

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert Kübler

**Klinische Parameter und therapeutische Modalitäten  
von nicht-melanozytärem Hautkrebs der Gesichtsregion  
— eine retrospektive Analyse von 568 Fällen —**

Dissertation

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

vorgelegt von

Ilias Lohbusch

2025

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Daniel Rothamel

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Martin Neukirchen

Für meine Mutter.

## Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom (*BCC*) und das Plattenepithelkarzinom (*SCC*, *cSCC*, *PEC*) der Haut gehören zur Gruppe des nicht-melanozytären Hautkrebses (*NMSC*). Die Inzidenzen beider Tumorentitäten sind weltweit seit vielen Jahren steigend. Das *BCC* und das *SCC* stellen ähnliche, verwandte Tumorentitäten dar, die jedoch spezifische Ausprägungen mit sich bringen. Daher ist es von großem wissenschaftlichem Interesse, die klinische Ausprägung und Epidemiologie dieser beiden Tumorentitäten zu kennen und die therapeutischen Modalitäten in der Behandlung eingehender zu untersuchen, um letztlich die Behandlungsqualität für Patientinnen und Patienten zu verbessern. In früheren Arbeiten wurde sich meist auf eine begrenzte Anzahl von Parametern konzentriert. Aufgrund der limitierten Anzahl an untersuchten Parametern konnten keine umfassenden Zusammenhänge abgeleitet werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden Daten von 401 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 568 dokumentierten Tumorfällen, die im Zeitraum von Januar 2019 bis Dezember 2021 in der Abteilung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie — Plastische und ästhetische Operationen im Evangelischen Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach (Johanniter GmbH) operativ-kurativ behandelt worden waren, anhand zuvor definierter klinisch sowie therapeutisch relevanter Parameter retrospektiv erhoben und anschließend deskriptiv und induktiv statistisch ausgewertet.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die beiden Tumorarten hinsichtlich ihrer Epidemiologie, klinischen Ausprägung und therapeutischen Modalitäten zu vergleichen. Darüber hinaus sollten Korrelationen und Gesetzmäßigkeiten zwischen den erhobenen Parametern herausgearbeitet werden.

Durch die Korrelation der verschiedenen Parameter konnten günstige und ungünstige Faktoren im Kontext der Behandlung von *NMSC* identifiziert werden.

In Bezug auf die patientenspezifischen Parameter konnten das Geschlecht und das Alter als relevante prognostische Faktoren identifiziert werden. Es konnte festgestellt werden, dass das männliche Geschlecht sowie ein höheres Patientenalter als ungünstige Faktoren zu betrachten sind. In Bezug auf die tumorspezifischen Parameter sind insbesondere die Lokalisation, der Durchmesser sowie die Invasionsstiefe als relevante prognostische Faktoren zu nennen. Es konnte festgestellt werden, dass vor allem Tumoren im Bereich des Ohrs, der (behaarten) Kopfhaut und der Unterlippe mit ungünstigen Parametern assoziiert sind. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass Tumoren mit einem größeren Durchmesser und einer höheren Invasionsstiefe ungünstigere Parameter aufweisen als Tumoren mit einem kleineren Durchmesser und einer geringeren Invasionsstiefe. Die identifizierten ungünstigen Faktoren resultieren in einer höheren Anzahl an Eingriffen und somit einer erhöhten Belastung für die Patientinnen und Patienten sowie auch für das Gesundheitssystem.

In nachfolgenden Untersuchungen sollten daher weitere Gesetzmäßigkeiten herausgearbeitet werden, um Parameter zu isolieren, die eine genauere Vorhersagbarkeit der chirurgischen Behandlung ermöglichen und somit die Behandlungsqualität noch weiter verbessern.

## Abstract

Basal cell carcinoma (*BCC*) and squamous cell carcinoma (*SCC*, *cSCC*) of the skin belong to the group of non-melanoma skin cancer (*NMSC*). The incidence of both tumour entities has been rising worldwide for many years. *BCC* and *SCC* are similar, related tumour entities, but with specific characteristics. It is therefore of great scientific interest to know the clinical manifestations and epidemiology of these two tumour entities and to investigate the therapeutic modalities in treatment in more detail in order to ultimately improve the quality of treatment for patients. Previous studies have usually focussed on a limited number of parameters. Due to the limited number of parameters analysed, no comprehensive correlations could be derived.

As part of this study, data from 401 patients with a total of 568 documented tumour cases who had undergone surgical curative treatment in the department of “Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie — Plastische und ästhetische Operationen, Evangelisches Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach (Johanniter GmbH)” between January 2019 and December 2021 were collected retrospectively using previously defined clinically and therapeutically relevant parameters and then statistically analysed descriptively and inductively.

The aim of this study was to compare the two tumour types in terms of their epidemiology, clinical manifestation and therapeutic modalities. In addition, correlations and regularities between the parameters recorded were to be worked out. By correlating the various parameters, favourable and unfavourable factors could be identified in the context of the treatment of *NMSC*.

Regarding the patient-specific parameters, gender and age were identified as relevant prognostic factors. It was found that male gender and older patient age are to be regarded as unfavourable factors. With regard to tumour-specific parameters, localisation, diameter and depth of invasion are particularly relevant prognostic factors. It was found that tumours located on the ear, the scalp and the lower lip in particular are associated with unfavourable parameters. Furthermore, it was found that tumours with a larger diameter and a greater depth of invasion have less favourable prognostic aspects than tumours with a smaller diameter and a lower depth of invasion.

The identified prognostically unfavourable factors result in a higher number of interventions and thus an increased burden for patients and the healthcare system. In subsequent studies, further regularities should therefore be worked out in order to isolate parameters that enable more precise predictability of surgical treatment and thus further improve the quality of treatment.

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AK	Aktinische Keratose
ALA	<i>aminolaevulinic acid</i> , Aminolävulinsäure
BCC	<i>basal cell carcinoma</i> , Basalzellkarzinom
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i> , Coronavirus-Krankheit-2019
cSCC	<i>cutaneous squamous cell carcinoma</i> , Plattenepithelkarzinom der Haut
CT	Computertomogramm, Computertomographie
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
GLI	<i>glioma-associated oncogene</i> , Glioma-assoziiertes Onkogen
Hh	<i>hedgehog</i>
HPV	Humanes Papillomavirus
MAL	<i>methyl aminolevulinate</i> , Methyl-Aminolävulinsäure
MAL-PDT	Methyl-Aminolävulinsäure / photodynamische Therapie
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomogramm, Magnetresonanztomographie
nm	Nanometer
NMSC	<i>non-melanoma skin cancer</i> , nicht-melanozytärer Hautkrebs
PDT	photodynamische Therapie
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
PTCH1	Protein <i>Patched 1</i>
PTCH2	Protein <i>Patched 2</i>
RDEB	rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa
ROS	<i>reactive oxygen species</i> , reaktive Sauerstoffspezies
SCC	<i>squamous cell carcinoma</i> , Plattenepithelkarzinom
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SMO	Protein <i>Smoothed</i>
SUFU	Protein <i>suppressor of fuse homolog</i>
TLR	<i>toll-like receptor</i> , Toll-like-Rezeptor
TP53	TP53-Tumorsuppressorgen
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i> , Internationale Vereinigung gegen Krebs
USA	<i>United States of America</i> , Vereinigte Staaten von Amerika
UV	Ultraviolett
vs.	<i>versus</i> , gegen / im Vergleich zu
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
XP	Xeroderma pigmentosum

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Einführung in das Thema .....	1
1.2	Nicht-melanozytärer Hautkrebs .....	2
1.2.1	Basalzellkarzinome .....	2
1.2.1.1	Definition und Epidemiologie .....	2
1.2.1.2	Entstehung und Risikofaktoren .....	3
1.2.1.3	Klinisches und histologisches Erscheinungsbild.....	4
1.2.1.4	Therapie.....	8
1.2.2	Plattenepithelkarzinome.....	14
1.2.2.1	Definition und Epidemiologie .....	14
1.2.2.2	Entstehung und Risikofaktoren .....	15
1.2.2.3	Klinisches und histologisches Erscheinungsbild.....	16
1.2.2.4	Therapie.....	20
1.3	TNM-Klassifikation .....	22
1.4	Ziele der Arbeit .....	24
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
2.1	Patientenkollektiv.....	26
2.2	Erfassung und Auswertung der Daten.....	26
2.3	Statistische Methoden .....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1	Deskriptive statistische Ergebnisse .....	31
3.1.1	Allgemeines .....	31
3.1.2	Basalzellkarzinome .....	33
3.1.3	Plattenepithelkarzinome.....	40
3.2	Induktive statistische Ergebnisse .....	48
3.2.1	Geschlecht.....	48
3.2.2	Alter .....	49
3.2.3	Lokalisation .....	50
3.2.4	Durchmesser .....	54

3.2.5	Invasionstiefe .....	56
3.3	Direkte Gegenüberstellung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen .....	57
3.3.1	Patientenspezifische Parameter .....	57
3.3.2	Tumorspezifische Parameter .....	57
3.3.3	Operationsspezifische Parameter .....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>62</b>
4.1	Risikofaktoren .....	62
4.2	Betrachtung relevanter Vorhersageparameter.....	64
4.2.1	Geschlecht.....	64
4.2.2	Alter .....	66
4.2.3	Lokalisation .....	68
4.2.4	Durchmesser .....	70
4.2.5	Invasionstiefe .....	73
4.3	Interpretation der Ergebnisse .....	74
4.4	Stärken und Limitationen der Untersuchung .....	76
4.5	Schlussfolgerungen .....	79
4.6	Ausblick .....	79
<b>5</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>98</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in das Thema

