der Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich war in anderen Studien ähnlich wie die Verteilung der Lokalisationen in dieser Studie. Die Nase war die am häufigsten betroffene Lokalisation (24, 25, 29, 100). In der Studie von Heckmann et al. war der Anteil mit 44,8% am höchsten. Bei Friedrich et al. hatte die Lokalisation Nase einen Anteil von 24%, die Augenlider waren jedoch mit 28% die am häufigsten von Basalzellkarzinomen betroffene Lokalisation (23). Die Verteilung der Basalzellkarzinome in dieser Studie auf die anderen Bereiche im Kopf-Hals-Bereich lässt sich nicht in allen Teilen mit der in anderen Studien vergleichen, da die Einteilungen sich unterscheiden. Allerdings stimmten die häufigsten Lokalisationen dieser Studie mit denen anderer Studien überein (23-25, 100).

Die am meisten von der UV-Strahlung betroffenen Anteile des Gesichts waren nicht die, bei denen am häufigsten Basalzellkarzinome entstanden. Die Nase und das Ohr kamen zwar häufig vor, es entwickelten sich jedoch fast genauso häufig an der Wange und den Augen Basalzellkarzinome. An der Nase und der Helix des Ohres ist die UV-Belastung doppelt so hoch wie auf der Wange und bis zu zehnmal so hoch wie an den Augen (46). Das legt nahe, dass die Entstehung der Basalzellkarzinome nicht nur von der UV-Belastung abhängt (25), was in dieser Studie auch noch einmal bestätigt wurde. Außerdem wäre es möglich, dass die intermittierende UV-Belastung, beispielsweise im Urlaub, für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen entscheidend ist, da dort durch die eingebrachten Reflektoren wie Sand und Schnee Bereiche wie die Wangen und die Augen stärker von der UV-Strahlung betroffen sind als sonst (46).

Histologische Typen der Basalzellkarzinome

Die Einteilung der histologischen Typen war je nach Studie unterschiedlich. Meistens waren die Basalzellkarzinome gemischten Typs in einer Gruppe zusammengefasst, was in dieser Studie nicht der Fall war. Die am häufigsten diagnostizierte Form war in allen deutschen Studien die noduläre. Der Anteil betrug 49,4–83% (23-25, 29). In der Studie von Heckmann et al. aus München lag er mit 49,4% am nächsten bei dem Anteil von 46,3% in dieser Studie (25). Der Anteil der superfiziellen Basalzellkarzinome von 15,2% in dieser Studie war hoch. In anderen Studien betrug der Anteil 3–5% (23, 24, 29). Superfizielle Basalzellkarzinome wurden in anderen Studien häufiger am Körperstamm und den Extremitäten diagnostiziert als im Kopf-Hals-Bereich. Der Grund dafür sei, dass die superfizielle Form sich durch intermittierende UV-Strahlung entwickle (31). Eine andere Theorie besagt, dass aus superfiziellen Basalzellkarzinomen noduläre, dann gemischte und dann aggressive Formen entstünden (34). Demnach müssten die Patienten dieser Studie die Basalzellkarzinome früher entdeckt haben als in den anderen deutschen Studien oder sich mehr gegen die UV-Belastung geschützt haben, was zu einer intermittierenden Belastung führte. Das könnte daran liegen, dass das Bewusstsein für die Schäden durch die UV-Belastung gewachsen ist und die Bevölkerung sich mehr dagegen schützt und auf Hautveränderungen achtet. Des Weiteren wurde 2008 die Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung eingeführt. Die oben erwähnten Studien aus Deutschland, in denen der Anteil der superfiziellen Basalzellkarzinome gering war, enthielten ausschließlich Patienten, die vor dem Jahr 2008 an einem Basalzellkarzinom erkrankten. Außerdem ist, wie bereits erwähnt, auch in den *Make-Up*-Cremes und Ähnlichem neuerlich ein Sonnenschutzfaktor vorhanden, was bei vielen Menschen zu einem täglichen Schutz führt. Der Anteil der sklerodermiformen Basalzellkarzinome war in dieser Studie mit 7,3% geringer als der Anteil in anderen deutschen Studien. Bei Friedrich et al. und Niederhagen et al. lag der Anteil bei 10%, bei Piesold et al. bei 15,2%, wobei die infiltrativ-nicht-sklerodermiformen Basalzellkarzinome mit inbegriffen waren (23, 24, 29). Bei Heckmann et al. war der Anteil der sklerodermiformen Basalzellkarzinome mit 37,5% fünf Mal so hoch wie in der vorliegenden Studie (25). In dieser Studie wurden Patientendaten untersucht, die zwischen 1979 und 1994 erfasst wurden.

In neueren Studien war die Verteilung der histologischen Typen auf den Kopf-Hals-Bereich der vorliegenden Studie ähnlicher(26, 51, 69, 102).

Der Anteil der superfiziellen Basalzellkarzinome war in den neueren Studien im Vergleich zu den älteren Studien gestiegen (siehe Abb. 18). Gemäß den oben ausgeführten Theorien bestätigt dies die Vermutung, dass die Patienten aufgrund besserer Aufklärung über Hautkrebs

schneller zum Arzt gingen oder sich besser gegen die UV-Belastung schützten als früher. Eine Wechselwirkung zwischen den beiden genannten Aspekten ist ebenfalls möglich. Der Anteil der sklerodermiformen Basalzellkarzinome sank im Vergleich zu früheren Studien (siehe Abb. 18). Zieht man die Theorie einer progressiven Wandlung von Basalzellkarzinomen in Betracht, spricht auch dies für eine bessere Aufklärung der Menschen über Hautkrebs als früher, da die sklerodermiformen Basalzellkarzinome am längsten brauchen, um zu entstehen (34).

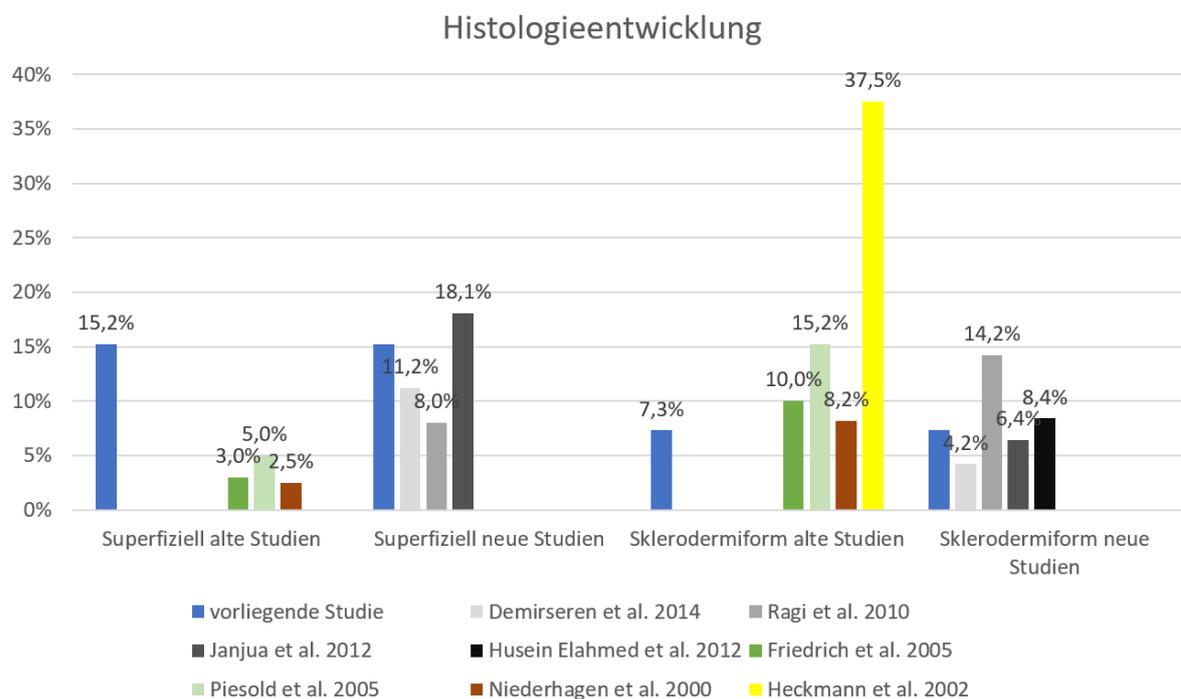


Abb. 18: Entwicklung der histologischen Typen der Basalzellkarzinome (in%).

Basalzellkarzinome gemischten Typs waren in dieser Studie, wie in der Studie von Kaur et. al verteilt, bei der der Anteil der nodulär, superfiziellen Basalzellkarzinome am größten war (34). Der Anteil der gemischten Formen war in der vorliegenden Studie höher als in einer Studie von Demirseren et. al, wo er bei 13,8% lag (26).

Unterliegende histologische Befunde der Basalzellkarzinome

Der Anteil der Basalzellkarzinome mit unterliegender Elastose war in dieser Studie mit 48,82% geringer als in anderen Studien, wo er bei 62,1%, 84,6% oder 93% lag (28, 69, 147) (, siehe Abb. 19). Ein Grund dafür könnte sein, dass die drei Studien in niedrigeren Breiten von circa 33° und 37° stattfanden. Düsseldorf hat einen Breitengrad von 51. Ein weiterer Grund könnte auch hier die gute Aufklärung der Bevölkerung in Düsseldorf über UV-Schutz sein. Es gibt bislang keine Studien, die sich mit anderen unterliegenden histologischen Befunden als der aktinischen Elastose befassten.

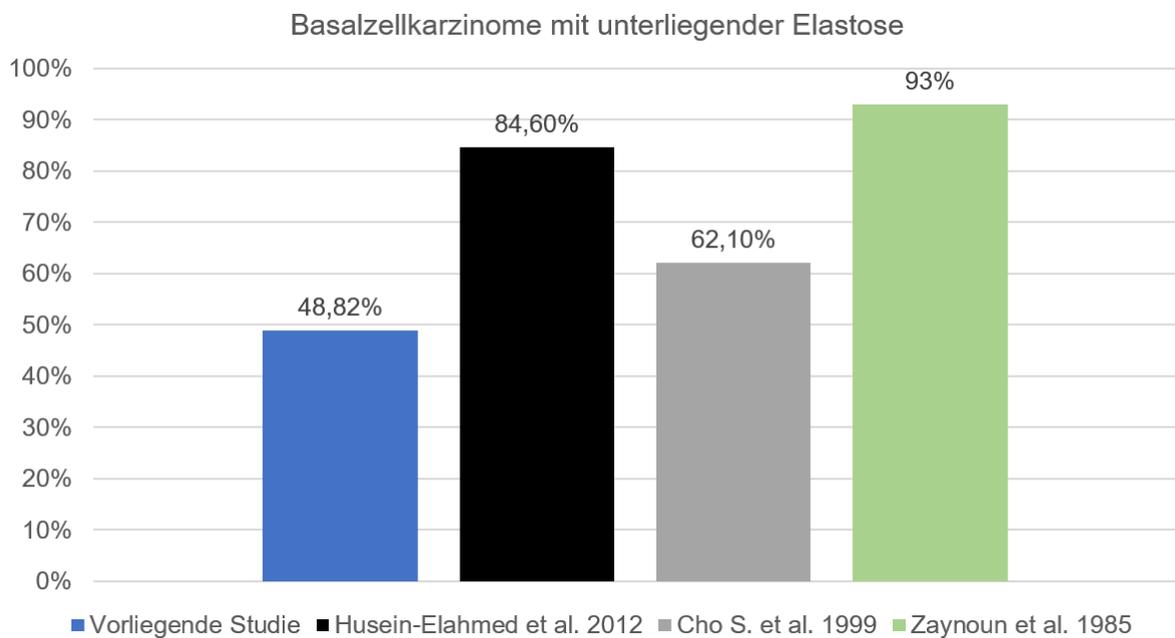


Abb. 19: Vergleich des Vorhandenseins von unter den Basalzellkarzinomen liegender Elastose (in %).

Durchmesser der Basalzellkarzinome

Die Basalzellkarzinome in anderen Studien aus Deutschland waren größer als die Basalzellkarzinome in dieser Studie. Dies spricht dafür, dass die Basalzellkarzinome heute früher erkannt werden (23, 24). In neueren Studien aus verschiedenen Ländern war die Größenverteilung der Basalzellkarzinome der vorliegenden Studie ähnlicher (26, 69). Insgesamt ist eine Senkung der Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome bei Erstdiagnose im Gegensatz zu früheren Studien zu verzeichnen, was dafür spricht, dass Basalzellkarzinome heute nach kürzerer Zeit diagnostiziert werden.

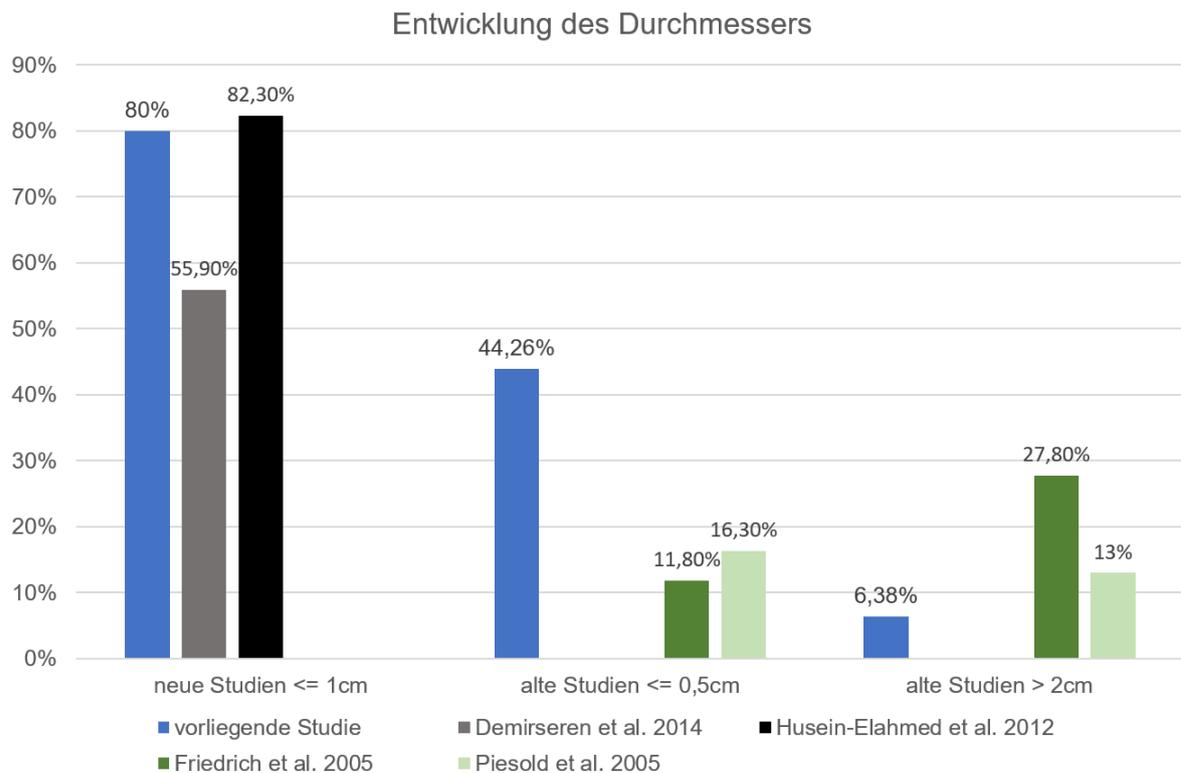


Abb. 20: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome im Vergleich mit anderen Studien (in%).

Rezidive

Der Anteil der Rezidive von 2,33% war niedriger als in anderen Studien, wo er bei 2,7–4% lag (26, 29, 56, 57). Die Rezidivhäufigkeit von 11,3% in der Studie von Friedrich et al. könnte ein Ausreißer sein (23). Beim Kollektiv der vorliegenden Studie ist zu erwarten, dass die Anzahl der Rezidive geringfügig weiter anwachsen wird, da die meisten der Rezidive nach einem halben Jahr bis hin zu sechs Jahren nach der Erstdiagnose auftreten. Das Maximum des Auftretens ist nach zwei Jahren erreicht (148). In dieser Studie beträgt die *Follow-Up-Zeit* nicht bei allen Patienten zwei Jahre.

Operationsparameter

Die Operationsparameter, die in dieser Studie erhoben wurden, können nur teilweise in die Literatur eingeordnet werden. Die Anzahl der Operationen war in dieser Studie mit durchschnittlich 2,36 höher als die Anzahl der Operationen in einer Studie von Husler et al., bei der der Durchschnitt 1,8 betrug. Des Weiteren lag in der Studie von Husler et al. der Anteil der Patienten, bei denen keine Nachresektion notwendig war, bei 40,9%, der Anteil, bei dem eine Nachresektion stattfand, bei 43,9% und der Anteil, bei dem zwei Nachresektionen durchgeführt wurden, bei 13,2% (67). Der Anteil, bei dem keine Nachresektion vorgenommen wurde, war in dieser Studie mit 56,8% um 15,9 Prozentpunkte höher als in der Studie von Husler et al., der Anteil mit einer Nachresektion mit 35,1% um 8,8 Prozentpunkte niedriger. Der Anteil der Fälle, in denen zwei Nachresektionen vorgenommen wurden, ist in der vorliegenden Studie mit 5,1% um 8,1 Prozentpunkte niedriger. In der Studie von Husler et al. wurden Patienten erfasst, die von 1997 bis 2001 mit einer schrittweisen Technik operiert wurden. Die Verbesserungen in den Anzahlen der notwendigen Nachresektionen könnten dadurch zustande kommen, dass die Forschung sich weiterentwickelt hat und heute besser eingeschätzt werden kann, wie infiltrativ die Basalzellkarzinome verschiedener histologischer Ausprägung wachsen und auch an welchen Lokalisationen die Basalzellkarzinome aggressiver wachsen und somit mehr Gewebe exzidiert werden muss.

In anderen Studien war jeweils die Rate der inkompletten Exzisionen angegeben. Sie lag je nach Studie bei 3,5–18% (24, 29, 69, 110). Der Wert war in der vorliegenden Studie wesentlich höher, wenn man den Anteil der Fälle, in denen eine Nachresektion vorgenommen wurde, mit der Rate der inkompletten Exzisionen in den Studien gleichsetzt. In der Studie von Janjua et al. lag die Rate der inkompletten Exzisionen bei 54,9% und war somit höher als in dieser Studie (102). Die niedrige Rate in den oben erwähnten Studien kann dadurch erklärt werden,

dass in manchen Fällen die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie im Schnellschnittverfahren angewandt wurde. Hierdurch wird der Anteil der inkompletten Exzisionen niedriger, da die Nachresektionen gewissermaßen schon zusammen mit der ersten Operation durchgeführt werden (102).

76,14% aller Operationen in der vorliegenden Studie wurden in Lokalanästhesie oder Lokalanästhesie mit Analgosedierung durchgeführt. Der Anteil in anderen Studien lag mit 88,9% und 92,1% höher, obwohl dort der Anteil der Probebiopsien nicht mit einbezogen wurde (26, 69). In einer Studie von Dreier et al. fand in 11,8% der Fälle ein stationärer Aufenthalt statt. In der vorliegenden Studie war der Anteil der stationären Aufenthalte circa fünf Mal so hoch. Das könnte daran liegen, dass in der Studie von Dreier et al. Basalzellkarzinome am ganzen Körper mit einbezogen wurden. Die Exzision von Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich bedarf oftmals einer längeren Überwachung.

Die Tage des stationären Aufenthalts mit einem Durchschnitt von 4,05 waren niedriger als in der Studie von Dreier et al., die eine durchschnittliche Anzahl der Tage von 7 angab (70).

Zu der Häufigkeit der Entnahme von Probebiopsien und der Häufigkeit des Durchführens von primären und sekundären Verschlüssen bei der Behandlung von Basalzellkarzinomen gibt es bislang keine veröffentlichten Studien.

Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen

Das Vorkommen von multiplen Basalzellkarzinomen wurde in mehreren Studien untersucht (92). Die Häufigkeiten des Auftretens von multiplen Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich lagen im Bereich von 15,17–57% (23, 24, 29, 56, 71). Die vorliegende Studie lag mit einem Anteil der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen von 28,38% im mittleren Bereich. Der hohe Anteil von 57% in der Studie von van Rijsingen et al. könnte daher rühren, dass dort nur Patienten mit nodulären und superfiziellen Basalzellkarzinomen mit in die Studie eingeschlossen wurden und dass die Inzidenz von Malignomen der Haut mit den Jahren gestiegen ist (71). Die Studie ist nämlich die aktuellste, die es zu dieser Thematik gibt. Des Weiteren hatten die Patienten in der Studie eine *Follow-Up*-Zeit von zwei Jahren, was in manchen anderen Studien und insbesondere auch in der vorliegenden Studie nicht bei allen Patienten der Fall war. Dadurch könnte der Anteil in der vorliegenden Studie und den anderen Studien vermindert sein. Dafür spricht auch, dass das Risiko ein weiteres Basalzellkarzinom zu entwickeln mit der *Follow-Up*-Zeit kumulativ steigt (111). Der Anteil der Patienten in der vorliegenden Studie, die zeitgleich multiple Basalzellkarzinome hatten, stimmte mit dem Anteil von 11–16,7% in anderen Studien überein (25, 67). Die meisten der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen in der vorliegenden Studie hatten zwei Basalzellkarzinome. Dies stimmte ebenfalls mit anderen Studien überein (29, 67).

Der Abstand, in dem sich die weiteren Basalzellkarzinome entwickelten, wurde in einer Studie, bei der allerdings Basalzellkarzinome am ganzen Körper berücksichtigt wurden, untersucht. Der Median des Abstands lag dort bei elf Monaten, wenn auch die zeitgleich diagnostizierten Basalzellkarzinome berücksichtigt werden und bei 26 Monaten, wenn man die Basalzellkarzinome, die bis zu einem halben Jahr nach der vorherigen Diagnose entdeckt wurden, wegließ (111). Die durchschnittlichen Abstände zur vorherigen Diagnose waren in dieser Studie mit 1,29 Jahren und 2,62 Jahren etwas höher. Dieses Ergebnis legt nahe, ein *Follow-Up* der Patienten von drei Jahren zu empfehlen und dieses um weitere drei Jahre zu verlängern, sobald ein weiteres Basalzellkarzinom auftritt. Diese Empfehlung stimmt mit den Richtlinien Deutschlands zum *Follow-Up* der Patienten mit Basalzellkarzinomen und der Empfehlung der Studie von Flohil et al. überein (111, 149). Sollte nach drei Jahren der Kontrolle kein weiteres Basalzellkarzinom aufgetreten sein, ist die Prognose gut, dass auch danach kein weiteres Basalzellkarzinom auftritt. Dass die Abstände der Diagnosen weiterer Basalzellkarzinome ab einer Anzahl von fünf Basalzellkarzinomen bei einem Patienten wesent-

lich geringer wurden, spricht dafür, dass bei diesen Patienten eher eine genetische Prädisposition vorlag oder eine Feldkanzerisierung stattfand. In einer anderen Studie nimmt der Abstand zwischen den Diagnosen bei den Patienten ebenfalls mit der Zahl der Basalzellkarzinome ab (137).

Weitere maligne Tumore

Die Häufigkeit des Auftretens von weiteren malignen Tumoren im Zusammenhang mit Basalzellkarzinomen wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht (92, 114). Die Studien schlossen allerdings Basalzellkarzinome am ganzen Körper mit ein. Das Risiko an einem Plattenepithelkarzinom oder einem Melanom nach der Diagnose mindestens eines Basalzellkarzinoms zu erkranken, war in mehreren Studien erhöht (91, 92, 115-118). Der Anteil der Patienten mit weiteren Plattenepithelkarzinomen der Haut nach der ersten Diagnose eines Basalzellkarzinoms in der vorliegenden Studie von 4,5% und das Auftreten von Melanomen bei einem Patienten (0,45%) lagen im Durchschnitt einer Metaanalyse mehrerer Studien, die dies untersuchten. Die Anteile in der Metaanalyse lagen bei 4,26% für die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und bei 0,54% für die Patienten mit Melanomen (92).

Es gab bislang keine Studien, die sich mit der Lokalisation der weiteren malignen Tumore und deren Übereinstimmung mit den Lokalisationen der beim selben Patienten gefundenen Basalzellkarzinome beschäftigten. Dass gemäß dieser Studie Übereinstimmungen der Lokalisationen hauptsächlich am Ohr vorkamen, könnte daran liegen, dass maligne Tumore bevorzugt an Stellen wachsen, an denen sich embryonale Fusionslinien befinden (150-152). Sechs „Hügelchen“ sind an der Entwicklung der Struktur eines Ohres beteiligt. Die Fusionslinien haben am Ohr also eine hohe Dichte (153). Ein weiterer möglicher Grund ist, dass viele Menschen beim UV-Schutz das Ohr nicht berücksichtigen (51), was auch nach einem malignen Tumor am Ohr weiterhin der Fall sein kann.

4.2 Korrelationen

4.2.1 Die Prognose verbessernde oder verschlechternde Faktoren

In den Tabellen 27 und 28 sind die die Prognose verschlechternden und die Prognose verbessernden Faktoren, die man aus den Ergebnissen ableiten kann, dargestellt. In der ersten Zeile der Tabellen sind die Faktoren aufgeführt, die zu einem verbessernden oder verschlechternden Ereignis führen. In der linken Spalte sind die Ereignisse dargestellt, die als die Prognose beeinflussend definiert wurden. Das „+“-Zeichen in den Feldern bedeutet, dass bei diesen Kombinationen im Vergleich mit dem jeweiligen Restbestand signifikante Abweichungen vorliegen. Das heißt, dass das Ereignis in der jeweiligen Zeile in Kombination mit dem Faktor in der Spalte mit einer deutlich höheren oder niedrigeren Wahrscheinlichkeit auftritt als in Kombination mit den übrigen Ausprägungen dieses Faktors bzw. dass der Mittelwert des Spaltenparameters stark mit dem Ereignis in der Zeile variiert oder bei Eintritt dieses Ereignisses deutlich höher oder niedriger ist als sonst. Die „+“-Zeichen, die in Klammern gesetzt sind, stehen für die Korrelationen, bei denen für die Abweichungen vom Rest ein Trend vorlag, das heißt eine Signifikanz von $0,05 \leq p < 0,1$ bei dem durchgeführten statistischen Test erreicht wurde. Außerdem gibt es Felder, die andere Farben haben als die Gesamttabelle. Die Felder, die in der gleichen Farbe markiert sind, zeigen eine signifikante Korrelation oder einen Trend zwischen den in der oberen Zeile stehenden Parametern an. Das heißt, dass hier nicht eindeutig gesagt werden kann, ob beide Parameter im Zusammenspiel oder nur einer der Parameter einen Einfluss auf die jeweilige Prognose haben.

Aus den Tabellen kann man einen Gesamtüberblick darüber gewinnen, welche Faktoren zu einer verbessernden und welche zu einer verschlechternden Prognose geführt haben.

Anzumerken ist, dass Trends oder Signifikanzen, die nicht maßgeblich waren, in die Tabellen 27 und 28 und in die Diskussion nicht aufgenommen wurden.

Tabelle 27: Signifikante Korrelationen, die der Gruppe der die Prognose verbessernden Faktoren zuzuordnen sind.

	Weibliches Geschlecht	Alter ↓ (in Jahren)	Durchmesser ↓ (cm)	Lok. Wange	Lok. Hals	Lok. Stirn	Lok. Nase	Histologie superfiziell	Histologie nodulär	Histologie nodulär, sklerodermiform
Generelles Auftreten von BCCs ↓	+									
Auftreten von multiplen BCCs ↓	+	(+)					+			
Auftreten von weiteren malignen Tumoren ↓	+	+ (71,26)					+			
Anzahl der Operationen ↓			+						+	
Anzahl der Nachresektionen ↓					+			+	+	
Anzahl der ambulanten Aufenthalte ↑		+ (72,38)	+	+						
Anzahl der Operation in LA ↑			+			+		+		+

Die Faktoren werden nun einzeln betrachtet und mit dem aktuellen Stand der Forschung verglichen. Es werden Schlüsse zur Verbesserung der Vorsorge von Basalzellkarzinomen, der Behandlung und der Nachsorge gezogen.