Das Basalzellkarzinom (*BCC*) und das Plattenepithelkarzinom (*SCC*, *cSCC*, *PEC*) sind als Hauptvertreter des nicht-melanozytären Hautkrebses (*NMSC*) die weltweit am häufigsten diagnostizierten Malignome [1-3]. Gemeinsam machen sie fast 99 % des *NMSC* aus [4, 5]. Etwa 80 % des *NMSC* sind dem *BCC* zuzuschreiben und rund 20 % dem *SCC* [6]. Auch sehr seltene Malignome wie das Merkelzellkarzinom und andere kutane Neoplasien wie das Dermatofibrosarkom zählen zum *NMSC* [4, 7, 8]. Sie spielen allerdings aufgrund ihres geringen Vorkommens eine untergeordnete Rolle [4, 7, 8]. Seit 1960 steigt die weltweite Inzidenz von *NMSC* kontinuierlich um etwa 3–8 % jährlich an [7, 9]. Die höchsten Inzidenzen werden in Australien gemeldet und mit mehr als 1.000 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben [2, 7, 10]. Auch in Europa liegt die Inzidenz mit 98 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr sehr hoch [4]. Trotz dieser bereits hohen Inzidenz wird eine große Dunkelziffer undokumentierter Fälle vermutet [11].

Der Anstieg der Inzidenz, in einigen Gebieten mit einem jährlichen Zuwachs von 10 % allein für das *BCC*, deutet auf den Trend hin, dass die Prävalenz von *NMSC* bald der kombinierten Rate aller anderen Krebsarten entsprechen könnte [12]. Es wird geschätzt, dass 40–50% der Patientinnen und Patienten, bei denen ein primäres Hautkarzinom diagnostiziert wurde, innerhalb von fünf Jahren mindestens ein weiteres *BCC* entwickeln [12].

Die Hauptursache für das Entstehen von *NMSC* ist die Exposition gegenüber ultravioletter (UV-)Strahlung [5, 7]. Sonnenexposition gilt damit als ein signifikanter Risikofaktor [5, 7]. Die Pathogenese dieser von epidermalen Zellen ausgehenden Krebsarten ist multifaktoriell [7]. Das *BCC* zeigt beispielsweise häufig eine Deregulierung des *hedgehog*-Signalwegs [13]. Das *SCC* hingegen ist durch eine hohe Anzahl von Mutationen und Neoantigenen charakterisiert [7].

Klinisch betrachtet sind Malignome des *NMSC* in ihrer Präsentation und biologischen Entwicklung vielfältig [7]. Generell gelten sie als heilbar, insbesondere wenn sie frühzeitig erkannt werden [4]. Dennoch können sie eine erhebliche Morbidität

verursachen, da sie oft in gut sichtbaren und ästhetisch relevanten Bereichen der Kopf- und Gesichtshaut auftreten [2].

Die hohe Fallzahl und die steigende Inzidenz von *NMSC* führen zu einer relevanten Bedeutung für das Gesundheitssystem [2, 14, 15].

Dies hat zu einer umfangreichen Literatur geführt, die die Epidemiologie, Pathogenese und Behandlung des *NMSC* untersucht. Aktuelle Forschungsbemühungen zielen darauf ab, ein umfassendes Verständnis von *NMSC* zu bieten.

Diese wachsende Wissensbasis dient als Grundlage für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, einschließlich gezielter Wirkstoffe und Immuntherapie, und unterstreicht die Bedeutung der frühzeitigen Erkennung und Intervention.

## **1.2 Nicht-melanozytärer Hautkrebs**

### **1.2.1 Basalzellkarzinome**

#### **1.2.1.1 Definition und Epidemiologie**

Das Basalzellkarzinom (*BCC*) ist mit etwa 75 % der häufigste Hauttumor sowie insgesamt die am häufigsten auftretende Tumorentität bei hellhäutigen Menschen [2, 3, 16, 17]. In den letzten 40 Jahren ist die Inzidenz von *BCCs* weltweit deutlich angestiegen [2, 18, 19]. Dies ist unter anderem auf die in den letzten Jahrzehnten gestiegene durchschnittliche Lebenserwartung in Verbindung mit einem Lebensstil mit erhöhter Sonnenexposition zurückzuführen [3, 19, 20]. In Deutschland ist ebenfalls ein deutlicher Anstieg der Inzidenz von *BCCs* um +140,7 % von 31,7 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 1998 auf 76,3 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2010 zu verzeichnen [21].

Das *BCC* tritt vornehmlich bei Erwachsenen auf [22, 23]. Das Vorkommen häuft sich in der sechsten bis achten Lebensdekade und Männer sind dabei mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Frauen [22-24].

Für hellhäutige Menschen wird das Lebenszeitrisko, ein *BCC* zu entwickeln, mit 30 % angegeben [25].

### 1.2.1.2 Entstehung und Risikofaktoren

*BCCs* sind Tumoren epithelialen Ursprungs [26], welche von epidermalen Zellen ausgehen [17]. Bezüglich ihrer genauen zellulären Herkunft existieren derzeit zwei Theorien: Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass *BCCs* von Stammzellen der Haarfollikel ausgehen [27, 28]. Andere Autoren gehen von einem Ursprung von pluripotenten keratinozytischen Progenitorzellen der interfollikulären Epidermis und des oberen Infundibulums aus [26, 29].

Auf genetischer Ebene kann eine Hauptursache in der Aktivierung des *hedgehog*-Signalwegs (*Hh*) liegen [30]. Der *Hh*-Signalweg ist ein wichtiger Mechanismus in der biologischen Entwicklung, der an Prozessen wie der Organbildung, der Stammzellregulation sowie der Gewebsreparatur und -regeneration beteiligt ist [30]. In der Haut spielt dieser Signalweg eine zentrale Rolle für den Erhalt der Stammzellpopulation sowie für die Entwicklung von Haarfollikeln und Talgdrüsen [31]. Eine unkontrollierte Aktivierung des *Hh*-Signalwegs kann von der Entstehung bis zur Progression verschiedene Phasen der Tumorentwicklung beeinflussen [32].

Im *Hh*-Signalweg agieren verschiedene Hauptakteure: Dazu gehören die *Hh*-Liganden *sonic Hh*, *Indian Hh* und *Desert Hh* [33]. Ferner spielen die transmembranären Rezeptoren *PTCH1* und *PTCH2* eine Rolle [33]. Weiterhin sind das Protein *SMO* und die Transkriptionsfaktoren *GLI1*, *GLI2* und *GLI3* von Bedeutung [33].

Ein entscheidendes Element für die *Hh*-Signalübermittlung ist das primäre Zilium, ein spezialisiertes Organell, das aus der Zellmembran herausragt und als Rezeptor für extrazelluläre Signale dient [34, 35].

Der Signalweg wird aktiviert, wenn *Hh*-Liganden an *PTCH1* binden [30]. Dadurch wird die *PTCH*-abhängige Hemmung von *SMO* am Zilium aufgehoben [36]. Als Folge davon wird eine Signalkette ausgelöst, die zur Mobilisierung der *GLI*-Proteine führt [30].

Diese Proteine waren zuvor im Zytoplasma durch Proteine wie beispielsweise *SUFU* gebunden [30]. Die *GLI*-Proteine wandern in den Zellkern und aktivieren dort spezifische Gene, die das Verhalten und die Funktion der Zellen beeinflussen [30].

Veränderungen oder Mutationen innerhalb dieses Signalwegs, beispielsweise in *PTCH1*, *SMO* oder *SUFU*, führen zu einer Überexpression von *GLI1* [30].

Die zweithäufigste Ursache in der Pathogenese des *BCCs* ist die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens *TP53* [30]. Dieses auch als „Wächter des Genoms“ bekannte Gen

erfüllt grundlegende Funktionen bei der Regulation des Zellzyklus und der Einleitung des programmierten Zelltods [37-39]. Als genetischer Schutzmechanismus reagiert *TP53* auf zellulären Stress durch Phosphorylierung, wodurch es die Transkription einer Reihe von Zielgenen moduliert, die wesentlich an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt sind [37-39].

UV-Strahlung gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von *BCCs* [6, 40-43]. Insbesondere die UVB-Strahlung kann sich mit ihrer Wellenlänge von 290–320 nm direkt schädigend auf die DNA auswirken und dort eine charakteristische Mutation induzieren [6, 23, 44]. Im Gegensatz dazu weist die langwelligere UVA-Strahlung ein 10.000-fach geringeres mutagenes Potenzial auf [23]. Doch auch sie kann durch die Induktion von photooxidativem Stress indirekt solche charakteristischen Mutationen hervorrufen, indem entstehende reaktive Sauerstoffspezies (*ROS*) oxidative Basenschäden an der DNA herbeiführen [45, 46].

Es wird bereits seit 1995 diskutiert, ob für die Entstehung von *BCCs* weniger die kumulative, sondern vielmehr intermittierende, intensive Sonnenexposition ursächlich ist [47-49]. Es wird angenommen, dass vor allem gehäufte Sonnenbrände gerade im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter einen maßgeblichen Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung von *BCCs* im späteren Erwachsenenalter haben [42, 43, 50].

Neben der UV-Strahlung gelten weitere Faktoren wie eine genetische Prädisposition und eine familiäre Häufung von Hautneoplasien oder Präkanzerosen, ein heller Hauttyp, Immunsuppression sowie Arsenexposition als begünstigend für die Entwicklung von *BCCs* [19, 51, 52].

### **1.2.1.3 Klinisches und histologisches Erscheinungsbild**

Die klinische und histopathologische Manifestation von *BCCs* ist variabel [16, 19, 53].

Sie wachsen in der Regel langsam und lokal invasiv [23]. Dennoch kann das *BCC* durch seine Ausbreitung eine beträchtliche Größe erreichen und zu einer ausgeprägten lokalen Destruktion von Weichgewebe, Knorpel und Knochen führen [17, 54, 55]. Die Erstdiagnose eines *BCCs* ist mit einem zehnfach erhöhten Risiko für die Entwicklung weiterer *BCCs* assoziiert [56].

Der überwiegende Teil der *BCCs* zeigt eine harmlose Verlaufsform und kann in 95 % der Fälle durch histographisch kontrollierte Exzision adäquat kurativ therapiert werden [19, 57]. In selteneren Fällen treten histologische Subtypen und Unterformen von *BCCs* auf, denen ein aggressiveres Verhalten zugeschrieben wird [19, 57]. Klinische und histologische Korrelate für das Vorliegen oder Entstehen einer aggressiveren Verlaufsform sind Durchmesser von mehr als 2,5–3 cm [58-60], lange Zeit untherapierte Tumoren [58, 59] sowie Perineuralscheiden- (Pn1) und/oder Gefäßinvasion (V1) [60-63]. Diese aggressiveren Verlaufsformen sind überdies mit einer erhöhten Rezidivrate vergesellschaftet [6, 57].

*BCCs* haben trotz ihrer Zugehörigkeit zu den malignen Neoplasien eine sehr geringe Metastasierungsrate [17, 55]. Diese wird mit 0,028–0,55 % angegeben [56, 64]. Diese Angaben werden in der Wissenschaft jedoch kritisch hinterfragt und es werden höhere Fallzahlen vermutet, da es keine einheitliche, systematische Erfassung von *BCCs* gibt [65].

Gemäß der von der *WHO* im Jahr 2006 veröffentlichten *histological classification of keratinocytic skin tumours* lassen sich *BCCs* nach histopathologischen Gesichtspunkten in verschiedene Subtypen einteilen [66]:

- noduläres Basalzellkarzinom
- superfizielles Basalzellkarzinom
- mikronoduläres Basalzellkarzinom
- infiltratives Basalzellkarzinom
- basosquamöses Karzinom
- pigmentiertes Basalzellkarzinom
- Basalzellkarzinom mit sarkomatoider Differenzierung
- Basalzellkarzinom mit adnexaler Differenzierung
- fibroepitheliales Basalzellkarzinom.

Viele dieser Subtypen weisen weitere Unterformen auf [23, 67, 68]. Darüber hinaus gibt es Mischformen der verschiedenen Subtypen und Unterformen [23, 68].

Im Folgenden werden vornehmlich die häufigsten und für diese Studie relevanten histopathologischen Subtypen und Unterformen behandelt.

### **Noduläres Basalzellkarzinom**

Das noduläre *BCC* ist mit einem Anteil von 50–80 % die häufigste histopathologische Erscheinungsform [52, 69-71]. Es tritt zu etwa 90 % an sonnenexponierten Arealen im Kopf-Hals-Bereich auf, insbesondere an der Nase (25,5 %), der Wange (14 %) und der Stirn (13,5 %) [23, 68]. Eine signifikante Häufung im männlichen Geschlecht kann nachgewiesen werden [70].

Es zeigt sich klinisch initial als scharf begrenzter, rötlicher bis hautfarbener Nodulus mit glänzender Oberfläche, perlschnurartig aufgeworfenem Randsaum und peripherer Teleangiektasie [6, 17, 72]. Das histologische Bild des nodulären *BCCs* zeigt in die Dermis reichende, peripher pallisadenartig angeordnete Aggregate basaloider Keratinozyten mit einer peritumorösen Verdrängung des Stromas [6, 53, 67]. Innerhalb dieser Zellaggregate kann es durch Ulzeration und nachfolgender Nekrose zur Bildung von zystischen Gewebestrukturen kommen [13]. Durch Ansammlung von Muzin in diesen Zystenräumen entsteht die histopathologische Unterform des (nodulo-)zystischen *BCCs* [13].

Das noduläre *BCC* wächst in der Regel langsam [6]. Wird es nicht therapiert und schreitet ungehemmt in seinem Wachstum fort, kann es eine beträchtliche Größe erreichen und durch ausgeprägte Ulzeration das Erscheinungsbild eines sogenannten *Ulcus rodens* annehmen [6].

### **Superfizielles Basalzellkarzinom**

Mit etwa 10–30 % stellt das superfizielle *BCC* die zweithäufigste Form dar [6, 69-71]. Es tritt signifikant häufiger an sonnengeschützten Stellen des Körpers, insbesondere am Rumpf (46–62 %), auf und wird daher im Deutschen oft als Rumpfhautbasaliom bezeichnet [22, 68, 70, 72, 73]. Etwa 40 % der Fälle betreffen den Kopf-Hals-Bereich [68]. Das superfizielle *BCC* findet sich bei Frauen häufiger als bei Männern [70].

Als scharf umschriebene, flache, erythematöse Plaques mit leicht aufgeworfenem Randsaum treten sie im Gesichtsbereich am häufigsten im Bereich der seitlichen Stirn und Schläfe (22,7 %) auf [6, 68]. Da das klinische Bild gelegentlich multiple fokale Proliferationsherde zeigt, werden sie auch als multizentrische *BCCs* bezeichnet [13]. Das histologische Bild des superfiziellen *BCCs* zeigt peripher pallisadenartige basaloide

Tumorzellinseln, die parallel zur Epidermis breitbasig an diese angehängt sind und nicht weiter als das Stratum papillare der Dermis reichen [13, 22, 53, 67].

### **Sklerodermiformes Basalzellkarzinom**

Das sklerodermiforme *BCC* wird auch als morpheaformes, sklerosierendes oder fibrosierendes *BCC* bezeichnet [6, 23]. Es macht 2–10 % der *BCCs* aus [6, 68, 69]. Es tritt in etwa 95 % der Fälle an sonnenexponierten Stellen im Kopf-Hals-Bereich auf, davon zu etwa einem Drittel im Bereich der Nase [68]. Weitere häufige Lokalisationen sind die Stirn (12,9–15,4 %) und die Wange (14,3 %) [68]. Das sklerodermiforme *BCC* zählt zu den infiltrativen Formen des *BCCs* und weist ein vergleichsweise aggressives Verhalten auf [6, 23, 74]. Dies beruht darauf, dass es insbesondere an der Basis sowie am Rand destruktiver wächst und seine Ausbreitung dort oft die klinisch vermuteten Grenzen überschreitet [19, 67, 72, 74]. Weiterhin wird dem sklerodermiformen *BCC* eine höhere Rezidivrate zugeschrieben, was die Behandlung dieser Unterform zusätzlich erschwert [6, 19, 75].

Sie erscheint klinisch als indurierte, schlecht abgegrenzte, wenig umschriebene Plaque oder Makula mit glänzender, teleangiektatischer Oberfläche [6, 76]. Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Subtypen fehlt beim sklerodermiformen *BCC* typischerweise ein aufgeworfener Randsaum [57, 76].

Auf histopathologischer Ebene zeigen sich längliche Stränge neoplastischer basaloider Zellen, die von einem sklerotischen, fibrosierten Stroma umgeben sind und eine Breite von einer bis zu fünf Zellreihen aufweisen [6, 13, 53, 67]. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Subtypen liegt beim sklerodermiformen *BCC* keine periphere pallisadenartige Anordnung der Zellen vor [57, 77]. Darüber hinaus ist die weitaus tiefere Infiltration des Tumors bis in das Stratum reticulare der Dermis oder sogar in das subkutane Fettgewebe charakteristisch, was auch für die Zuordnung zu den aggressiveren Subtypen entscheidend ist [6, 13, 74].

## **Basosquamöses Karzinom**

Das basosquamöse Karzinom, auch metatypisches *BCC* genannt, ist eine Mischform, welche sowohl Eigenschaften des *BCCs* als auch des *SCCs* aufweist [23, 57]. Es zählt ebenfalls zu den aggressiveren, schwieriger zu behandelnden Subtypen [6, 19]. Diese seltene Erscheinungsform macht weniger als 2 % des *NMSC* aus [6, 78] und tritt in 75 % der Fälle im Kopf-Hals-Bereich auf [79]. Erstmals beschrieben wurde das basosquamöse Karzinom im Jahr 1910 von MacCormac [80]. Es wurde lange Zeit diskutiert, ob es sich tatsächlich um eine eigene Tumorentität oder lediglich um zwei beieinanderliegende, kollidierende Tumoren handelt [81].