Das Geschlecht als Prognosefaktor

Weibliche Patienten haben eine bessere Prognose als männliche, da sie generell weniger anfällig für das Auftreten von Basalzellkarzinomen, von weiteren Basalzellkarzinomen und von weiteren malignen Tumoren waren.

Die Verteilung der Geschlechter in dieser Studie wurde bereits im Teil „Einzelne Parameter“ der Diskussion behandelt. Die Studien, die das Auftreten von weiteren malignen Tumoren und Basalzellkarzinomen untersuchten, betrachteten alle das Auftreten von Basalzellkarzinomen am ganzen Körper. Des Weiteren wurden dort *standardized incidence ratios* für das Auftreten von weiteren Tumoren insgesamt und für die einzelnen Tumorentitäten berechnet. Das Berechnen von *standardized incidence ratios* war in dieser Studie nicht sinnvoll, da die Anzahl der weiteren malignen Tumore zu gering war. Außerdem wurden in den Studien oftmals nur die weiteren malignen Tumore nach der Diagnose des Basalzellkarzinoms betrachtet. Aus diesen Gründen war die vorliegende Studie nur bedingt mit den bislang veröffentlichten Studien vergleichbar. Die zu dem Thema erhobenen Studien führten zu konträren Ergebnissen. Cantwell et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass für Frauen das Risiko, an einem weiteren malignen Tumor, insbesondere an einem Plattenepithelkarzinom oder einem Melanom zu erkranken, signifikant niedriger war als für Männer (127). Lindelof et al. gelangten in ihrer Studie zu dem gleichen Resultat. In der Studie wurden auch die weiteren malignen Tumore vor der Basalzellkarzinomdiagnose betrachtet (117). Auch andere Studien, wie die aktuellste, bestätigten das geringere Auftreten von weiteren malignen Tumoren, speziell von Plattenepithelkarzinomen und Melanomen bei Frauen (118, 154). Levi et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Risiko an einem weiteren malignen Tumor zu erkranken bei Frauen und Männern gleich hoch ist. Frauen hatten ein höheres Risiko an Plattenepithelkarzinomen zu erkranken und Männer an Melanomen (91). Bei Bower et al. wiederum war das Risiko an Melanomen zu erkranken bei Frauen höher als bei Männern (128). Zusammenfassend überwiegen die Ergebnisse, die das Resultat der vorliegenden Studie bestätigen. Da in dieser Studie bei den weiteren malignen Tumoren die Hautkrebsarten den größten Anteil ausmachten, kann ein möglicher Grund für das deutlich verminderte Vorkommen dieser Malignomarten bei Frauen sein, dass Frauen sich, wie bereits erörtert, besser gegen die UV-Belastung schütz-

ten. Der Trend des verminderten Vorkommens von weiteren durch die UV-Belastung ausgelösten Hautschäden wie aktinischer Elastose und aktinischer Keratose bei Frauen in dieser Studie bestätigt diese Hypothese. Außerdem könnten genetische Prädispositionen für den Unterschied zwischen den Geschlechtern verantwortlich sein.

Multiple Basalzellkarzinome traten bei Frauen in dieser Studie ebenfalls seltener auf als bei Männern, was in anderen Studien bestätigt wurde (23, 56, 84, 90, 111, 137-141, 144). In diesen Studien lag ebenfalls ein Trend vor. Die Studien, die nur Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich betrachteten, sind die von Friedrich et al. und Kyrgidis et al. (23, 56), in den übrigen Studien wurden Basalzellkarzinome am ganzen Körper untersucht. Es gab zwar auch Studien, in denen kein signifikanter oder relevanter deskriptiver Unterschied zwischen den Geschlechtern und der Verteilung auf die Diagnose einzelner und multipler Basalzellkarzinome festgestellt wurde (103, 121, 142, 143), insgesamt überwog aber die Anzahl der Studien, die mit der vorliegenden übereinstimmten. Die Gründe für das verminderte Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen bei Frauen könnten die gleichen sein, wie die, die beim Auftreten von Basalzellkarzinomen generell und bei weiteren malignen Tumoren eine Rolle spielen könnten. Außerdem könnte auch das Verhalten nach der Diagnose des ersten Basalzellkarzinoms eine Rolle spielen.

In dieser Studie korrelierte das weibliche Geschlecht mit der Lokalisation Nase fast signifikant, weshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass das verminderte Auftreten von weiteren malignen Tumoren und weiteren Basalzellkarzinomen eher durch die Lokalisation Nase verursacht sein könnte. Die entsprechenden Felder sind in der Tabelle 27 mittelgrün markiert. Zusammenfassend ist das weibliche Geschlecht für die Prognose ein verbessernder Faktor und das männliche Geschlecht für die Prognose ein verschlechternder Faktor.

Das Alter als Prognosefaktor

Jüngere Patienten haben eine bessere Prognose als ältere, da bei ihnen signifikant weniger weitere maligne Tumore auftraten und mehr ambulante Operationen stattfanden. Außerdem war bei jüngeren Patienten ein Trend zum selteneren Auftreten von weiteren Basalzellkarzinomen zu erkennen.

Es gibt keine Veröffentlichungen, in denen das Alter bei Erstdiagnose mit der Anzahl der weiteren malignen Tumore und der Anzahl der Behandlungen, die ambulant stattgefunden haben, korreliert wurde.

Die geringere Anzahl an Befunden von weiteren malignen Tumoren bei jüngeren Patienten könnte daraus resultieren, dass das Tumorrisiko mit dem Alter steigt. Würde dieser Studie ein

längeres *Follow-Up* zugrunde liegen, gäbe es zwischen den Patienten, die bei der Erstdiagnose jünger waren, und den Patienten, die bei der Erstdiagnose älter waren, bezüglich der weiteren malignen Tumore möglicherweise keinen signifikanten Unterschied mehr. Außerdem haben die Patienten, die bei der Erstdiagnose älter waren, durch die längere Lebenszeit automatisch ein höheres Risiko schon vor der Diagnose des Basalzellkarzinoms an einem weiteren malignen Tumor erkrankt zu sein.

Dass jüngere Patienten signifikant häufiger ambulant behandelt wurden, ist dadurch zu erklären, dass sie weniger Krankheiten hatten, die nach der Operation zu Komplikationen führen können, als ältere Patienten. Die Prognose von älteren Patienten ist auch dahingehend verschlechtert, dass sie einen fast signifikant längeren stationären Aufenthalt hatten als jüngere Patienten. Auch hierfür ist ein Grund die sich mit steigendem Alter häufende Multimorbidität der Patienten.

Der Trend, dass Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom bei der ersten Diagnose im Durchschnitt jünger waren als Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen, wurde in manchen Studien, die sich mit Basalzellkarzinomen am ganzen Körper befassten, bestätigt (84, 111, 145). In anderen Studien war das Durchschnittsalter der Patienten mit einem singulären und multiplen Basalzellkarzinomen wiederum gleich oder die Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen waren jünger als die mit einem Basalzellkarzinom (56, 121, 139, 141-143). Patienten mit Basalzellkarzinomen an der Nase waren in dieser Studie bei der Erstdiagnose signifikant jünger als der Rest, Patienten mit Basalzellkarzinomen am Hals waren signifikant älter als der Rest. Aufgrund dieser Korrelationen zwischen Lokalisation und Alter lässt sich nicht sicher trennen, welchen Anteil an den signifikanten Ergebnissen das Alter und die Lokalisation hatten, ob beide entscheidend waren oder nur einer der Faktoren. Die sich überschneidenden Signifikanzen sind in Tabelle 27 durch olivgrüne Felder markiert und in Tabelle 28 durch dunkelrosa gefärbte Felder.

Der Durchmesser als Prognosefaktor

Bei kleineren Basalzellkarzinomen ist die Prognose besser als bei größeren Basalzellkarzinomen, weil die Patienten mit kleineren Basalzellkarzinomen signifikant weniger Operationen zur Entfernung und Deckung benötigten als Patienten mit größeren Basalzellkarzinomen. Außerdem konnte bei Patienten mit kleineren Basalzellkarzinomen signifikant häufiger ambulant und unter Lokalanästhesie operiert werden.

Die geringere Anzahl der Operationen resultierte in der vorliegenden Studie daraus, dass bei Basalzellkarzinomen mit geringerem Durchmesser signifikant häufiger eine primäre Deckung vorgenommen wurde oder die Läsionen frei granulierten. Die Anzahl der Nachresektionen wurde durch die Größe nicht proportional beeinflusst. In anderen Studien stieg mit der Größe die Anzahl der Nachresektionen an (67, 69, 132).

Die Lokalisation als Prognosefaktor

Die Lokalisationen, die in dieser Studie zu einer besseren Prognose führen sind die Wange, die Stirn, der Hals und die Nase. Die Lokalisationen wurden bislang in keiner Studie mit den Operationsparametern korreliert. Es gibt nur Studien, bei denen die Lokalisationen der Basalzellkarzinome mit den inkompletten Exzisionen (, mit den Nachresektionen in dieser Studie vergleichbar,) korreliert wurden (69, 102, 110, 132, 134).

Die im Vergleich zu den restlichen Lokalisationen niedrige Anzahl der Operationen an der Wange in der vorliegenden Studie ist dadurch begründet, dass dort häufiger ein primärer Verschluss vorgenommen wurde.

Die Anzahl der Nachresektionen am Hals war signifikant geringer als beim Rest der Lokalisationen. Dass am Hals wenig inkomplette Exzisionen stattfinden, wurde auch in anderen Studien bestätigt (110, 134). Der Anteil der Operationen unter Lokalanästhesie war bei Patienten mit Basalzellkarzinomen auf der Stirn höher als beim Rest der Lokalisationen. Da die Lokalisationen Hals und Stirn mit den superfiziellen Basalzellkarzinomen signifikant korrelierten, ist die Ursache der signifikant geringeren Nachresektionen und der signifikant häufigeren Operationen unter Lokalanästhesie nicht eindeutig. Die sich überschneidenden Korrelationen sind in Tabelle 27 durch die hellgrünen Felder dargestellt.

Bei Patienten mit mindestens einem Basalzellkarzinom an der Nase wurde signifikant weniger häufig ein weiteres Basalzellkarzinom diagnostiziert als bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an den restlichen Lokalisationen. In einer anderen Studie wurde ein Trend zum häufigeren Auftreten von Basalzellkarzinomen an der Nase bei Patienten mit nur einem Basalzellkar-

zinom beobachtet (111). Ein Grund dafür könnte sein, dass bei Patienten, bei denen ein Basalzellkarzinom an der Nase auftrat, die UV-Belastung an anderen Stellen des Kopf-Hals-Bereichs noch nicht zu Hautschäden geführt hat, da die Nase am stärksten der Sonne ausgesetzt war. Wenn man davon ausgeht, dass diese Patienten sich nach der Behandlung besser schützten, wäre es durchaus plausibel, dass dann keine weiteren Schäden entstanden und es deshalb bei diesen Patienten bei nur einem Basalzellkarzinom blieb. Dass die Entwicklung von multiplen Basalzellkarzinomen mit der Sonnenexposition zusammenhängt, wurde in einer Studie bestätigt (142).

Bei Patienten mit mindestens einem Basalzellkarzinom an der Nase wurden außerdem signifikant weniger weitere maligne Tumore, insbesondere Plattenepithelkarzinome der Haut, diagnostiziert.

Aggravierende Faktoren hinsichtlich der Prognose sind die Lokalisationen Auge, Ohr, Hals und Nase. Das Auge, das Ohr und die Nase beeinflussen die Prognose in Bezug auf die Operationsparameter, die Lokalisation Hals das Auftreten von weiteren Basalzellkarzinomen und weiteren malignen Tumoren.

An der Lokalisation Auge fanden im Vergleich zu den anderen Lokalisationen signifikant mehr Nachresektionen statt, was in anderen Studien nicht bestätigt wurde (69, 102, 110, 134). Die hohe Nachresektionsrate der Basalzellkarzinome am Auge in dieser Studie könnte dadurch zustande kommen, dass die Operateure vorsichtiger waren. Man kann am Auge leichter anatomische Strukturen schädigen, als an anderen Stellen des Gesichts.

Bei Basalzellkarzinomen am Auge und am Ohr war außerdem die Anzahl der stationären Aufenthalte im Vergleich mit dem Rest größer, was dadurch zu erklären ist, dass das Auge bezüglich Komplikationen besser überwacht werden musste. Die hohe Anzahl der stationären Aufenthalte bei Basalzellkarzinomen am Ohr in dieser Studie kann dadurch bedingt sein, dass am Ohr ein Trend zu größeren Basalzellkarzinomen bestand. Hierzu passt, dass am Ohr der Anteil der Operationen in Vollnarkose signifikant höher war als bei den restlichen Lokalisationen. Auch dies könnte zu dem erhöhten Anteil von stationären Aufenthalten beigetragen haben (, siehe dunkelrot markierte Felder in Tabelle 28).

An der Nase fanden signifikant mehr Operationen statt als an den übrigen Lokalisationen. Das ist darauf zurückzuführen, dass hier aus ästhetischen Gründen signifikant häufiger sekundäre Deckungen durchgeführt wurden, die eine zusätzliche Operation bedeuteten.

Die Lokalisation Hals kam häufiger bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen vor, was in einer anderen Studie, die die Lokalisationen von Patienten mit einem singulären und mit multiplen Basalzellkarzinomen verglich, nicht beobachtet wurde (111). Da der Hals eine nicht

so sonnenexponierte Lokalisation ist (46), wäre es plausibel, dass es, wenn es am Hals bereits zu so hohen UV-Schädigungen kam, dass ein Basalzellkarzinom entstand, es auch an anderen sonnenexponierteren Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereichs schon zu mindestens ebenso hohen UV-Schädigungen gekommen war wie dort. Das könnte ein Grund dafür sein, dass bevor oder nachdem am Hals Basalzellkarzinome diagnostiziert wurden, noch weitere Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich auftraten.

Da die Lokalisation Nase in dieser Studie signifikant häufig bei Basalzellkarzinomen von jüngeren Patienten und die Lokalisation Hals signifikant häufig bei Basalzellkarzinomen von älteren Patienten auftrat, ist es möglich, dass die signifikante Korrelation dieser beiden Lokalisationen mit dem Nicht-Auftreten bzw. Auftreten von weiteren Basalzellkarzinomen und weiteren malignen Tumoren auf das Alter zurückzuführen ist. Mit dem Alter sinkt die Reparaturkapazität der Haut (43). Außerdem haben jüngere Patienten eine kürzere Lebenszeit, was das Risiko, bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung für diese Studie, an Hautkrebs erkrankt zu sein, zusätzlich senkt. Die Vermutung, dass das Alter für das Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen und weiteren malignen Tumoren eine Rolle spielt, könnte durch ein längeres *Follow-Up* der Patienten der vorliegenden Studie abschließend bestätigt werden.

Insgesamt haben in Bezug auf die Operationsparameter die Lokalisationen, die eine unkomplizierte Anatomie haben, im Kopf-Hals-Bereich eine bessere Prognose und die, die eine komplizierte Anatomie haben, eine schlechtere Prognose. Bezogen auf das Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen haben Patienten mit Basalzellkarzinomen an den sonnenexponierten Stellen (Nase) eine bessere Prognose als Patienten mit Basalzellkarzinomen an weniger sonnenexponierten Stellen (Hals). Da in anderen Studien keine signifikanten Lokalisationsunterschiede in Bezug auf das Vorkommen von multiplen Basalzellkarzinomen gefunden wurden, sollte dieser Zusammenhang noch weiter untersucht werden. Hierbei wäre ein besonderes Augenmerk auf den Zusammenhang mit dem Alter der Patienten zu richten.

Der histologische Typ als Prognosefaktor

Die nicht aggressiven Basalzellkarzinome nodulären oder superfiziellen Typs und die nodulär, sklerodermiformen Karzinome sind gemäß der vorliegenden Studie als prognostisch verbessernde Faktoren in Bezug auf die Operationsparameter anzusehen. Bei nodulären Basalzellkarzinomen war die Anzahl der Operationen signifikant geringer als bei den übrigen histologischen Typen, was an der signifikant häufigeren primären Deckung lag, die wiederum auf den signifikant kleineren Durchmesser von nodulären Basalzellkarzinomen zurückzuführen war (, siehe dunkelgrün markierte Felder in Tabelle 27).

Die Anzahl der Nachresektionen war bei den nodulären Basalzellkarzinomen ebenfalls signifikant geringer als bei den übrigen histologischen Typen, was in anderen Studien bestätigt wurde (67, 69, 132, 135).

Bei den superfiziellen Basalzellkarzinomen in dieser Studie wurden im Vergleich zum Rest weniger häufig Nachresektionen durchgeführt und häufiger in Lokalanästhesie operiert. In anderen Studien war die Zahl der inkompletten Exzisionen nach einer Operation bei superfiziellen Basalzellkarzinomen höher als bei anderen histologischen Typen (57, 69). Bei Sexton et al., die superfizielle Basalzellkarzinome am ganzen Körper betrachteten, war die Anzahl der inkompletten Exzisionen bei superfiziellen Basalzellkarzinomen jedoch, wie in der vorliegenden Studie, signifikant geringer (21). Die Narkoseart wurde bis jetzt noch nicht mit der histologischen Ausprägung korreliert, weshalb hier kein Vergleich mit anderen Studien gemacht werden kann.

Basalzellkarzinome superfiziellen Typs korrelierten, wie beim Faktor Lokalisation bereits erwähnt, signifikant mit den Lokalisationen Hals und Stirn (, siehe hellgrüne Felder in Tabelle 27), weshalb nicht eindeutig feststellbar ist, wodurch die positiven Prognosen genau bedingt sind. Die drei letztgenannten Studien machten keine Angaben über die Lokalisationen der superfiziellen Basalzellkarzinome, weshalb man keinen Vergleich ziehen kann.

Die zu den aggressiven Formen zählenden sklerodermiformen Basalzellkarzinome sind ein die Prognose verschlechternder Faktor, da in diesen Fällen die Anzahl der Operationen und Nachresektionen signifikant höher war als beim Rest der histologischen Typen. Die hohe Häufigkeit von inkompletten Exzisionen bei dieser Form wurde in anderen Studien mit Basalzellkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und am ganzen Körper bestätigt (21, 34, 69, 135). Die in der vorliegenden Studie im Vergleich zum Rest signifikant höhere Anzahl der Operationen resultierte aus dem signifikant hohen Anteil von Probiopsien und sekundären Deckungen.

Der Typ nodulär, ulzeriert ist ein die Prognose verschlechternder Faktor, da hier signifikant häufiger in ITN operiert wurde und ein signifikant längerer durchschnittlicher stationärer Aufenthalt notwendig war, als bei Patienten mit Basalzellkarzinomen anderen histologischen Typs. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die nodulär, ulzerierten Basalzellkarzinome bei den Patienten in der vorliegenden Studie im Durchschnitt fast signifikant größer waren als die Basalzellkarzinome anderer histologischer Typen (, siehe Tabelle 28, weiß markierte Felder). Zusammenfassend sind die Prognose verbessernde histologische Typen der noduläre, der superfizielle und der nodulär, sklerodermiforme. Beim superfiziellen Typ kann man nicht sicher differenzieren, ob es an dessen Lokalisation oder am Typ selbst liegt. Ein die Prognose ver-

schlechternder Faktor sind die histologischen Typen sklerodermiform und nodulär, ulzeriert. Der histologische Typ beeinflusst als Faktor generell nur die Operationsparameter.

Unterliegende Hautschäden als Prognosefaktor

Bei Vorhandensein von unterliegenden Hautschäden besteht ein Trend zur Verschlechterung der Prognose. Bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen war der Anteil der Fälle, bei denen Hautschäden unterhalb des Basalzellkarzinoms, insbesondere Elastose, histologisch gesichert wurden, fast signifikant höher als bei Patienten mit einem Basalzellkarzinom. In einer Studie von Hallaji et al. wurde dieser Zusammenhang bestätigt (143). Dort war „*abnormal underlying skin*“ ein signifikanter Risikofaktor für multiple Basalzellkarzinome. Zum „*abnormal underlying skin*“ gehörten neben der aktinischen Elastose, Radiodermatitis, Narben, chronische Ulzerationen und Nävi.

Des Weiteren war bei Vorhandensein einer unterliegenden Hautschädigung die Anzahl der Operationen in Vollnarkose signifikant erhöht, was dadurch bedingt sein kann, dass die Läsionen klinisch je nach Grad des unterliegenden Hautschadens größer wirkten.

Weitere Präkanzerosen und aktinische Hautschädigungen als Prognosefaktor

Bei Vorhandensein von weiteren Präkanzerosen und aktinischen Hautschädigungen besteht ein Trend zur Verschlechterung der Prognose. Bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen war der Anteil, bei dem mindestens eine weitere Präkanzerose oder aktinische Hautschädigung herausoperiert wurde, fast signifikant höher als bei Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom.

In einer Studie von Karagas et al. wurde der hier vorgefundene Trend bestätigt. In einer Studie von Richmond-Sinclair et al. wurde das Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen nur mit einem erhöhten Vorkommen von aktinischer Keratose, aber nicht aktinischer Elastose assoziiert (84, 138). Die aktinische Keratose wurde bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen in dieser Studie tendenziell häufiger diagnostiziert als die aktinische Elastose.

Da die Entitäten der Hautschädigungen zum größten Teil die aktinische Elastose und die aktinische Keratose waren, könnte man daraus schließen, dass Patienten, die mehr Hautschädigungen durch UV-Strahlung hatten, gefährdeter waren an multiplen Basalzellkarzinomen zu erkranken. Diese Hypothese wird zusätzlich durch den Trend zu einem erhöhten Anteil diagnostizierter unterliegender Hautschäden bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen gestützt (, hellrosa Felder, Tabelle 28).

Multiple Basalzellkarzinome als Prognosefaktor

Multiple Basalzellkarzinome sind in der vorliegenden Studie als verschlechterndes Ereignis definiert und führen gleichzeitig als Faktor zu einer verschlechternden Prognose, da bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen der Anteil der Patienten mit weiteren malignen Tumoren signifikant höher war als bei Patienten mit einem Basalzellkarzinom.

In einer Studie, die diese Thematik aufgriff, wurde dieser Zusammenhang bestätigt (138). Gründe hierfür könnten eine genetische Prädisposition oder eine hohe UV-Belastung sein. Bei Plattenepithelkarzinomen und Melanomen ist die UV-Strahlung ebenfalls ein Risikofaktor (127, 155, 156), insbesondere bei Patienten mit verringerter DNA-Reparaturkapazität (157, 158). Umgekehrt könnte das Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen aber auch durch eine Radiotherapie, die bei zuvor diagnostizierten Tumoren stattgefunden haben könnte, verursacht sein (143).

4.2.2 Sonstige signifikante Korrelationen und Trends

Geschlecht

Männer hatten einen signifikant höheren Anteil von Basalzellkarzinomen am Ohr als Frauen. Das häufigere Vorkommen von Basalzellkarzinomen am Ohr bei Männern wurde in anderen Studien bestätigt (23, 26, 35, 105, 122, 125). Als Grund für diese signifikante Korrelation wird das Nicht-Vorhandensein von Haaren am Ohr bei Männern angesehen (25).

Frauen hatten einen Trend zu höheren Anteilen von Basalzellkarzinomen an der Nase und am Auge als Männer. In den Studien von Souza et al. und Andrade et al. traten Basalzellkarzinome bei Frauen an der Nase signifikant häufiger auf als bei Männern (105, 126). Dass bei Frauen ein Trend zu Basalzellkarzinomen am Auge besteht, wurde in einer Studie von Friedrich et. al bestätigt (23).

Insgesamt ließen sich in anderen Studien bis auf das bevorzugte Vorkommen von Basalzellkarzinomen am Ohr bei Männern keine klaren Muster bei der Verteilung der Lokalisationen auf die Geschlechter erkennen. In mehreren Studien wurden Basalzellkarzinome bei Männern häufiger an der Schläfe diagnostiziert und bei Frauen häufiger perioral (26, 105, 124). In anderen Studien wiederum wurden Basalzellkarzinome bei Frauen häufiger an der Lippe gefunden (105, 126). Weitere Punkte, die den Vergleich erschweren, sind, dass einerseits die Lokalisationen in den Studien unterschiedlich definiert waren und außerdem auch die Alternativen mit denen die Lokalisation, die signifikant war, verglichen wurde, andere waren (125, 126).

Männer hatten einen signifikant höheren Anteil von nodulär, ulzerierten Basalzellkarzinomen. Dieses Ergebnis kann man nicht mit anderen Studien vergleichen, da in anderen Studien die gemischten Formen in einer Gruppe zusammengefasst oder komplett weggelassen wurden. Da Basalzellkarzinome erst mit der Zeit ulzerieren (18), könnte dies daran liegen, dass Männer später zum Arzt gingen als Frauen. Dieses Verhalten von Männern wurde auch in einer anderen Studie bestätigt (35). Die Verteilung der Geschlechter auf die histologischen Typen der Basalzellkarzinome im Kopf-Hals-Bereich war in den einzelnen Studien unterschiedlich. In manchen Studien gab es Signifikanzen und in anderen wiederum verteilten sich die Typen gleichmäßig auf die Geschlechter (23, 31).

In der vorliegenden Studie bestand der Trend, dass Männer einen höheren Anteil an weiteren herausoperierten Präkanzerosen hatten als Frauen. Bei der Verteilung der Entitäten ließ sich der Trend erkennen, dass der Anteil an aktinischen Keratosen bei Männern erhöht war. Dieser Trend wurde in mehreren Studien bestätigt (86, 159-161). Als Grund dafür wird eine höhere Sonnenexposition von Männern angesehen (162, 163).

Die Männer in der Studie hatten einen signifikant höheren Anteil primärer Deckungen als die Frauen, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass bei Männern auch ein Trend zu weniger Basalzellkarzinomen an der Nase vorlag, die wiederum einen signifikant höheren Anteil an sekundären Deckungen aufwiesen.

Alter

Die Lokalisationen, die mit dem Alter signifikant korreliert waren, waren die Nase, der Hals und die Lippe. Die signifikanten Differenzen der Durchschnittsalter könnten durch die unterschiedlichen Belastungen der Haut durch UV-Strahlung zu erklären sein. Die Nase ist die sonnenexponierteste Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich, der Hals und die Lippen sind weniger sonnenexponiert (46). Am Hals und an der Lippe dauert es demnach länger bis die gleiche Sonnenschädigung eingetreten ist wie an der Nase. Wenn man von der Theorie ausgeht, dass Basalzellkarzinome durch kumulative UV-Belastung entstehen, könnte dies ein Grund dafür sein, weshalb die Patienten mit Basalzellkarzinomen am Hals und an der Lippe bei der Diagnose älter waren als der Rest und die Patienten mit Basalzellkarzinomen an der Nase signifikant jünger. In anderen Studien wurde diese Korrelation des Alters bei Erstdiagnose und der Lokalisation von Basalzellkarzinomen nicht bestätigt (25, 105).

Durchmesser

Die Basalzellkarzinome mit der Lokalisation Nase und des nodulären Typs hatten jeweils eine signifikant kleinere Durchschnittsgröße als der Rest.

In der Studie von Friedrich et al. mit Patienten mit Erstdiagnose in den Jahren 1992–1997 waren keine Trends bezüglich der Verteilung der Lokalisationen auf die Tumorgöße erkennbar (23). Dem gegenüber waren in einer Studie von Demirseren et al. mit Patienten aus den Jahren 2008–2013 die Basalzellkarzinome auf der Wange und der Nase signifikant kleiner als der Rest und die Basalzellkarzinome auf der Kopfhaut größer als der Rest (26). Aus dem Vergleich dieser beiden Studien kann man schließen, dass die Patienten heute aufgeklärter waren als früher und bei Hautveränderungen schneller zum Arzt gingen.

Die Korrelation des Basalzellkarzinomdurchmessers mit dem histologischen Typ brachte in anderen Studien zwar keine signifikanten Ergebnisse (67, 131), es zeigte sich dort jedoch der Trend, dass noduläre Basalzellkarzinome einen kleineren Durchmesser hatten als der Rest.

In der vorliegenden Studie ließ sich der Trend erkennen, dass Basalzellkarzinome am Ohr größer waren als an den restlichen Lokalisationen. Der Trend könnte daraus resultieren, dass Basalzellkarzinome am Ohr für die Patienten nicht gut sichtbar sind. Es gibt bislang keine Studien, die diesen Trend bestätigen.