Das basosquamöse Karzinom zeigt auf histopathologischer Ebene deutliche basaloide sowie plattenepitheloide Anteile mit einer dazwischengelegenen Transitionszone [67, 78, 82]. Es wird heutzutage weitgehend angenommen, dass es sich um einen Tumor basalzelligen Ursprungs handelt, der in einen aggressiveren, plattenepithelialen Tumor metaplastiert [79, 81, 83]. Das aggressivere Verhalten ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Metastasierungseigenschaften des basosquamösen Karzinoms in erster Linie von der plattenepithelialen und damit maligneren Komponente bestimmt werden [84].

### **1.2.1.4 Therapie**

Das Hauptziel der Behandlung von *BCCs* ist die Tumorfreiheit [85]. Überdies sollen möglichst die Erhaltung einer normalen Funktion sowie ein bestmögliches ästhetisches Ergebnis angestrebt werden [85].

Chirurgische Verfahren stellen den Goldstandard in der Therapie von *BCCs* dar [56]. Primäre *BCCs* können in den meisten Fällen erfolgreich durch chirurgische Verfahren behandelt werden [17, 54, 84]. Bei bestimmten Subtypen können unter Umständen auch nicht-operative Methoden angewandt werden [17]. Bei *BCCs* mit erwartetem erhöhtem Rezidivrisiko sollte das therapeutische Vorgehen radikaler ausfallen [17].

In Bezug auf das therapeutische Vorgehen ist anzumerken, dass nur die chirurgische Exzision eine vollumfängliche postoperative histologische Untersuchung des entarteten Gewebes ermöglicht [17]. Topische oder nicht-chirurgische Therapiemodalitäten sollten daher nur in Einzelfällen eingesetzt werden [17]. Dies kann im Zusammenhang mit

*BCCs* mit niedrigerem Risiko bei Patientinnen und Patienten, die eine chirurgische Therapie ablehnen oder bei denen eine solche kontraindiziert ist, der Fall sein [17].

### **Chirurgische Exzision**

Für die Behandlung von primären *BCCs* hat sich die chirurgische Entfernung als besonders effektiv erwiesen [17, 84, 86]. Nach chirurgischer Resektion wird die Rezidivrate innerhalb von fünf Jahren mit weniger als 2–8 % angegeben [87-89]. Die Exzision erfolgt standardmäßig mit einem definierten Sicherheitsabstand [17, 90]. Das primäre Ziel einer chirurgischen Intervention besteht in der Entfernung der makroskopisch sichtbaren Tumorläsion und der damit assoziierten mikroskopischen Ausläufer im gesunden Gewebe [17]. Demnach wird nicht nur der makroskopisch sichtbare Befund entfernt, sondern es wird auch ein entsprechender Sicherheitsabstand im klinisch unauffälligen Gewebe berücksichtigt [17].

Aktuelle Richtlinien legen nahe, dass bei Tumoren mit geringem Risiko ein Sicherheitsabstand von 2–5 mm angestrebt werden sollte [17, 91, 92]. Für gut umschriebene *BCCs* hat sich gezeigt, dass ein Sicherheitsabstand von 2–3 mm in 99 % der Fälle eine erfolgreiche Entfernung ermöglicht [93]. Für Tumoren mit hohem Risiko wird ein Sicherheitsabstand zwischen 5–15 mm empfohlen [91, 92].

Insbesondere der Durchmesser der Tumorläsion ist ausschlaggebend für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer mikroskopischen Ausdehnung über die makroskopisch sichtbaren Grenzen hinaus [17]. *BCCs* mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm können in über 95 % der Fälle vollständig entfernt werden, wenn ein Sicherheitsabstand von mindestens 4 mm eingehalten wird [90]. Bei größeren Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm oder weiteren Risikofaktoren liegt das Risiko einer Ausdehnung über die sichtbaren Grenzen hinweg jedoch höher [94]. Für die Entfernung solcher Läsionen wird ein minimaler Sicherheitsabstand von 13 mm empfohlen, um eine vergleichbare Erfolgsrate für die vollständige Entfernung zu erreichen [94].

Grundsätzlich ist bei der Resektion eine Exzision bis zum Fettgewebe anzustreben [91]. Insbesondere im Kopfbereich kann es jedoch notwendig sein, bis zur Faszie, dem Perichondrium oder dem Periost zu reseziieren [91].

Ein alternatives Verfahren zur standardmäßigen chirurgischen Exzision ist die schrittweise, mikroskopisch kontrollierte Exzision [17, 84]. Dazu zählt beispielsweise auch die insbesondere im amerikanischen Raum verbreitete *Mohs' micrographic surgery*, die erstmals im Jahr 1940 beschrieben und später modifiziert wurde [17, 84, 86, 95].

Die mikroskopisch kontrollierte Resektion stützt sich auf eine intraoperative, dreidimensionale Aufbereitung und Untersuchung aller Schnittländer [17]. Dieser Ansatz ermöglicht eine zuverlässige und weniger radikale Entfernung von infiltrativen Tumoren [17, 96]. Insbesondere an kritischen Stellen, an denen aus funktionellen oder ästhetischen Gründen das umliegende gesunde Gewebe geschont werden soll, stellt diese Technik eine sichere Alternative dar [97-100].

Die mikroskopisch kontrollierte Exzision erzielt hohe Erfolgsquoten [17, 96]. Die einfache chirurgische Exzision zeigt für primäre *BCCs* nach 10 Jahren eine kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit von 12,2 % [101]. Bei mikroskopisch-kontrollierter, dreidimensionaler Exzision wird hingegen eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 4,4 % angegeben [101].

## **Topische Therapie**

### *Imiquimod*

Imiquimod ist ein Immunmodulator, der sowohl in Europa als auch in den USA zur Behandlung kleiner superfizieller *BCCs* bei immunkompetenten Erwachsenen zugelassen ist [17]. Der Wirkmechanismus von Imiquimod basiert auf einer Bindung an *Toll-like-Rezeptoren (TLR)*, die hauptsächlich auf dendritischen Zellen und Monozyten zu finden sind [102]. Dadurch wird die Produktion von Zytokinen und Chemokinen induziert, welche zellvermittelte Immunantworten auslösen [102].

Die empfohlene Anwendung einer Creme mit einem fünfprozentigen Wirkstoffanteil erfolgt fünfmal wöchentlich über einen Zeitraum von sechs Wochen [17, 103].

In einer Studie mit 601 Patienten zur Effektivität von 5-Fluorouracil (5-FU, s.u.) gegenüber Imiquimod und photodynamischer Therapie mit Methyl-Aminolävulinsäure (MAL-PDT, s.u.) bei Patienten mit einem superfiziellen *BCC* konnte nach einem Jahr eine Behandlungserfolgsrate von 83,4 % für Imiquimod nachgewiesen werden [104, 105]. Die Erfolgsrate für 5-FU betrug 80,1 % und für MAL-PDT 72,8 % [104, 105].

Fünf Jahre nach der Behandlung betrug die Rate der Tumorfreiheit 80,5 % für Imiquimod, 70,0 % für 5-FU und 62,7 % für MAL-PDT [104, 105].

Dies unterstreicht die überlegene Wirksamkeit von Imiquimod im Vergleich zu 5-FU und MAL-PDT bei der Behandlung primärer superfizieller *BCCs* [104, 105].

Im Rahmen einer weiteren Studie wurde die Effizienz von Imiquimod und chirurgischer Exzision bei Patienten mit *BCCs* mit niedrigem Risiko verglichen [106]. Hierbei zeigte sich nach drei Jahren eine Erfolgsrate von 84 % bei Imiquimod [106]. Die chirurgische Exzision war bei 98 % der Patienten erfolgreich [106]. Auch nach fünf Jahren betrug der Behandlungserfolg bei Imiquimod 82,5 %, im Vergleich zu 97,7 % bei der chirurgischen Exzision [106].

Die Evidenz für die Verwendung von Imiquimod zur Behandlung von nodulären *BCCs* ist derzeit noch limitiert. Die Erfolgsraten schwanken je nach Studiendesign zwischen 42–81 % [107].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Imiquimod als mögliche Alternative zur chirurgischen Therapie bei superfiziellen *BCCs* mit geringem Risiko in Betracht gezogen werden kann [17].

### 5-Fluorouracil

Das Zytostatikum 5-Fluorouracil kann wie Imiquimod zur topischen Behandlung von superfiziellen *BCCs* eingesetzt werden [17]. Hierbei wird eine fünfprozentige Creme zweimal täglich für zwei bis vier Wochen verwendet [17].

Die assoziierten Behandlungserfolgsraten im Vergleich zu Imiquimod und MAL-PDT sind im vorherigen Abschnitt dargestellt (siehe *Imiquimod*).

### **Destruktive Therapie**

Destruktive Therapieansätze wie die Kürettage, Elektrokauterisation, Kryotherapie oder CO<sub>2</sub>-Laserablation sollten lediglich als alternative Behandlungsmöglichkeiten für kleinere *BCCs* außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs mit niedrigem Risiko in Betracht gezogen werden [17, 86].

Die Kürettage und die Elektrokauterisation stellen dabei historisch klassische Verfahren zur Entfernung von *BCCs* dar, welche allein oder in Kombination angewandt werden [86]. Es ist zu beachten, dass der Behandlungserfolg maßgeblich von der Erfahrung der behandelnden Person, der anatomischen Lokalisation sowie den Eigenschaften der Tumorläsion abhängt [108, 109].