Lokalisation

Auf der Stirn und am Hals war der Anteil der superfiziellen Basalzellkarzinome signifikant höher als an den anderen Lokalisationen. Die meisten Studien, die sich mit der Verteilung der histologischen Typen auf die Lokalisationen beschäftigten, konnten die signifikant häufige Entwicklung von superfiziellen Basalzellkarzinomen am Hals und auf der Stirn nicht bestätigen (25, 26, 102, 120, 130). Es gab nur eine Studie, die das signifikant häufige Auftreten von superfiziellen Basalzellkarzinomen am Hals (164) und auch nur eine, die das häufige Auftreten auf der Stirn als Trend bestätigte (30).

Ein Trend lag bei der Verteilung der nodulären Basalzellkarzinome vor, deren Anteil im Vergleich zum Rest an der Lokalisation Hals gering war. Das konnte durch andere Studien nicht bestätigt werden.

Beim Vergleich verschiedener Studien ließen sich im Hinblick auf die Verteilung der Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich auf die histologischen Typen keine klaren Muster erkennen (25, 26, 30, 68, 102, 120, 124, 133). Einzig die Studien zu Basalzellkarzinomen am Ohr zeigten relativ einheitlich, dass dort gehäuft aggressive Formen auftraten (68, 125, 153). Dies konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Histologischer Typ

Bei sklerodermiformen Basalzellkarzinomen war der Anteil unterliegender aktinischer Elastose signifikant höher als beim Rest. Diese Signifikanz wurde auch in einer anderen Studie bestätigt (34). Man könnte aus dieser Signifikanz schließen, dass eine erhöhte Sonnenschädigung der Haut signifikant häufiger zu aggressiven Basalzellkarzinomen führen kann. Dies wird auch in drei anderen Studien bestätigt, die zu dem Ergebnis kommen, dass Menschen, die draußen arbeiten, mehr aggressive Formen entwickeln (165-167). Die weiteren Präkanzerosen in dieser Studie waren allerdings nicht signifikant mit dem sklerodermiformen Typ korreliert, was zeigt, dass die sklerodermiforme Form zwar von den unterliegenden Befunden abhängig sein könnte, aber nicht unbedingt davon, wie viele Hautschädigungen es vorher gab, das heißt, wie viel UV-Belastung der Patient in seinem Leben erhielt.

Superfizielle Basalzellkarzinome hatten in dieser Studie im Vergleich zum Rest einen signifikant höheren Anteil von weiteren Präkanzerosen, die herausoperiert wurden, obwohl die unterliegenden Hautschäden einen Trend zum selteneren Vorkommen aufwiesen. Das zeigt, dass die superfiziellen Basalzellkarzinome eher von der intermittierenden UV-Belastung abhängig sein könnten, wie in mehreren Studien vermutet wurde (31, 49).

Befunde im unterliegenden Gewebe des Basalzellkarzinoms

Bei Patienten mit unterliegenden Hautschäden wurden auch signifikant häufiger Präkanzerosen oder sonstige aktinische Hautschädigungen herausoperiert, was bestätigt, dass diese Patienten häufiger der Sonne ausgesetzt gewesen sein könnten als andere. Der Zusammenhang zwischen unterliegenden Befunden und weiteren Präkanzerosen und aktinischen Hautschädigungen wurde bislang in keiner anderen Studie untersucht.

Histologische Typen bei Patienten mit einem singulären und bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen

Die Anteile der verschiedenen histologischen Typen bei Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom unterschieden sich in dieser Studie nicht von den Anteilen bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen. Hieraus lässt sich schließen, dass das häufigere Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen in der Studie von Lovatt et al. (146) (, siehe Seite 20,) durch die Lage des ersten Basalzellkarzinoms am Körperstamm und nicht durch den superfiziellen Typ bedingt war.

4.3 Limitationen

Die Studie barg verschiedene Limitationen. Eine Limitation war, dass in der Studie nur Patienten mit einbezogen wurden, die an einem Klinikum behandelt wurden und keine gesamte Population. Die Ergebnisse könnten in Studien, bei denen eine gesamte Population berücksichtigt wird, anders aussehen, da die Patienten in der untersuchten Region u.a. andere Gewohnheiten haben könnten als die in anderen Regionen.

Eine weitere Limitation stellte das *Follow-Up* der Patienten dar. Die in der Studie enthaltenen Patienten, die beispielsweise erst im Jahr 2014 das erste Mal aufgrund eines Basalzellkarzinoms behandelt wurden, hatten erst eine kurze *Follow-Up-Zeit*. Bei ihnen ist die Wahrscheinlichkeit, dass noch ein weiteres Basalzellkarzinom bzw. ein weiterer maligner Tumor in Zukunft auftritt, höher als bei Patienten, die in früheren Jahren zur Erstbehandlung erschienen sind. Diese malignen Tumore würden die Ergebnisse verändern.

Die in diese Studie als Parameter mit aufgenommenen weiteren Präkanzerosen und aktinischen Hautschädigungen sind mit Vorsicht zu betrachten, da nur die Schädigungen mit aufgenommen wurden, die beim Patienten exzidiert wurden. Man kann von den exzidierten Läsionen nicht sicher darauf schließen, wie viele Hautschädigungen die Patienten tatsächlich hatten.

Eine weitere Limitation war, dass man nicht ausschließen kann, dass Patienten, die an der Heinrich-Heine-Universität in der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie oder in der Dermatologie behandelt wurden, sich nach der Behandlung bei einem erneuten Auftreten von Basalzellkarzinomen oder weiteren malignen Tumoren in einer anderen Institution behandeln lassen.

Des Weiteren war limitierend, dass die Lokalisationen der Basalzellkarzinome und weiteren malignen Tumore in große anatomische Teilbereiche gegliedert waren. Dies kam insbesondere bei der Untersuchung der Übereinstimmungen der Lokalisation von Basalzellkarzinom und weiterem malignen Tumor beim jeweiligen Patienten zum Tragen, da man nicht genau feststellen konnte, ob die weiteren malignen Tumore an der Stelle auftraten, an der vorher ein Basalzellkarzinom war oder in der Nachbarschaft.

Außerdem war bei der Aufnahme der aktinischen Elastose nicht mit erfasst, welcher Schweregrad der Elastose vorlag. Dies war insofern limitierend, als man mit der Angabe des Grades insbesondere bei den Befunden am Boden des Basalzellkarzinoms genauere Schlüsse in Bezug auf die Entwicklung verschiedener histologischer Typen in Abhängigkeit von der Haut-

schädigung hätte ziehen können. Die Hypothese, dass aggressivere Basalzellkarzinome häufiger auf Hautpartien wachsen, die stärker sonnengeschädigt sind, hätte damit noch genauer untersucht bzw. bestätigt werden können.

Eine weitere Limitation war, dass keine Angaben der Patienten über Risikofaktoren wie Rauchen, Radiotherapie in der Kindheit, Sonnenbrände in der Kindheit und im Alter etc. vorlagen. Diese Risikofaktoren beeinflussen die Parameter der Basalzellkarzinome eventuell und könnten für bestimmte Ergebnisse dieser Studie mit verantwortlich sein.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend ergibt sich aus der Diskussion, dass an den Basalzellkarzinomen bei Patienten, die an der Heinrich-Heine-Universität behandelt wurden, positive Entwicklungstendenzen, aber auch negative Faktoren auffielen.

Bei Betrachtung der einzelnen Tumorparameter, konnte man im Vergleich mit früheren Studien die folgenden positiven Entwicklungen erkennen:

- Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie ist im Vergleich zu früheren Studien erhöht.
- Der Durchmesser der Basalzellkarzinome ist im Vergleich zu früheren Studien kleiner.
- Die Entwicklung hin zu weniger aggressiven Basalzellkarzinomen.
- Weniger unterliegende Hautschäden, die durch die UV-Strahlung bedingt sind.

Aus diesen positiven Entwicklungen kann man schließen, dass die Bevölkerung sich heute besser gegen UV-Belastung schützt als früher. Möglicherweise hat hier die bessere Aufklärung der Patienten, aber auch die seit 2008 von den Krankenkassen für die Bevölkerung zur Verfügung gestellte kostenlose Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung dazu beigetragen.

Bei den männlichen Patienten wurden mehr singuläre Basalzellkarzinome, mehr multiple Basalzellkarzinome und mehr weitere maligne Tumore diagnostiziert, weshalb bei Männern eine noch größere Vorsicht durch regelmäßige Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchungen und auch *Follow-Up*-Kontrollen geboten sein sollte als bei Frauen. Außerdem sollte die Aufklärung über die Entwicklung von Basalzellkarzinomen insbesondere bei Männern verbessert werden. Es gab in dieser Studie mehrere Anhaltspunkte dafür, dass Männer sich im Gegensatz zu Frauen nicht so gut gegen UV-Belastung schützten. Hierzu gehörten die signifikant häufiger vorkommenden ulzerierten Basalzellkarzinomformen und der Trend zu mehr herausoperierten Präkanzerosen und anderen aktinischen Hautschädigungen beim männlichen Geschlecht ($p=0,094$). Des Weiteren ist die Aufklärung über das häufigere Wachstum von Basalzellkarzinomen am Ohr bei der männlichen Bevölkerung von großer Bedeutung.

Betrachtet man die Prognose von verbessernden und verschlechternden Faktoren, wird ersichtlich, dass die aktuell angewendeten Operationstechniken erfolgreich und komplikationslos eingesetzt wurden. Die anatomisch weniger komplizierten Lokalisationen gehörten im Hinblick auf die Operationsparameter zu den verbessernden Faktoren und die komplizierteren zu den verschlechternden Faktoren. Abhängig vom histologischen Typ gehörten die

nicht-aggressiven Basalzellkarzinome zu den die Prognose verbessernden und die aggressiven zu den verschlechternden Faktoren. Bei Basalzellkarzinomen an der Lokalisation Auge oder sklerodermiformen Basalzellkarzinomen könnte man überlegen, ob man die Patienten in diesen Fällen öfter mit Hilfe der mikrographischen Chirurgie und des Schnellschnittverfahrens operiert, um die erhöhte Anzahl der Nachresektionen zu senken. Deren Anzahl war in dieser Studie höher als die in anderen Studien, was dafür spricht, dass die Ästhetik eine große Rolle gespielt haben kann und deshalb initial nicht so großzügig exzidiert wurde. Weitere Gründe dafür könnten sein, dass viele komplizierte Befunde an die Universitätsklinik Düsseldorf überwiesen wurden oder dass die Läsionen im Zweifel nachexzidiert wurden. Das würde auch die geringe Rezidivrate der Basalzellkarzinome in dieser Studie erklären.

Interessant ist, dass die sklerodermiformen Basalzellkarzinome in der Studie signifikant häufiger unterliegende aktinische Elastose aufwiesen, obwohl bei den Patienten mit sklerodermiformen Basalzellkarzinomen nicht signifikant häufiger weitere Präkanzerosen und aktinische Hautschädigungen exzidiert wurden als bei den übrigen histologischen Ausprägungen. Das deutet darauf hin, dass sklerodermiforme Basalzellkarzinome, die eine aggressive Form darstellen, häufiger an Stellen, die von der Sonne vorgeschädigt sind, wachsen. Dem gegenüber bestand bei den Patienten mit superfiziellen Basalzellkarzinomen der Trend, dass häufiger weitere Präkanzerosen exzidiert wurden als beim Rest, obwohl dort ein Trend zum selteneren Auftreten von unter dem Basalzellkarzinom befindlichen Hautschädigungen beobachtet wurde. Insgesamt kann man vermuten, dass die aggressiven Basalzellkarzinome bevorzugt an Stellen, die Schäden durch die UV-Strahlung haben, wachsen und superfizielle Basalzellkarzinome an Stellen, die diese Schädigungen nicht aufweisen. Das scheint aber, wie die exzidierten Präkanzerosen zeigten, nicht von der UV-Belastung der Patienten oder der Reaktion auf diese abzuhängen, sondern davon, auf welchem Boden die histologischen Subtypen der Basalzellkarzinome bevorzugt wachsen. Man kann dementsprechend nicht davon ausgehen, dass bei Patienten mit weniger aktinischen Hautschädigungen weniger aggressive Basalzellkarzinome auftreten. Es könnte eine genetische Ursache haben, ob sich auf Haut mit aktinischer Elastose oder auf Haut ohne mikroskopisch sichtbare Schädigung eher ein Basalzellkarzinom entwickelt.

Insgesamt lässt sich aus der vorliegenden Studie schließen, dass die Entwicklung der Patientenaufklärung, Prävention (durch regelmäßige Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchungen) und Behandlung von Basalzellkarzinomen auf einem guten Weg ist, aber Aspekte wie die Aufklärung beim männlichen Geschlecht und die Operationen bei aggressiven Formen der Tumore noch zu verbessern sind. Die *Follow-Up*-Zeit in Deutschland ist, wie in der Diskussi-

on bereits erörtert, ausreichend, um die meisten Folgen von Hautkrebs, wie das Entstehen von weiteren Tumoren, frühzeitig zu erkennen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass nach der ersten Diagnose eines Hauttumors häufig weitere Hauttumore, auch anderer Art, auftreten. Des Weiteren sollte man Patienten ab einem bestimmten Alter zeigen, wie sie selber ihren Körper untersuchen können, um Hauttumore früh zu entdecken und dadurch die Prognose zu verbessern. Das Thema Hautkrebs wird in den nächsten Jahren voraussichtlich noch aktueller werden als jetzt, da eine nach wie vor hohe Sonnenexposition und ein weiterer Anstieg der Lebenserwartung abzusehen sind.

Um die Ätiologie, insbesondere die Ursachen des Entstehens der unterschiedlichen histologisch abgrenzbaren Subtypen vollständig erklären zu können, bedarf es weiterer Forschung.

5 Literaturverzeichnis

1. Fuhrmann, V., J. Lommen, D.D. Singh, N.R. Kübler, and H. Holtmann, *Correlation of Basal Cell Carcinoma Variables with Operation Variables: Which Factors can Improve Patients' Treatment Burden?* World J Surg Surgical Res, **2018**. 1: 1030.
2. Holtmann, H., V. Fuhrmann, K. Sander, C. Sproll, N.R. Kübler, D.D. Singh, and J. Lommen, *Histopathological and patient-related characteristics of basal cell carcinomas of the head and neck influencing therapeutic management*. Dermatol Reports, **2018**. 10(2): 7674.
3. Miller, S.J., *Biology of basal cell carcinoma (Part I)*. J Am Acad Dermatol, **1991**. 24(1): 1-13.
4. Lomas, A., J. Leonardi-Bee, and F. Bath-Hextall, *A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer*. Br J Dermatol, **2012**. 166(5): 1069-1080.
5. Rudolph, C., M. Schnoor, N. Eisemann, and A. Katalinic, *Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010*. J Dtsch Dermatol Ges, **2015**. 13(8): 788-797.
6. Liersch, J. and J. Schaller, *[Basal cell carcinoma and rare form variants]*. Pathologe, **2014**. 35(5): 433-442.
7. Gallagher, R.P., G.B. Hill, C.D. Bajdik, S. Fincham, A.J. Coldman, D.I. McLean, and W.J. Threlfall, *Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma*. Arch Dermatol, **1995**. 131(2): 157-163.
8. Corona, R., E. Dogliotti, M. D'Errico, F. Sera, I. Iavarone, G. Baliva, L.M. Chinni, T. Gobello, C. Mazzanti, P. Puddu, and P. Pasquini, *Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life*. Arch Dermatol, **2001**. 137(9): 1162-1168.
9. Zargari, O., *Radiation-induced basal cell carcinoma*. Dermatol Pract Concept, **2015**. 5(2): 109-112.
10. Fabbrocini, G., M. Triassi, M.C. Mauriello, G. Torre, M.C. Annunziata, V. De Vita, F. Pastore, V. D'Arco, and G. Monfrecola, *Epidemiology of skin cancer: role of some environmental factors*. Cancers (Basel), **2010**. 2(4): 1980-1989.
11. Levi, F., C. La Vecchia, L. Randimbison, V.C. Te, and G. Erler, *Incidence of invasive cancers following cutaneous malignant melanoma*. Int J Cancer, **1997**. 72(5): 776-779.
12. Levi, F., L. Randimbison, C. La Vecchia, G. Erler, and V.C. Te, *Incidence of invasive cancers following squamous cell skin cancer*. Am J Epidemiol, **1997**. 146(9): 734-739.

13. Mansfield, A.S., K.G. Rabe, S.L. Slager, S.M. Schwager, T.G. Call, J.D. Brewer, and T.D. Shanafelt, *Skin cancer surveillance and malignancies of the skin in a community-dwelling cohort of patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia*. J Oncol Pract, **2014**. 10(1): e1-4.
14. Kempf, W., K.D. Mertz, J. Kanitakis, and G.F. Hofbauer, *Critical skin cancer in organ transplant recipients-a dermatopathological view*. Curr Probl Dermatol, **2012**. 43: 18-35.
15. Sellheyer, K., [*Basal cell carcinoma and stem cell markers : Contribution to possible histogenesis?*]. Hautarzt, **2011**. 62(2): 119-127.
16. Youssef, K.K., A. Van Keymeulen, G. Lapouge, B. Beck, C. Michaux, Y. Achouri, P.A. Sotiropoulou, and C. Blanpain, *Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma*. Nat Cell Biol, **2010**. 12(3): 299-305.
17. Hauschild, A., H. Breuninger, R. Kaufmann, R.D. Kortmann, M. Klein, J. Werner, J. Reifenberger, T. Dirschka, and C. Garbe, *Brief S2k guidelines-Basal cell carcinoma of the skin*. J Dtsch Dermatol Ges, **2013**. 11 Suppl 3: 10-5, 11-6.
18. Marzuka, A.G. and S.E. Book, *Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management*. Yale J Biol Med, **2015**. 88(2): 167-179.
19. Nedved, D., V. Tonkovic-Capin, E. Hunt, N. Zaidi, M.J. Kucenic, J.J. Graves, and G.R. Fraga, *Diagnostic concordance rates in the subtyping of basal cell carcinoma by different dermatopathologists*. J Cutan Pathol, **2014**. 41(1): 9-13.
20. Vantuchova, C., *Histological Types of Basal Cell Carcinoma*. Scripta Medica, **2006**. 79: 261-270.
21. Sexton, M., D.B. Jones, and M.E. Maloney, *Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms*. J Am Acad Dermatol, **1990**. 23(6 Pt 1): 1118-1126.
22. Crowson, A.N., *Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications*. Mod Pathol, **2006**. 19 Suppl 2: 127-147.
23. Friedrich, R.E., M. Giese, L. Li, Y. Schenk, and R. Schmelzle, *Diagnosis, treatment and follow-up control in 124 patients with basal cell carcinoma of the maxillofacial region treated from 1992 to 1997*. Anticancer Res, **2005**. 25(3a): 1693-1697.
24. Piesold, J.U., S. Vent, R. Kruger, and H. Pistner, [*Treatment results after surgery for basal cell carcinomas of the head and neck region taking into consideration various reconstruction techniques*]. Mund Kiefer Gesichtschir, **2005**. 9(3): 143-151.

25. Heckmann, M., F. Zogelmeier, and B. Konz, *Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure*. Arch Dermatol, **2002**. 138(11): 1494-1497.
26. Demirseren, D.D., C. Ceran, B. Aksam, M.E. Demirseren, and A. Metin, *Basal cell carcinoma of the head and neck region: a retrospective analysis of completely excised 331 cases*. J Skin Cancer, **2014**. 2014: 858636.
27. Abbas, O.L. and H. Borman, *Basal cell carcinoma: a single-center experience*. ISRN Dermatol, **2012**. 2012: 246542.
28. Cho, S., M.H. Kim, K.K. Whang, and J.H. Hahm, *Clinical and histopathological characteristics of basal cell carcinoma in Korean patients*. J Dermatol, **1999**. 26(8): 494-501.
29. Niederhagen, B., J.J. von Lindern, S. Berge, T. Appel, R.H. Reich, and E. Kruger, *Staged operations for basal cell carcinoma of the face*. Br J Oral Maxillofac Surg, **2000**. 38(5): 477-479.
30. Scrivener, Y., E. Grosshans, and B. Cribier, *Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype*. Br J Dermatol, **2002**. 147(1): 41-47.
31. McCormack, C.J., J.W. Kelly, and A.P. Dorevitch, *Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes*. Arch Dermatol, **1997**. 133(5): 593-596.
32. Dixon, A.Y., S.H. Lee, and D.H. McGregor, *Histologic features predictive of basal cell carcinoma recurrence: results of a multivariate analysis*. J Cutan Pathol, **1993**. 20(2): 137-142.
33. Goldberg, L.H., *Basal cell carcinoma*. Lancet, **1996**. 347(9002): 663-667.
34. Kaur, P., M. Mulvaney, and J.A. Carlson, *Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis*. Am J Dermatopathol, **2006**. 28(4): 293-307.
35. Zargaran, M., A. Moghimbeigi, A. Monsef, H. Teimourian, and S. Shojaei, *A clinicopathological survey of Basal cell carcinoma in an Iranian population*. J Dent (Shiraz), **2013**. 14(4): 170-177.
36. Friedman, G.D. and I.S. Tekawa, *Association of basal cell skin cancers with other cancers (United States)*. Cancer Causes Control, **2000**. 11(10): 891-897.
37. Kerr, J.F., A.H. Wyllie, and A.R. Currie, *Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics*. Br J Cancer, **1972**. 26(4): 239-57.

38. Thompson, C.B., *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease*. Science, **1995**. 267(5203): 1456-1462.
39. Sjostrom, J. and J. Bergh, *How apoptosis is regulated, and what goes wrong in cancer*. Bmj, **2001**. 322(7301): 1538-1539.
40. Grossman, D. and D.J. Leffell, *The molecular basis of nonmelanoma skin cancer: new understanding*. Arch Dermatol, **1997**. 133(10): 1263-1270.
41. Batinac, T., G. Zamolo, M. Coklo, I. Hadzisejdic, C. Stemberger, and G. Zauhar, *Expression of cell cycle and apoptosis regulatory proteins in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma*. Pathol Res Pract, **2006**. 202(8): 599-607.
42. Schwarz, T., *Mechanisms of UV-induced immunosuppression*. Keio J Med, **2005**. 54(4): 165-171.
43. Wei, Q., G.M. Matanoski, E.R. Farmer, M.A. Hedayati, and L. Grossman, *DNA repair related to multiple skin cancers and drug use*. Cancer Res, **1994**. 54(2): 437-440.
44. Vasto, S., M. Malavolta, and G. Pawelec, *Age and immunity*. Immun Ageing, **2006**. 3: 2.
45. Raasch, B., R. MacLennan, I. Wronski, and I. Robertson, *Body site specific incidence of basal and squamous cell carcinoma in an exposed population, Townsville, Australia*. Mutat Res, **1998**. 422(1): 101-106.
46. Urbach, F., *Geographic distribution of skin cancer*. J Surg Oncol, **1971**. 3(3): 219-234.
47. Zanetti, R., S. Rosso, C. Martinez, A. Nieto, A. Miranda, M. Mercier, D.I. Loria, A. Osterlind, R. Greinert, C. Navarro, G. Fabbrocini, C. Barbera, H. Sancho-Garnier, L. Gafa, A. Chiarugi, and R. Mossotti, *Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study*. Br J Cancer, **2006**. 94(5): 743-751.
48. Krickler, A., B.K. Armstrong, D.R. English, and P.J. Heenan, *Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia*. Int J Cancer, **1995**. 60(4): 489-494.
49. Bastiaens, M.T., J.J. Hoefnagel, J.A. Bruijn, R.G. Westendorp, B.J. Vermeer, and J.N. Bouwes Bavinck, *Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors*. J Invest Dermatol, **1998**. 110(6): 880-884.
50. Halling, F., *[Malignant facial tumors. Ambulatory therapy and new methods of cancer prevention]*. Mund Kiefer Gesichtschir, **2002**. 6(1): 27-33.

51. Ragi, J.M., D. Patel, A. Masud, and B.K. Rao, *Nonmelanoma skin cancer of the ear: frequency, patients' knowledge, and photoprotection practices*. *Dermatol Surg*, **2010**. 36(8): 1232-1239.
52. Nikolaou, V., A.J. Stratigos, C. Antoniou, V. Sypsa, G. Avgerinou, I. Danopoulou, E. Nicolaidou, and A.D. Katsambas, *Sun exposure behavior and protection practices in a Mediterranean population: a questionnaire-based study*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, **2009**. 25(3): 132-137.
53. de Blacam, C., C.M. Dermott, C. Sugrue, D. Kilmartin, and J. Kelly, *Patient awareness and sun protection behaviour following excision of basal cell carcinoma*. *Surgeon*, **2015**.
54. Boggild, A.K. and L. From, *Barriers to sun safety in a Canadian outpatient population*. *J Cutan Med Surg*, **2003**. 7(4): 292-299.
55. Jorgensen, C.M., *Scientific recommendations and human behaviour: sitting out in the sun*. *Lancet*, **2002**. 360(9330): 351-352.
56. Kyrgidis, A., K. Vahtsevanos, T.G. Tzellos, P. Xirou, K. Kitikidou, K. Antoniadis, C.C. Zouboulis, and S. Triaridis, *Clinical, histological and demographic predictors for recurrence and second primary tumours of head and neck basal cell carcinoma. A 1062 patient-cohort study from a tertiary cancer referral hospital*. *Eur J Dermatol*, **2010**. 20(3): 276-282.
57. Takata Pontes, L., R. Fantelli Stelini, M.L. Cintra, R.F. Magalhaes, P.E. Velho, and A.M. Moraes, *The importance of superficial basal cell carcinoma in a retrospective study of 139 patients who underwent Mohs micrographic surgery in a Brazilian university hospital*. *Clinics*, **2015**. 70(11): 721-725.
58. Motley, R.J., D.J. Gould, W.S. Douglas, and N.B. Simpson, *Treatment of basal cell carcinoma by dermatologists in the United Kingdom. British Association of Dermatologists Audit Subcommittee and the British Society for Dermatological Surgery*. *Br J Dermatol*, **1995**. 132(3): 437-440.
59. Kokoszka, A. and N. Scheinfeld, *Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma*. *Dermatol Surg*, **2003**. 29(6): 566-571.
60. Bath-Hextall, F.J., W. Perkins, J. Bong, and H.C. Williams, *Interventions for basal cell carcinoma of the skin*. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**(1): Cd003412.
61. Rhodes, L.E., M. de Rie, Y. Enstrom, R. Groves, T. Morken, V. Goulden, G.A. Wong, J.J. Grob, S. Varma, and P. Wolf, *Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial*. *Arch Dermatol*, **2004**. 140(1): 17-23.

62. Thissen, M.R., M.H. Neumann, and L.J. Schouten, *A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas*. Arch Dermatol, **1999**. 135(10): 1177-1183.
63. Wilson, A.W., G. Howsam, V. Santhanam, D. Macpherson, J. Grant, C.A. Pratt, and J.V. Townend, *Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck*. Br J Oral Maxillofac Surg, **2004**. 42(4): 311-314.
64. Fleming, I.D., R. Amonette, T. Monaghan, and M.D. Fleming, *Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin*. Cancer, **1995**. 75(2 Suppl): 699-704.
65. Schulze, H.J., B. Cribier, L. Requena, J. Reifemberger, C. Ferrandiz, A. Garcia Diez, V. Tebbs, and S. McRae, *Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe*. Br J Dermatol, **2005**. 152(5): 939-947.
66. Arits, A.H., K. Mosterd, B.A. Essers, E. Spoorenberg, A. Sommer, M.J. De Rooij, H.P. van Pelt, P.J. Quaedvlieg, G.A. Krekels, P.A. van Neer, J.J. Rijzewijk, A.J. van Geest, P.M. Steijlen, P.J. Nelemans, and N.W. Kelleners-Smeets, *Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, **2013**. 14(7): 647-654.
67. Husler, R., F.L. Schlittler, J. Kreutziger, M. Streit, A. Banic, F. Schoni-Affolter, R.E. Hunger, and M.A. Constaninescu, *Staged surgical therapy of basal cell carcinoma of the head and neck region: an evaluation of 500 procedures*. Swiss Med Wkly, **2008**. 138(49-50): 746-51.
68. Walker, P. and D. Hill, *Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment*. Australas J Dermatol, **2006**. 47(1): 1-12.
69. Husein-Elahmed, H., J. Aneiros-Fernandez, M.T. Gutierrez-Salmeron, J. Aneiros-Cachaza, and R. Naranjo-Sintes, *Assessment of incompletely excised basal cell carcinomas in six facial areas: influence of elastosis*. Dermatology, **2012**. 224(2): 177-183.
70. Dreier, J., P.F. Cheng, I. Bogdan Alleman, A. Gugger, J. Hafner, A. Tschopp, S.M. Goldinger, M.P. Levesque, and R. Dummer, *Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis*. Br J Dermatol, **2014**. 171(5): 1066-1072.
71. van Rijsingen, M., I. Seubring, B. Maessen-Visch, S. Lavrijsen, B. van Bergen, J. Groenewoud, and M.J. Gerritsen, *Insight into the number of pre-malignancies and malignancies of the skin in a hospital population in the Netherlands*. Eur J Dermatol, **2015**. 25(3): 261-265.