Die Verwendung dieser Verfahren im Kopf-Hals-Bereich ist nicht angezeigt, da die Rezidivrate deutlich erhöht ist [108, 110].

Von den oben genannten Verfahren bietet lediglich die Kürettage die Möglichkeit einer postinterventionellen Untersuchung des entarteten Materials [17]. Die fehlende histopathologische Untersuchung der Tumorläsion stellt einen deutlichen Nachteil in der Behandlung mittels destruktiver Verfahren dar, da ohne diese keine abschließende Diagnosestellung und Einschätzung des Tumorstadiums möglich ist [17].

### **Photodynamische Therapie**

Die photodynamische Therapie (PDT) basiert auf der Anwendung eines photosensibilisierenden Agens auf der Haut, welches anschließend mit einer spezifischen Lichtquelle bestrahlt wird [84]. Zu den gängigen Agenzien zählen Methyl-Aminolävulinsäure (*MAL*) und 5-Aminolävulinsäure (*ALA*) [84]. In der Therapie von nodulären *BCCs* weisen beide Substanzen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf [111, 112]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei Anwendung der PDT oft bessere kosmetische Ergebnisse erzielt werden als bei der chirurgischen Therapie [113]. Allerdings hat sich die chirurgische Intervention als überlegen hinsichtlich der Effektivität erwiesen, insbesondere bei der vollständigen Entfernung und den Rezidivraten über einen Zeitraum von 1–5 Jahren [114, 115].

Untersuchungen im klinischen Kontext zeigen, dass bei Anwendung der PDT in der Behandlung von superfiziellen und nodulären *BCCs* Heilungsraten zwischen 70–90 % erzielt werden können [112]. Insbesondere bei superfiziellen *BCCs* wurden bessere Heilungsraten beobachtet [116]. Es wurde festgestellt, dass die Tumordicke den Erfolg der Therapie beeinflussen kann [17, 117]. Aus diesem Grund sollte die PDT vorwiegend bei kleinen, wenig aggressiven *BCCs* mit niedrigem Risiko und einer Tumordicke von  $\leq 2$  mm angewandt werden [117]. Die histologischen Subtypen, die

seltener auftreten und aggressiver sind, sowie Basalzellkarzinome in anatomischen Risikozonen (H-Zone) sollten nicht mittels PDT behandelt werden [17].

## **Radiotherapie**

Die Behandlung von *BCCs* mittels Bestrahlung kann eine effektive Therapiealternative darstellen [17, 118]. Auch im Gesichtsbereich kann sie erfolgreich eingesetzt werden [119]. Für Patientinnen und Patienten, bei denen ein operativer Eingriff nicht in Frage kommt, kann die Radiotherapie die bevorzugte Behandlungsmethode darstellen [120-122]. Bei Patientinnen und Patienten mit genetischer Disposition für die Entwicklung von Hautneoplasien besitzen (z. B. Xeroderma pigmentosum, Gorlin-Goltz-Syndrom) ist die Strahlentherapie kontraindiziert [84].

Es können verschiedene Techniken zum Einsatz kommen: Die am häufigsten verwendete Methode ist die externe Strahlentherapie mittels Photonen- oder Elektronenstrahlung [17, 86]. Auch Röntgenstrahlung kann im Sinne der oberflächlichen Radiotherapie eingesetzt werden [17, 86]. Eine weitere strahlentherapeutische Behandlungsmöglichkeit ist die Brachytherapie, bei der die Strahlenquelle unmittelbar am oder im entarteten Gewebe liegt [17, 86]. Die Wahl der geeigneten Modalität hängt von der Größe der Tumorläsion, der Infiltrationstiefe, der Lokalisation und auch von den technischen Möglichkeiten der behandelnden Einrichtung ab [123]. Die oberflächliche Strahlentherapie eignet sich zur Behandlung von Läsionen mit einer Infiltrationstiefe bis zu 6 mm [86]. Die externe Elektronenstrahlung erreicht auch tiefer gelegene Gewebe [86]. Die Brachytherapie eignet sich besonders für die Behandlung von Läsionen auf gekrümmten Oberflächen [86].

Die Wahl der Strahlendosis und -fraktionierung hängt von der gewählten Modalität und der Art der Tumorläsion ab [17]. Kleinere Befunde können beispielsweise mittels Orthovolttherapie mit einer Strahlendosis von 45 Gy in 10 Fraktionen oder 51 Gy in 17 Fraktionen bestrahlt werden [17]. Für größere, weiter fortgeschrittene Tumoren kann eine Strahlendosis von 60–70 Gy mittels Hochvolttherapie in Fraktionen zu je 2 Gy appliziert werden [17].

Mehrere Studien zeigen eine Erfolgsrate von 93–96 % innerhalb von fünf Jahren nach der Bestrahlung [124, 125]. Die Rezidivrate innerhalb von fünf Jahren wird mit 4–16 % angegeben [126, 127]. Die besten Erfolgsraten wurden bei kleinen, weniger weit fortgeschrittenen, primären *BCCs* vom nodulären Typ beobachtet [124-126].

Ein weiteres Einsatzgebiet der Strahlentherapie ist die adjuvante Behandlung von *BCCs* mit höherem Risiko [122]. Hierbei ist insbesondere die Perineuralscheideninvasion (Pn1) zu nennen [128]. Auch in Fällen einer inkompletten chirurgischen Resektion (R1, R2) und wenn eine erneute chirurgische Therapie nicht sinnvoll erscheint, kann die Strahlentherapie als beste Option dienen [17].

## **1.2.2 Plattenepithelkarzinome**

### **1.2.2.1 Definition und Epidemiologie**

Das kutane Plattenepithelkarzinom (*SCC*, *cSCC*, *PEC*) ist neben dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor und gehört ebenfalls zur Gruppe des nicht-melanozytären Hautkrebses (*NMSC*) [129-131]. Innerhalb dieser Gruppe macht das *SCC* etwa 20 % der Hauttumoren aus [6, 18, 132]. Weltweit ist die Inzidenz seit einigen Jahren steigend [3, 10, 133]. In Deutschland wird die jährliche Inzidenz mit 30 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben [10]. Im Laufe der letzten rund 30 Jahre ist sie damit etwa um das Vierfache angestiegen [18]. Damit liegt sie sogar höher als die durchschnittliche europaweite Inzidenz von 15,8 Fällen pro 100.000 Einwohner [134].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren [10, 130, 135]. Das männliche Geschlecht ist wie auch beim *BCC* doppelt so häufig betroffen wie das weibliche [10, 130].

Das Lebenszeitrisiko, ein *SCC* zu entwickeln, wird in einer US-amerikanischen Untersuchung für Männer mit 9–14 % und für Frauen mit 4–9 % angegeben [136].

95 % der Lokalrezidive sowie der Metastasen von *SCCs* der Haut treten innerhalb von fünf Jahren nach der Therapie auf, weshalb insbesondere für diesen Zeitraum ein engmaschiges Screening als angemessen erachtet wird [137].

### 1.2.2.2 Entstehung und Risikofaktoren

Das *SCC* kann grundsätzlich *de novo* entstehen [129]. Anders als beim *BCC* sind für das *SCC* der Haut jedoch auch zwei mögliche Vorstufen bekannt: die aktinische Keratose (AK) sowie der Morbus Bowen [42, 138-141]. Beide Präkanzerosen sind im Gegensatz zum invasiven *SCC*, welches durch die Basalmembran hindurch in die Dermis eindringt, auf die Epidermis beschränkt und somit *Carcinomata in situ* [140-142].

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von *SCCs* der Haut gilt vor allem die chronische, kumulative UV-Strahlung [3, 143-146]. Diese führt durch DNA-Schädigung zur Entartung von Keratinozyten und beeinflusst die schützende Immunantwort der Haut [3, 143-145]. Auf molekularer Ebene tritt am häufigsten eine C→T-Punktmutation im Tumorsuppressorgen *TP53* auf [147]. Solche Mutationen finden sich in bis zu 90 % aller *SCCs* [148]. Durch diese Mutation entgehen die entarteten Zellen der gesteuerten Apoptose und können sich dadurch ungehindert vervielfältigen [131, 149].

Die Bedeutung der UV-Strahlung für die Pathogenese von *SCCs* zeigt sich insbesondere dadurch, dass 50–75 % der *SCCs* an sonnenexponierten Bereichen der Kopf- und Halsregion vorkommen [130]. Darüber hinaus sind insbesondere Personen mit heller Haut und hellen Haaren, die zu ausgeprägten Sonnenbränden neigen, häufiger von der Erkrankung betroffen [3, 42]. Dies wird durch die Tatsache bekräftigt, dass Bevölkerungsgruppen mit zunehmender Hautpigmentierung, also insbesondere dunkelhäutige, aber auch asiatische sowie hispanische Menschen, eine rund 70-fach geringere Inzidenz von *NMSC* aufweisen [150-153].

Patienten, bei denen bereits ein *SCC* behandelt wurde, erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 30 % innerhalb von fünf Jahren nach dem Eingriff erneut an einem *SCC* [154].