-
72. Rowe, D.E., R.J. Carroll, and C.L. Jr. Day, *Long-Term Recurrence Rates in Previously Untreated (Primary) Basal Cell Carcinoma: Implications for Patient Follow-Up*. *Dermatol Surg*, **1989**. 15(3): 315-328.
 73. Montagna, W. and K. Carlisle, *Structural changes in aging human skin*. *J Invest Dermatol*, **1979**. 73(1): 47-53.
 74. Bouissou, H., M.T. Pieraggi, M. Julian, and T. Savit, *The elastic tissue of the skin. A comparison of spontaneous and actinic (solar) aging*. *Int J Dermatol*, **1988**. 27(5): 327-335.
 75. Imayama, S., K. Nakamura, M. Takeuchi, Y. Hori, Y. Takema, Y. Sakaino, and G. Imokawa, *Ultraviolet-B irradiation deforms the configuration of elastic fibers during the induction of actinic elastosis in rats*. *J Dermatol Sci*, **1994**. 7(1): 32-38.
 76. Calderone, D.C. and N.A. Fenske, *The clinical spectrum of actinic elastosis*. *J Am Acad Dermatol*, **1995**. 32(6): 1016-1024.
 77. Lober, C. and N. Fenske, *Actinic elastosis (senile elastosis)*. *Clinical dermatology*, **1987**. 1: 1-9.
 78. Rossi, R., M. Mori, and T. Lotti, *Actinic keratosis*. *Int J Dermatol*, **2007**. 46(9): 895-904.
 79. Ortonne, J.P., *From actinic keratosis to squamous cell carcinoma*. *Br J Dermatol*, **2002**. 146 Suppl 61: 20-23.
 80. Schmook, T. and E. Stockfleth, *Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe*. *J Dermatolog Treat*, **2003**. 14 Suppl 3: 3-10.
 81. Speight, E.L., M.G. Dahl, and P.M. Farr, *Actinic keratosis induced by use of sunbed*. *Bmj*, **1994**. 308(6925): 415.
 82. Cockerell, C.J., *Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis")*. *J Am Acad Dermatol*, **2000**. 42(1 Pt 2): 11-17.
 83. Ackerman, A.B. and J.M. Mones, *Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma*. *Br J Dermatol*, **2006**. 155(1): 9-22.
 84. Richmond-Sinclair, N.M., N. Pandeya, G.M. Williams, R.E. Neale, J.C. van der Pols, and A.C. Green, *Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: a 16-year longitudinal study*. *Int J Cancer*, **2010**. 127(11): 2622-2629.
 85. Neale, R.E., M. Davis, N. Pandeya, D.C. Whiteman, and A.C. Green, *Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure*. *J Am Acad Dermatol*, **2007**. 56(3): 380-386.

86. Rosen, R.H. and H. Studniberg, *Solar keratoses: analysis in a dermatological practice in Australia*. *Australas J Dermatol*, **2003**. 44(1): 34-39.
87. Gandhi, S.A. and J. Kampp, *Skin Cancer Epidemiology, Detection, and Management*. *Med Clin North Am*, **2015**. 99(6): 1323-1335.
88. Gonçalves, C.P., B.M. Trope, and M. Ramos-e-Silva, *Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: a study in a Brazilian reference center*. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, **2015**. 8: 339-344.
89. Jensen, P., S. Hansen, B. Moller, T. Leivestad, P. Pfeffer, O. Geiran, P. Fauchald, and S. Simonsen, *Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens*. *J Am Acad Dermatol*, **1999**. 40(2 Pt 1): 177-186.
90. Keim, U., J.C. van der Pols, G.M. Williams, and A.C. Green, *Exclusive development of a single type of keratinocyte skin cancer: evidence from an Australian population-based cohort study*. *J Invest Dermatol*, **2015**. 135(3): 728-733.
91. Levi, F., C. La Vecchia, V.C. Te, L. Randimbison, and G. Erler, *Incidence of invasive cancers following basal cell skin cancer*. *Am J Epidemiol*, **1998**. 147(8): 722-726.
92. Flohil, S.C., R.J. van der Leest, L.R. Arends, E. de Vries, and T. Nijsten, *Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Cancer*, **2013**. 49(10): 2365-2375.
93. Gandini, S., F. Sera, M.S. Cattaruzza, P. Pasquini, D. Abeni, P. Boyle, and C.F. Melchi, *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi*. *Eur J Cancer*, **2005**. 41(1): 28-44.
94. Elwood, J.M. and J. Jopson, *Melanoma and sun exposure: an overview of published studies*. *Int J Cancer*, **1997**. 73(2): 198-203.
95. *The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review*. *Int J Cancer*, **2007**. 120(5): 1116-1122.
96. Krickler, A., B.K. Armstrong, and D.R. English, *Sun exposure and non-melanocytic skin cancer*. *Cancer Causes Control*, **1994**. 5(4): 367-392.
97. Zanetti, R., S. Rosso, C. Martinez, C. Navarro, S. Schraub, H. Sancho-Garnier, S. Franceschi, L. Gafa, E. Perea, M.J. Tormo, R. Laurent, C. Schrameck, M. Cristofolini, R. Tumino, and J. Wechsler, *The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin*. *Br J Cancer*, **1996**. 73(11): 1440-1446.
98. Rosso, S., R. Zanetti, C. Martinez, M.J. Tormo, S. Schraub, H. Sancho-Garnier, S. Franceschi, L. Gafa, E. Perea, C. Navarro, R. Laurent, C. Schrameck, R. Talamini, R. Tumino, and J. Wechsler, *The multicentre south European study 'Helios'. II: Different*

- sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin.* Br J Cancer, **1996**. 73(11): 1447-1454.
99. Franceschi, S., F. Levi, L. Randimbison, and C. La Vecchia, *Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues.* Int J Cancer, **1996**. 67(1): 24-28.
100. Rustemeyer, J., V. Thieme, L. Gunther, and A. Bremerich, [*Experiences with surgical management of facial basal cell carcinoma and procedures for plastic reconstruction*]. Mund Kiefer Gesichtschir, **2005**. 9(4): 220-224.
101. Mueller, C.K., K. Nicolaus, M. Thorwarth, and S. Schultze-Mosgau, *Multivariate analysis of the influence of patient-, tumor-, and management-related factors on the outcome of surgical therapy for facial basal-cell carcinoma.* Oral Maxillofac Surg, **2010**. 14(3): 163-168.
102. Janjua, O.S. and S.M. Qureshi, *Basal cell carcinoma of the head and neck region: an analysis of 171 cases.* J Skin Cancer, **2012**. 2012: 943472.
103. Monballiu, G., *Basal cell carcinomata of the head and neck.* Br J Plast Surg, **1968**. 21(2): 200-211.
104. Rawashdeh, M.A. and I. Matalka, *Basal cell carcinoma of the maxillofacial region: site distribution and incidence rates in Arab/Jordanians, 1991 to 2000.* J Oral Maxillofac Surg, **2004**. 62(2): 145-149.
105. Souza, C.F., E.P. Thome, P.F. Menegotto, J.V. Schmitt, J.R. Shibue, and R.G. Tarle, *Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions.* An Bras Dermatol, **2011**. 86(2): 272-277.
106. Christenson, L.J., T.A. Borrowman, C.M. Vachon, M.M. Tollefson, C.C. Otley, A.L. Weaver, and R.K. Roenigk, *Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years.* Jama, **2005**. 294(6): 681-690.
107. Levine, H.L. and P.L. Bailin, *Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of the high risk patient.* Laryngoscope, **1980**. 90(6 Pt 1): 955-961.
108. Jacobs, G.H., J.J. Rippey, and M. Altini, *Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma.* Cancer, **1982**. 49(3): 533-537.
109. Silverman, M.K., A.W. Kopf, R.S. Bart, C.M. Grin, and M.S. Levenstein, *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision.* J Dermatol Surg Oncol, **1992**. 18(6): 471-476.
110. Sherry, K.R., L.A. Reid, and A.D. Wilmshurst, *A five year review of basal cell carcinoma excisions.* J Plast Reconstr Aesthet Surg, **2010**. 63(9): 1485-1489.

111. Flohil, S.C., S. Koljenovic, E.R. de Haas, L.I. Overbeek, E. de Vries, and T. Nijsten, *Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands*. Br J Dermatol, **2011**. 165(4): 874-881.
112. Rivers, J.K., B.D. Mistry, T. Hung, K. Vostretsova, and N. Mistry, *A 13-Year Retrospective Study of Basal Cell Carcinoma in a Canadian Dermatology Practice: A Comparison Between Anatomical Location and Histopathologic Subtypes*. J Cutan Med Surg, **2015**: 1-8.
113. Dakubo, G.D., J.P. Jakupciak, M.A. Birch-Machin, and R.L. Parr, *Clinical implications and utility of field cancerization*. Cancer Cell Int, **2007**. 7(1): 1-12.
114. Marcil, I. and R.S. Stern, *Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis*. Arch Dermatol, **2000**. 136(12): 1524-1530.
115. Nugent, Z., A.A. Demers, M.C. Wiseman, C. Mihalciou, and E.V. Kliewer, *Risk of second primary cancer and death following a diagnosis of nonmelanoma skin cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, **2005**. 14(11 Pt 1): 2584-2590.
116. Marghoob, A.A., J. Slade, T.G. Salopek, A.W. Kopf, R.S. Bart, and D.S. Rigel, *Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications*. Cancer, **1995**. 75(2 Suppl): 707-714.
117. Lindelof, B., B. Sigurgeirsson, P. Wallberg, and G. Eklund, *Occurrence of other malignancies in 1973 patients with basal cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol, **1991**. 25(2 Pt 1): 245-248.
118. Milan, T., E. Pukkala, P.K. Verkasalo, J. Kaprio, C.T. Jansen, M. Koskenvuo, and L. Teppo, *Subsequent primary cancers after basal-cell carcinoma: A nationwide study in Finland from 1953 to 1995*. Int J Cancer, **2000**. 87(2): 283-288.
119. Brewer, J.D., T.M. Habermann, and T.D. Shanafelt, *Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management*. Int J Dermatol, **2014**. 53(3): 267-274.
120. Chang, J.M. and X.M. Gao, *Clinical and histopathological characteristics of basal cell carcinoma in Chinese patients*. Chin Med J, **2013**. 126(2): 211-214.
121. Betti, R., G. Radaelli, C. Bombonato, C. Crosti, A. Cerri, and S. Menni, *Anatomic location of Basal cell carcinomas may favor certain histologic subtypes*. J Cutan Med Surg, **2010**. 14(6): 298-302.
122. Peres, L.P., J.Z. Fiorentin, S. Baptista Tda, D.G. Fuzina, and L.F. Blanco, *Clinical and histopathological profile of basal cell carcinoma in a population from Criciuma, Santa Catarina, Brazil*. An Bras Dermatol, **2012**. 87(4): 657-659.

123. Raasch, B.A., P.G. Buettner, and C. Garbe, *Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution*. Br J Dermatol, **2006**. 155(2): 401-407.
124. Puizina-Ivic, N., B. Matokovic, I. Gluncic, S. Maslovara, and J. Vela-Ljubic, *Histopathologic variants of basal cell carcinoma correlation with sex, age and localization*. J Med Syst, **1999**. 23(5): 389-400.
125. Jarell, A.D. and T.W. Mully, *Basal cell carcinoma on the ear is more likely to be of an aggressive phenotype in both men and women*. J Am Acad Dermatol, **2012**. 66(5): 780-784.
126. Andrade, P., M.M. Brites, R. Vieira, A. Mariano, J.P. Reis, O. Tellechea, and A. Figueiredo, *Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a Department of Dermatology: a 5 year review*. An Bras Dermatol, **2012**. 87(2): 212-219.
127. Cantwell, M.M., L.J. Murray, D. Catney, D. Donnelly, P. Autier, M. Boniol, C. Fox, R.J. Middleton, O.M. Dolan, and A.T. Gavin, *Second primary cancers in patients with skin cancer: a population-based study in Northern Ireland*. Br J Cancer, **2009**. 100(1): 174-177.
128. Bower, C.P., J.T. Lear, S. Bygrave, D. Etherington, I. Harvey, and C.B. Archer, *Basal cell carcinoma and risk of subsequent malignancies: A cancer registry-based study in southwest England*. J Am Acad Dermatol, **2000**. 42(6): 988-991.
129. Wu, A., M.T. Sun, S.C. Huilgol, S. Madge, and D. Selva, *Histological subtypes of periocular basal cell carcinoma*. Clin Experiment Ophthalmol, **2014**. 42(7): 603-607.
130. Betti, R., E. Inselvini, M. Carducci, and C. Crosti, *Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas*. Int J Dermatol, **1995**. 34(3): 174-176.
131. Paavilainen, V., M. Aaltonen, J. Tuominen, and K.M. Saari, *Histological characteristics of basal cell carcinoma of the eyelid*. Ophthalmic Res, **2007**. 39(1): 45-48.
132. Husein-Elahmed, H., J. Aneiros-Fernandez, M.T. Gutierrez-Salmeron, J. Aneiros-Cachaza, and R. Naranjo-Sintes, *Basal cell carcinoma: analysis of factors associated with incomplete excision at a referral hospital in southern Spain*. Cutis, **2014**. 93(3): 155-161.
133. Richman, T. and N.S. Penneys, *Analysis of morpheaform basal cell carcinoma*. J Cutan Pathol, **1988**. 15(6): 359-362.
134. Malik, V., K.S. Goh, S. Leong, A. Tan, D. Downey, and D. O'Donovan, *Risk and outcome analysis of 1832 consecutively excised basal cell carcinomas in a tertiary referral plastic surgery unit*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, **2010**. 63(12): 2057-2063.