Ein weiterer Risikofaktor ist die Exposition gegenüber Kanzerogenen wie beispielsweise Tabak, Arsen oder auch ionisierender Strahlung [3, 139, 155, 156]. Auch die Infektion mit bestimmten Typen des Humanen Papillomavirus (HPV) wird als möglicher begünstigender Faktor für die Entstehung von *SCCs* der Haut diskutiert [3, 157]. Bei organtransplantierten, immunsupprimierten Patienten ist das *SCC* sogar der häufigste Hauttumor [129, 158-161]. Ferner spielen gewisse genetische Prädispositionsfaktoren wie zum Beispiel Xeroderma pigmentosum (XP), Albinismus,

die sehr seltene Epidermodysplasia verruciformis und die rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa (RDEB), insbesondere die RDEB-Hallopeau-Siemens, eine Rolle [3, 139, 162].

SCCs können an allen Lokalisationen am und im Körper entstehen, an denen es Plattenepithelzellen gibt; so auch an Schleimhäuten [163].

### 1.2.2.3 Klinisches und histologisches Erscheinungsbild

Klinisch stellen sich kutane SCCs typischerweise als lokal invasive Papeln, Plaques oder Knoten dar, die hautfarben oder pink gefärbt sein können [139]. Die Oberfläche kann glatt, rau, induriert oder sogar ulzeriert sein [138, 139]. Gelegentlich werden SCCs symptomatisch und verursachen Juckreiz oder Blutungen bei leichter Berührung [139].

Die Metastasierungsrate von SCCs wird je nach Subtyp mit 0,5–40 % angegeben [164]. Insbesondere SCCs, die auf dem Boden eines Morbus Bowen entstehen, zeigen eine erhöhte Metastasierungsrate von 33 % [164]. SCCs, die auf dem Boden einer Aktinischen Keratose entstehen, metastasieren in 0,5–2 % der Fälle [164]. Es gibt zahlreiche weitere Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung sowie das Rezidivrisiko mitbestimmen [131, 137, 165]. Dazu gehören beispielsweise die Lokalisation des Tumors, der Durchmesser, die Invasionstiefe oder der histopathologische Differenzierungsgrad [131, 165]. SCCs mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm haben eine etwa dreifach höhere Metastasierungsrate (30,3 %) als kleinere Befunde (9,1 %) [135, 137]. Auch die lokale Rezidivrate ist mit 15,2 % etwa doppelt so hoch [137]. Bei einer vertikalen Ausdehnung von mehr als 4 mm oder einer Ausdehnung bis in das subkutane Fettgewebe steigt die Metastasierungsrate auf etwa 46 % an [135, 137, 166]. Tumoren ohne diese Risikofaktoren haben hingegen eine Metastasierungsrate von 6,7 % [137, 166]. Schlecht differenzierte SCCs haben eine dreifach erhöhte Metastasierungs Wahrscheinlichkeit [137]. Die Lokalrezidivrate ist um den Faktor 2 erhöht [137]. Als weiterer Risikofaktor für ein Lokalrezidiv sowie eine Metastasierung lässt sich eine histopathologisch nachweisbare Perineuralscheideninvasion (Pn1) anführen [138, 167, 168].

Es gibt verschiedene histologische Varianten des SCCs, die aus der *histological classification of keratinocytic skin tumours* der WHO hervorgehen [66]:

- konventionelles Plattenepithelkarzinom
- verruköses Plattenepithelkarzinom
- akantholytisches Plattenepithelkarzinom
- pseudovaskuläres Plattenepithelkarzinom
- spindelzelliges Plattenepithelkarzinom

Da in der zugrundeliegenden Untersuchung nur konventionelle, verruköse und akantholytische SCCs vorkamen, wird im Folgenden auf diese drei Formen eingegangen.

### **Konventionelles Plattenepithelkarzinom**

Das konventionelle SCC (auch generisches SCC genannt) ist die häufigste histopathologische Variante [146].

Es entsteht aus atypischen Keratinozyten, die sich zunächst in der Epidermis entwickeln und anschließend in die Dermis eindringen [146, 169]. Diese atypischen Keratinozyten zeigen vergrößerte, hyperchromatische und variabel pleomorphe Zellkerne [146]. Oft besitzen sie eine auffällige mitotische Aktivität, einschließlich atypischer Mitosen [146]. Ein charakteristisches Merkmal dieser Tumoren ist die übermäßige Produktion von Keratin, die häufig zur Bildung von Keratinperlen führt [146, 169].

Klinisch manifestiert sich das konventionelle SCC häufiger bei Männern als bei Frauen [169]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt etwa 70 Jahre [169]. Die meisten konventionellen SCCs treten an sonnenexponierten Stellen im Bereich der Kopf- und Gesichtshaut auf [169].

Im Gegensatz zu den Basalzellkarzinomen, die in der Regel nur in der basosquamösen Variante metastasieren [170, 171], besteht beim Plattenepithelkarzinom ein signifikant höheres Risiko für metastatische Ausbreitungen [164]. Diese finden sich in den allermeisten Fällen zunächst in den lokoregionären Lymphknoten [73, 164]. Die Metastasierungsrate des konventionellen SCCs wird mit 5,2–45 % angegeben [137].

Damit ist sie im Vergleich höher als bei allen anderen Formen des SCCs [137, 146]. Die Lokalisation der Läsion und die Unterscheidung zwischen Primär- und Rezidivfall spielen dabei eine wichtige Rolle [137].

Die meisten konventionellen SCCs können erfolgreich durch chirurgische Exzision behandelt werden [172].

### **Verruköses Plattenepithelkarzinom**

Das Verhalten des verrukösen SCCs ist überwiegend indolent mit einer Neigung zur lokalen Gewebedestruktion [146, 172]. Metastasen sind selten [146, 172].

Morphologisch weist es häufig ein exo-endophytisches Wachstumsmuster auf [146]. Histologisch zeigt sich typischerweise eine gut differenzierte Läsion mit ausgedehnter Plattenepithelproliferation, verdrängenden statt infiltrativen Tumorgrenzen, wenig Keratinozytenatypie und gelegentlichen koilozytischen Veränderungen [146, 169, 173].

Die genaue Pathogenese des verrukösen SCCs ist unklar [172]. Faktoren wie das Humane Papillomavirus (HPV), chronische Reizungen und chemische Exposition wurden als mögliche Ursachen in Betracht gezogen [172].

Diagnostisch kann das verruköse SCC aufgrund seiner mitunter unauffälligen histologischen Erscheinung eine Herausforderung darstellen [172]. Oberflächliche Biopsien können daher nicht ausreichend sein, um das verruköse SCC von anderen Veränderungen wie der Verruca vulgaris oder dem Keratoakanthom zu unterscheiden [172]. Daher sollte stets eine ausreichend tiefe Inzisionsbiopsie durchgeführt werden [172].

Im Anogenitalbereich ist das verruköse SCC auch als „Buschke-Löwenstein-Tumor“ bekannt [173, 174]. In der Mundhöhle wird es auch „Ackermann-Tumor“ genannt [146, 175]. Der Begriff Epithelioma cuniculatum bezeichnet ein verruköses SCC, das im Bereich der Fußsohlen auftritt [146, 176].

### **Akantholytisches Plattenepithelkarzinom**

Das akantholytische *SCC* ist auch bekannt unter verschiedenen Bezeichnungen wie adenoides *SCC*, lobuläres *SCC*, Adenoakanthom oder pseudoglanduläres *SCC* [146, 172]. Ursprünglich im Jahr 1947 beschrieben, wurde es aufgrund seiner drüsenähnlichen epithelialen Proliferationen, die in die Dermis reichen, einst als Schweißdrüsentumor betrachtet [172]. Heutige, unter anderem immunhistochemische Erkenntnisse klassifizieren das akantholytische *SCC* jedoch als Variante des *SCC* und nicht als Schweißdrüsentumor [177, 178].

Histologisch zeigt das akantholytische *SCC* ein adenoides Muster mit zahlreichen dyskeratotischen Zellen [179]. Diese akantholytischen Zellnester reichen netz- oder strangartig in die Dermis hinein, was ein pseudoglanduläres Bild hervorrufen kann [146, 172].

Klinisch manifestieren sich akantholytische *SCCs* hauptsächlich in sonnenexponierten Bereichen des Kopfes und Halses bei älteren Patientengruppen [172, 180]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [172]. Eine Häufung in ehemals bestrahlten Bereichen ist beschrieben [1].

Die Läsionen können in ihrem Erscheinungsbild variieren, präsentieren sich meist jedoch als bräunliche bis rötliche Knoten oder Ulzerationen, die oft krustig oder schuppig erscheinen [172, 180].

Die differenzialdiagnostische Einordnung des akantholytischen *SCCs* kann herausfordernd sein, da es mit ekkrinen Adenokarzinomen, metastatischen Adenokarzinomen oder epitheloiden Angiosarkomen verwechselt werden kann [172]. Wie zuvor erwähnt, spielen immunhistochemische Analysen eine wichtige Rolle bei der Differenzierung [1]. Dabei ist insbesondere die Positivität für epitheliales Membranantigen bei gleichzeitiger Negativität für carcinoembryonales Antigen zu nennen [178].

Das maligne Potential des akantholytischen *SCCs* ist Gegenstand kontroverser Diskussionen [146, 172]. Während einige Studien auf eine aggressivere Natur im Vergleich zum konventionellen *SCC* hindeuten, argumentieren andere mit einer geringeren Neigung zur Metastasierung als beim konventionellen *SCC* [181, 182]. Der

Konsens tendiert jedoch dazu, das maligne Potential des akantolytischen SCCs als vergleichbar mit dem des konventionellen SCCs anzusehen [172, 182].

#### **1.2.2.4 Therapie**

Das Ziel der Behandlung von SCCs besteht darin, den Primärtumor sowie alle möglichen Lokal-, Lymphknoten- und Fernmetastasen vollständig zu entfernen [165]. Das Behandlungsergebnis sollte histographisch kontrolliert werden, wenn dies möglich ist [165, 183, 184].

Grundsätzlich stellt sich die Prognose nach der Behandlung eines SCCs sehr gut dar [139]. Im Fall einer Metastasierung findet diese zu 85 % in die lokoregionären Lymphknoten und zu 15 % in die Lunge, Leber, das Gehirn, die Haut oder den Knochen statt [185, 186]. Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen kommen die operative Lymphknotenentfernung sowie die strahlentherapeutische Behandlung zum Einsatz [139]. Die Durchführung einer prophylaktischen elektiven Lymphadenektomie bei einem cN0-Status ist bereits seit vielen Jahren Gegenstand zahlreicher Diskussionen [165, 187]. Aktuell gibt es jedoch keine Empfehlung in dieser Hinsicht [183, 184, 188].

Die systemische Chemotherapie sowie die Immuntherapie werden bei nachgewiesenen Fernmetastasen eingesetzt [139].

Da die meisten therapeutischen Modalitäten bereits im Zusammenhang mit der Behandlung von BCCs ausführlicher beschrieben wurden (siehe **1.2.1.3**) und diese sich thematisch überschneiden, wird im Folgenden lediglich in Kürze erneut auf die wichtigsten Punkte eingegangen.

#### **Chirurgische Exzision**

Die komplette chirurgische Exzision — einschließlich der *Mohs' micrographic surgery* — wird als therapeutischer Goldstandard angesehen [163, 165, 183, 189]. Die chirurgische Exzision beruht auf der Annahme einer vorhersagbaren Korrelation

zwischen dem klinisch sichtbaren Tumorrand und der tatsächlichen histologischen Ausdehnung des Karzinoms [165].

Für die chirurgische Exzision von *SCCs*, die ein geringeres Rezidiv- sowie Metastasierungsrisiko aufweisen (siehe **1.2.2.3**), wird empfohlen, einen Sicherheitsabstand von mindestens 4 mm um den klinisch sichtbaren Rand des Tumors einzuhalten [190, 191]. Die Wahrscheinlichkeit einer histographisch verifizierbaren R0-Resektion beträgt dabei 95 % [190]. Bei geringeren Sicherheitsabständen steigt die Wahrscheinlichkeit für randbildende Tumorausläufer [165]. Tumoren mit einem höheren Risikoprofil (siehe **1.2.2.3**) sollten mit einem makroskopischen Sicherheitsabstand von 6–10 mm um den klinisch sichtbaren Tumorrand exzidiert werden [184, 190]. Die Exzision sollte in der vertikalen Ausdehnung das subkutane Gewebe miteinbeziehen [192]. Sofern tiefer liegende Strukturen wie das Periost, Perichondrium oder Aponeurosen nicht vom Tumor befallen sind, sollten diese nach Möglichkeit erhalten werden [192].

### **Topische Therapie**

Neuere Therapieversuche beruhen, wie auch beim *BCC*, auf der topischen Anwendung von Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil oder von Immunmodulatoren wie Imiquimod [163, 184]. Während der Behandlungserfolg für *BCCs* gut dokumentiert ist (siehe **1.2.1.4, Topische Therapie**), beläuft sich die Evidenz für die Behandlung von *SCCs* eher auf eine überschaubare Anzahl an *case reports* [163, 193, 194].

### **Destruktive Therapie**

Weitere Therapiemöglichkeiten sind die Kryotherapie, die Kauterisation sowie die Kürettage [163, 165]. Diese sollten jedoch nur bei kleinen (< 1 cm im Durchmesser), risikoarmen *SCCs* in Erwägung gezogen werden [165, 195]. Aufgrund des suboptimalen kosmetischen Ergebnisses sollten sie in ästhetisch anspruchsvollen Bereichen eher nicht angewandt werden [196]. Ein weiterer Nachteil dieser Verfahren ist auch hier die fehlende gesamtheitliche histologische Untersuchungsmöglichkeit der Tumormasse sowie die fehlende Beurteilbarkeit der Tumorränder [165].

## Radiotherapie

Da SCCs grundsätzlich als sehr strahlensensibel gelten, die verschiedenen Modalitäten der Strahlentherapie auch hier eine mögliche Behandlungsoption. In bestimmten Fällen kann die Strahlentherapie zu besseren kosmetischen und funktionellen Ergebnissen führen [165, 184, 197]. Dies trifft beispielsweise auf Tumorerläsionen im Bereich der Lippe, des Ohrs oder des Naseneingangs zu [165, 197]. Eine weitere Indikation zur Bestrahlung kann auch bestehen, wenn die Morbidität einer operativen Therapie zu hoch ist [165, 184].

Auch in der Behandlung von SCCs kann die Bestrahlung als adjuvante Technik zur Behandlung von Tumoren mit einem erhöhten Risiko für lokoregionäre oder Fernmetastasen (z. B. bei Perineuralscheideninvasion) eingesetzt werden [198].

## Photodynamische Therapie

Für die PDT als alleinige kurative Behandlungsmodalität ist die Evidenzlage noch sehr begrenzt und es kann derzeit keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden [184, 199]. Einige Fallstudien deuten darauf hin, dass die PDT in Kombination mit chirurgischen Verfahren als adjuvante Therapie eingesetzt werden könnte [200]. Gesicherte wissenschaftliche Evidenz ist dahingehend aktuell nicht vorhanden [195].

### 1.3 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation von Karzinomen der Haut wird in der deutschen S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ in Anlehnung an die *TNM classification of Malignant Tumours, 8th edition* aus dem Jahr 2016 beschrieben [73].

Dabei bezieht sich das T-Stadium auf die klinisch ermittelte Größe des Primärtumors. Die Einteilung gliedert sich wie folgt:

<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor

<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor $\leq 2$ cm in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor $> 2$ cm, aber $\leq 4$ cm in größter Ausdehnung
<b>T3</b>	Tumor $> 4$ cm in größter Ausdehnung <u>oder</u> oberflächliche Knocheninvasion <u>oder</u> perineurale Invasion <u>oder</u> tiefe Invasion (= Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder $> 6$ mm)
<b>T4a</b>	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion / Knochenmarksinvasion
<b>T4b</b>	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts (einschließlich Foramina) <u>und/oder</u> Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum

Das N-Stadium bezieht sich auf die lokoregionären Lymphknoten. Diese werden mittels klinischer Untersuchungen und bildgebender Verfahren bestimmt und wie folgt kategorisiert:

<b>NX</b>	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, $\leq 3$ cm in größter Ausdehnung
<b>N2</b>	Metastase(n) in einem Lymphknoten, $> 3$ cm, aber $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung <u>oder</u> Metastasen in multiplen Lymphknoten, keiner davon $> 6$ cm in größter Ausdehnung
<b>N3</b>	Metastase(n) in einem Lymphknoten, $> 6$ cm in größter Ausdehnung

Das M-Stadium beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen. Dies wird ebenfalls klinisch sowie durch bildgebende Verfahren bestimmt. Die Kategorisierung gliedert sich in:

<b>M0</b>	keine Fernmetastasen vorhanden
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden

In der Zusammenschau des ermittelten TNM-Stadiums kann anschließend ein gesamtheitliches klinisches *UICC*-Stadium beschrieben werden:

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium III</b>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<b>Stadium IV</b>	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	jedes N	M0
	jedes T	jedes N	M1

#### 1.4 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit und der zugrundeliegenden Querschnittsanalyse besteht darin, Gemeinsamkeiten und Unterschiede bezüglich der Epidemiologie, der klinischen Ausprägung und der therapeutischen Modalitäten von *BCCs* und *SCCs* zu erfassen und statistisch auszuwerten.

Anhand der zahlreichen Daten von über 400 operativ behandelten Patientinnen und Patienten mit über 500 dokumentierten Tumorfällen in einem Untersuchungszeitraum von 36 Monaten soll herausgearbeitet werden, welches Patientenkollektiv zur Behandlung eines *BCCs* oder *SCCs* in einem normalen städtischen Krankenhaus vorstellig wird. Darüber hinaus soll dargelegt werden, welche Diagnostik und Therapie bei diesen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt.

Die vorliegende Studie soll einen Informationsgewinn bieten, da im Rahmen einer einzelnen Studie eine Vielzahl von patienten-, tumor- sowie operationsspezifischen Parametern erhoben und ausgewertet wird. Hierbei ist hervorzuheben, dass im Vergleich zu anderen Studien nicht nur die resektiv-kurative Therapie betrachtet wird, sondern auch die darauf folgende rekonstruktive Therapie der Resektionsdefekte. Diese ist für die Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung.