135. Orengo, I.F., S.J. Salasche, J. Fewkes, J. Khan, J. Thornby, and F. Rubin, *Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane*. *J Am Acad Dermatol*, **1997**. 37(3 Pt 1): 395-397.
136. Swetter, S.M., D. Yaghmai, and B.M. Egbert, *Infiltrative basal cell carcinoma occurring in sites of biopsy-proven nodular basal cell carcinoma*. *J Cutan Pathol*, **1998**. 25(8): 420-425.
137. Richmond-Sinclair, N.M., N. Pandeya, R.S. Ware, R.E. Neale, G.M. Williams, J.C. van der Pols, and A.C. Green, *Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population*. *J Invest Dermatol*, **2009**. 129(2): 323-328.
138. Karagas, M.R., E.R. Greenberg, L.A. Mott, J.A. Baron, and V.L. Ernster, *Occurrence of other cancers among patients with prior basal cell and squamous cell skin cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **1998**. 7(2): 157-161.
139. Kiiski, V., E. de Vries, S.C. Flohil, M.J. Bijl, A. Hofman, B.H. Stricker, and T. Nijsten, *Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas*. *Arch Dermatol*, **2010**. 146(8): 848-855.
140. Levi, F., L. Randimbison, M. Maspoli, V.C. Te, and C. La Vecchia, *High incidence of second basal cell skin cancers*. *Int J Cancer*, **2006**. 119(6): 1505-1507.
141. Verkouteren, J.A., H. Smedinga, E.W. Steyerberg, A. Hofman, and T. Nijsten, *Predicting the Risk of a Second Basal Cell Carcinoma*. *J Invest Dermatol*, **2015**. 135(11): 2649-2656.
142. Robinson, J.K., *Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study*. *Cancer*, **1987**. 60(1): 118-120.
143. Hallaji, Z., H. Rahimi, and M. Mirshams-Shahshahani, *Comparison of risk factors of single Basal cell carcinoma with multiple Basal cell carcinomas*. *Indian J Dermatol*, **2011**. 56(4): 398-402.
144. Epstein, E., *Value of follow-up after treatment of basal cell carcinoma*. *Arch Dermatol*, **1973**. 108(6): 798-800.
145. van Iersel, C.A., H.V. van de Velden, C.D. Kusters, P.H. Spauwen, W.A. Blokk, L.A. Kiemeneij, and M.J. Gerritsen, *Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up*. *Br J Dermatol*, **2005**. 153(5): 1078-1080.
146. Lovatt, T.J., J.T. Lear, J. Bastrilles, C. Wong, C.E. Griffiths, V. Samarasinghe, J. Roebuck, S. Ramachandran, A.G. Smith, P.W. Jones, A.A. Fryer, and R.C. Strange, *Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors*. *J Am Acad Dermatol*, **2005**. 52(3 Pt 1): 468-473.

147. Zaynoun, S., L.A. Ali, J. Shaib, and A. Kurban, *The relationship of sun exposure and solar elastosis to basal cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol, **1985**. 12(3): 522-525.
148. Emmett, A.J., *Surgical analysis and biological behaviour of 2277 basal cell carcinomas*. Aust N Z J Surg, **1990**. 60(11): 855-863.
149. Hauschild, A., H. Breuninger, R. Kaufmann, R.D. Kortmann, V. Schwipper, J. Werner, J. Reifemberger, T. Dirschka, and C. Garbe, *Short German guidelines: basal cell carcinoma*. J Dtsch Dermatol Ges, **2008**. 6 Suppl 1: 2-4.
150. Newman, J.C. and D.J. Leffell, *Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma*. Dermatol Surg, **2007**. 33(8): 957-965.
151. Armstrong, L.T., M.R. Magnusson, and M.P. Guppy, *The Role of Embryologic Fusion Planes in the Invasiveness and Recurrence of Basal Cell Carcinoma: A Classic Mix-Up of Causation and Correlation*. Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open, **2015**. 3(12): e582.
152. Panje, W.R. and R.I. Ceilley, *The influence of embryology of the mid-face on the spread of epithelial malignancies*. Laryngoscope, **1979**. 89(12): 1914-1920.
153. Mulvaney, P.M., H.W. Higgins, 2nd, R.G. Dufresne, Jr., A.P. Cruz, and K.C. Lee, *Basal cell carcinomas of the ear are more aggressive than on other head and neck locations*. J Am Acad Dermatol, **2014**. 70(5): 924-926.
154. Rees, J.R., M.S. Zens, J. Gui, M.O. Celaya, B.L. Riddle, and M.R. Karagas, *Non melanoma skin cancer and subsequent cancer risk*. PLOS ONE, **2014**. 9(6): e99674.
155. Moan, J., M. Grigalavicius, Z. Baturaite, A. Dahlback, and A. Juzeniene, *The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, **2015**. 31(1): 26-35.
156. Moan, J. and A. Dahlback, *The relationship between skin cancers, solar radiation and ozone depletion*. Br J Cancer, **1992**. 65(6): 916-921.
157. Wei, Q., G.M. Matanoski, E.R. Farmer, M.A. Hedayati, and L. Grossman, *DNA repair and aging in basal cell carcinoma: a molecular epidemiology study*. Proc Natl Acad Sci U S A, **1993**. 90(4): 1614-1618.
158. Wei, Q., G.M. Matanoski, E.R. Farmer, M.A. Hedayati, and L. Grossman, *DNA repair capacity for ultraviolet light-induced damage is reduced in peripheral lymphocytes from patients with basal cell carcinoma*. J Invest Dermatol, **1995**. 104(6): 933-6.
159. Marks, R., *Nonmelanotic skin cancer and solar keratoses. The quiet 20th century epidemic*. Int J Dermatol, **1987**. 26(4): 201-205.

160. Green, A., G. Beardmore, V. Hart, D. Leslie, R. Marks, and D. Staines, *Skin cancer in a Queensland population*. *J Am Acad Dermatol*, **1988**. 19(6): 1045-1052.
161. Holman, C.D., B.K. Armstrong, P.R. Evans, G.J. Lumsden, K.J. Dallimore, C.J. Meehan, J. Beagley, and I.M. Gibson, *Relationship of solar keratosis and history of skin cancer to objective measures of actinic skin damage*. *Br J Dermatol*, **1984**. 110(2): 129-138.
162. Zagula-Mally, Z.W., E.W. Rosenberg, and M. Kashgarian, *Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling*. *Cancer*, **1974**. 34(2): 345-349.
163. Engel, A., M.L. Johnson, and S.G. Haynes, *Health effects of sunlight exposure in the United States. Results from the first National Health and Nutrition Examination Survey, 1971-1974*. *Arch Dermatol*, **1988**. 124(1): 72-79.
164. Goldberg, L.H., P. Leis, and H.N. Pham, *Basal cell carcinoma on the neck*. *Dermatol Surg*, **1996**. 22(4): 349-353.
165. Apalla, Z., A. Lallas, E. Sotiriou, E. Lazaridou, E. Vakirlis, M. Trakatelli, A. Kyrgidis, and D. Ioannides, *Farmers develop more aggressive histologic subtypes of basal cell carcinoma. Experience from a Tertiary Hospital in Northern Greece*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2016**. 30 Suppl 3: 17-20.
166. Salavastru, C.M., C. Ulrich, S. Cretu, H.R. Moldovan, and G.S. Tiplica, *The experience of a tertiary referral centre in Romania on basal cell carcinomas in outdoor workers: why to assess?* *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2016**. 30 Suppl 3: 12-16.
167. Husein-Elahmed, H., M.T. Gutierrez-Salmeron, J. Aneiros-Cachaza, and R. Naranjo-Sintes, *Basal cell carcinoma arising in outdoor workers versus indoor workers: a retrospective study*. *Cutis*, **2017**. 99(1): 55-60.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Histologischer Schnitt eines nodulären Basalzellkarzinoms. (HE-Färbung; 160-fache Vergrößerung).....	4
Abb. 2: Histologischer Schnitt eines superfiziellen Basalzellkarzinoms. (HE-Färbung; 80-fache Vergrößerung).....	4
Abb. 3: Histologischer Schnitt eines sklerodermiformen Basalzellkarzinoms. (HE-Färbung; 400-fache Vergrößerung).....	4
Abb. 4: Statistische Auswertung der Kombination numerischer mit nicht-numerischen Parametern.....	27
Abb. 5: Statistische Auswertung der Kombination nicht-numerischer mit nicht-numerischen Parametern.....	28
Abb. 6: Statistische Auswertung der Kombination numerischer Parameter.....	28
Abb. 7: Geschlechtsverteilung (in %).	30
Abb. 8: Verteilung der Patienten auf das Alter bei Erstdiagnose (in%).....	31
Abb. 9: Verteilung der Basalzellkarzinome auf die Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich (in %).	32
Abb. 10: Verteilung der Basalzellkarzinome auf die häufigsten histologischen Typen (in %).	33
Abb. 11: Verteilung der Basalzellkarzinome auf die unterliegenden histologischen Befunde (in %).	34
Abb. 12: Verteilung der Basalzellkarzinome auf den Durchmesser (in cm und %).	35
Abb. 13: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Anzahl der Operationen.	49
Abb. 14: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Anzahl der Nachresektionen.	49
Abb. 15: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Art der Deckung.	50
Abb. 16: Anzahl der Operationen bei den sechs häufigsten histologischen Typen.	55
Abb. 17: Anzahl der Nachresektionen bei den sechs häufigsten histologischen Typen.	56
Abb. 18: Entwicklung der histologischen Typen der Basalzellkarzinome (in%).	65
Abb. 19: Vergleich des Vorhandenseins von unter den Basalzellkarzinomen liegender Elastose (in %).	66

Abb. 20: Durchschnittsgröße (in cm) der Basalzellkarzinome im Vergleich mit anderen Studien (in%).	67
--	----

Tabelle 1:	Verteilung der Basalzellkarzinome auf die häufigsten histologischen Typen. ..	33
Tabelle 2:	Verteilung der Basalzellkarzinome auf unterliegende histologische Befunde...	34
Tabelle 3:	Verteilung der Narkosearten auf die Operationen Gesamt.....	36
Tabelle 4:	Verteilung der 1. Operationen und Nachresektionen auf die ambulanten und stationären Aufenthalte.....	36
Tabelle 5:	Verteilung der Tage des Aufenthalts auf die 1. Operationen und Nachresektionen.	37
Tabelle 6:	Verteilung der Anzahl der multiplen Basalzellkarzinome auf die Patienten und die zeitlichen Abstände zwischen den Diagnosen.....	37
Tabelle 7:	Verteilung der am häufigsten vorkommenden weiteren malignen Tumore auf die Lokalisationen.	38
Tabelle 8:	Verteilung der Geschlechter auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.	41
Tabelle 9:	Verteilung der Geschlechter auf die Operationsparameter.....	42
Tabelle 10:	Verteilung der Geschlechter auf die weiteren malignen Tumore und die weiteren Präkanzerosen.	43
Tabelle 11:	Durchschnitt des Alters bei Erstdiagnose in Bezug auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.	44
Tabelle 12:	Durchschnitt des Alters bei Erstdiagnose in Bezug auf die Operationsparameter.	45
Tabelle 13:	Durchschnitt des Alters bei Erstdiagnose in Bezug auf die weiteren malignen Tumore und die weiteren Präkanzerosen.....	45
Tabelle 14:	Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.	47
Tabelle 15:	Durchschnittsgröße der Basalzellkarzinome in Bezug auf die Operationsparameter.....	48
Tabelle 16:	Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.	51
Tabelle 17:	Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf die Operationsparameter.....	52
Tabelle 18:	Verteilung der acht häufigsten Lokalisationen der Basalzellkarzinome auf das Vorhandensein von weiteren malignen Tumoren und weiteren Präkanzerosen.....	53

Tabelle 19: Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen der Basalzellkarzinome auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.	54
Tabelle 20: Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen der Basalzellkarzinome auf die Operationsparameter.....	55
Tabelle 21: Verteilung der sechs häufigsten histologischen Typen der Basalzellkarzinome auf das Vorhandensein von weiteren malignen Tumoren und weiteren Präkanzerosen.	56
Tabelle 22: Verteilung der unterliegenden Befunde der Basalzellkarzinome auf die Operationsparameter.....	57
Tabelle 23: Verteilung der unterliegenden histologischen Befunde auf die weiteren malignen Tumore und die weiteren Präkanzerosen.....	58
Tabelle 24: Verteilung der Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und der Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen auf die Basalzellkarzinom-spezifischen Parameter.	60
Tabelle 25: Verteilung der Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und der Patienten mit mehreren Basalzellkarzinomen auf die Operationsparameter.....	60
Tabelle 26: Verteilung der Patienten mit einem singulären Basalzellkarzinom und der Patienten mit mehreren Basalzellkarzinomen auf die weiteren malignen Tumore und Präkanzerosen.	61
Tabelle 27: Signifikante Korrelationen, die der Gruppe der die Prognose verbessernden Faktoren zuzuordnen sind.....	73
Tabelle 28: Signifikante Korrelationen, die der Gruppe der die Prognose verschlechternden Faktoren zuzuordnen sind.	74

Danksagung

An erster Stelle danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. Dr. Norbert Kübler, Leiter der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, für die Überlassung des Themas, sowie für die konstruktive Begleitung im gesamten Verlauf dieser Arbeit.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer Dr. Dr. Henrik Holtmann für die intensive, warmherzige Betreuung aussprechen. Er hat durch seine stets rasche und zielführende Unterstützung das Entstehen dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Daneben bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik der Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, der Dermatologie und der Histopathologie der Universitätsklinik Düsseldorf für die genaue Aktendokumentation, die eine retrospektive Analyse ermöglichte.

Besonders möchte ich mich hier bei Frau Dr. Karin Berr für die Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit und bei Frau Dr. Jasmin Riemer für die Überlassung der Histologiebilder bedanken.

Ganz herzlichen Dank an meine Familie, vor allen Dingen an meinen Vater, für die Unterstützung und Motivation während der Fertigstellung meiner Arbeit.