Letztlich soll durch das Erfassen der therapielevanten Parameter und deren induktiven Vergleich dieser untereinander eruiert werden, welche Erwartungen, Ansprüche und Aussichten betroffene Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die operative Behandlung des *NMSC* haben können. Indem Zusammenhänge dargestellt und das Verständnis der Tumorentitäten verbessert wird, sollte eine Optimierung der chirurgischen Therapie adressiert werden. Durch Maßnahmen zur Aufklärung und Prävention könnte das Ziel einer geringeren Radikalität im operativen Vorgehen bei gleichzeitig größtmöglicher Sicherheit erreicht werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Querschnittsanalyse wurde ein Patientenkollektiv von 401 Patientinnen und Patienten untersucht, die sich nach der Diagnose eines Basalzellkarzinoms oder eines Plattenepithelkarzinoms des Kopf-/Halsbereichs im Erhebungszeitraum von Januar 2019 bis einschließlich Dezember 2021 in der Abteilung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie — Plastische und ästhetische Operationen im Evangelischen Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach (Johanniter GmbH) in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden.

Die untersuchte Kohorte umfasste 203 Männer und 198 Frauen im Alter von 28–99 Jahren (Mittelwert: 78,7 Jahre ( $SD = 10,4$  Jahre), Median: 80 Jahre).

Als maßgebliches Einschlusskriterium wurde festgelegt, dass mindestens eine der beiden oben genannten Tumorentitäten im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert und chirurgisch-operativ therapiert wurde.

Patienten, die keine chirurgische oder gar keine Therapie erfahren haben, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Auch Fälle, in denen die pathohistologische Untersuchung des Hauptpräparats nach Resektion lediglich das Vorliegen einer Präkanzerose oder eines *Carcinoma in situ* ergab, wurden nicht eingeschlossen.

### 2.2 Erfassung und Auswertung der Daten

Die zugrundeliegenden Daten wurden aus digitalen Patientenakten des klinikinternen Krankenhausinformationssystems „ORBIS“ (DH Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland) entnommen. Diese umfassen Anamnesebögen, Verlaufseinträge, Operationsprotokolle und -berichte, Arztbriefe, pathohistologische Befunde sowie Befunde weiterführender bildgebender Diagnostik.

Alle Daten wurden gemäß geltender Datenschutzrichtlinien anonymisiert und mittels aufsteigender Zahlenreihe codiert.

Sie wurden zunächst tabellarisch in „Microsoft Excel“ (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erfasst. Dieser Datensatz wurde für die statistische Auswertung und grafische Darstellung der Ergebnisse in „SPSS® Statistics“ (IBM®, Armonk, NY, USA) übertragen.

Bei der Erfassung der Patientendaten wurden folgende Parameter berücksichtigt:

**Patientenspezifische Parameter:**

- Patientenummer
- Tumorfallnummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der (Erst-)Vorstellung
- Alter bei (Erst-)Vorstellung / (Erst-)Diagnose (in Jahren)
- Anzahl der Tumorfälle pro Patient

**Tumorspezifische Parameter:**

- Tumorlokalisierung
- Tumorgröße (größter Tumordurchmesser in mm)
- Art der histologischen Diagnosesicherung (inzisionsbioptisch, exzisionsbioptisch)
- Ort der histologischen Diagnosesicherung (klinikintern, klinikextern)
- histologischer (Sub-)Typ des Tumors bei initialer Diagnosestellung
- histologischer (Sub-)Typ des Tumors nach Untersuchung des Hauptpräparats
- histologische Infiltrationstiefe des Tumors (in mm)
- Vorliegen eines Rezidivfalls (ja/nein)
- durchgeführte bildgebende Diagnostik
- histopathologisches T-Stadium (lokale Tumorgröße/-ausdehnung)
- klinisches / histopathologisches N-Stadium (lokoregionärer Lymphknotenstatus)
- klinisches M-Stadium (Fernmetastasierung)
- histopathologisches L-Stadium (Lymphgefäßinvasion)
- histopathologisches V-Stadium (Gefäßinvasion)
- histopathologisches Pn-Stadium (Perineuralscheiden-/Nerveninvasion)
- histopathologischer Differenzierungsgrad (*grading*)

### **Operationsspezifische Parameter:**

- chirurgische Erfahrung des Operateurs der Resektion (mehr oder weniger als fünf Jahre?)
- chirurgische Erfahrung des Operateurs der Defektdeckung (mehr oder weniger als fünf Jahre?)
- initialer Resektionsstatus (R-Status)
- Anzahl der Nachresektionen bis zum Erreichen des R0-Status
- Vorkommen eines R1-Resektionstatus
- Nachresektion zur Vergrößerung des Sicherheitsabstands (ja/nein)
- Art der Schmerzausschaltung bei Resektion
- Art der Schmerzausschaltung bei Defektdeckung
- Art der Defektdeckung (primär, sekundär)
- Zeitpunkt der Defektdeckung nach erster Resektion
- chirurgische Technik der Defektdeckung
- Durchführung einer Lymphknotenentfernung (ja/nein).

Das Alter bei der (Erst-)Vorstellung ist jeweils für eine oder mehrere untersuchte Tumorerkrankungen spezifisch. Bei Patienten mit multiplen, synchron auftretenden Tumorerkrankungen wurde das Alter nur einmal in die statistische Erhebung aufgenommen. Traten zu einem späteren Zeitpunkt weitere Tumorerkrankungen auf, wurde das entsprechende Erkrankungsalter bei der spezifischen Erstdiagnose dieses Tumorerkrankungsfalles in den Datensatz aufgenommen.

Alle Parameter, die zu den chirurgischen Therapiemodalitäten gehören, beziehen sich ausschließlich auf die Eingriffe, die intern in der Abteilung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie — Plastische und ästhetische Operationen im Evangelischen Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach durchgeführt wurden. Etwaige klinikextern durchgeführte Resektionen oder anderweitige Therapiemaßnahmen vor Erstvorstellung in der oben genannten Klinik wurden nicht berücksichtigt.

Für die chirurgische Defektdeckung wurde stets die erste durchgeführte Art der Defektdeckung eingeschlossen. Etwaige Folgeeingriffe wurden nicht berücksichtigt.

Auf Basis dieser Kriterien konnten 401 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 568 dokumentierten Tumorbefunden in die Studie aufgenommen werden. Da für die Untersuchung kein einheitliches Dokumentationsprotokoll der erhobenen Parameter bei retrospektiver Betrachtungsweise vorlag, konnte mitunter nicht für jeden Tumorfall ein vollständiger, lückenloser Datensatz erstellt werden. Unter Umständen wurden daher nicht alle statistischen Erhebungen und Auswertungen mit der gleichen Anzahl an Fällen durchgeführt.

Alle Untersuchungen erfolgten nach Erteilung eines positiven Ethikvotums durch die zuständige Kommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, welches unter der Studiennummer 2022-1914 geführt wird.

### **2.3 Statistische Methoden**

Nachdem die Daten erfasst und aufbereitet wurden, wurden sie auf deskriptiver Ebene analysiert. Die erhaltenen Werte wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung aufgeführt.

Im Kontext der Einzelparameteranalysen wurde der t-Test verwendet, um die Mittelwerte von zwei unabhängigen Stichproben zu vergleichen. Zur Kontrolle der Homogenität der Varianzen, die Voraussetzung für die Anwendung des t-Tests ist, wurde der Levene-Test durchgeführt. Waren die Varianzen in den unterschiedlichen Gruppen nicht homogen, wurde anstatt des t-Tests der Mann-Whitney-Test als nichtparametrisches Verfahren zur Untersuchung der Mittelwertdifferenzen eingesetzt.

Bei der Untersuchung von mehr als zwei unabhängigen Stichproben kam der H-Test nach Kruskal und Wallis zum Einsatz. Dieser nichtparametrische Test ermöglicht es, die mittleren Ränge mehrerer Gruppen zu vergleichen, und hilft, signifikante Unterschiede zwischen ihnen zu erkennen.

Um Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen zu prüfen, wurden Kreuztabellen verwendet. Hier wurden Chi-Quadrat-Tests genutzt, um die beobachteten Häufigkeiten von Merkmalsausprägungen zu analysieren und zu überprüfen, ob zwei Variablen voneinander unabhängig sind.

Die „erwartete Häufigkeit kleiner 5“ durfte hierbei maximal 20 % betragen. Andernfalls wurde die asymptotische Signifikanz als ungültig erachtet.

Zur Interpretation und Veranschaulichung der Streuung der Messwerte wurde die Standardfehlerdifferenz berechnet, um die Präzision des Mittelwerts zu quantifizieren.

In allen Fällen galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als signifikant.  $p$ -Werte  $< 0,01$  wurden als hoch und  $p$ -Werte  $< 0,001$  als höchst signifikant gewertet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive statistische Ergebnisse

#### 3.1.1 Allgemeines

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnte ein Patientenkollektiv von 401 Patientinnen und Patienten erfasst werden. Innerhalb dieses Patientenkollektivs wurden 568 maligne Tumorbefunde im Gesichtsbereich diagnostiziert. Dabei lagen 376 *BCCs* (66,2 %) und 192 *SCCs* (33,8 %) vor.

Die Anzahl gleichzeitig bei einem Patienten auftretender Tumorerkrankungen war folgendermaßen verteilt (Tabelle 1):

**Tabelle 1: Verteilung von Tumorfällen auf Patienten**

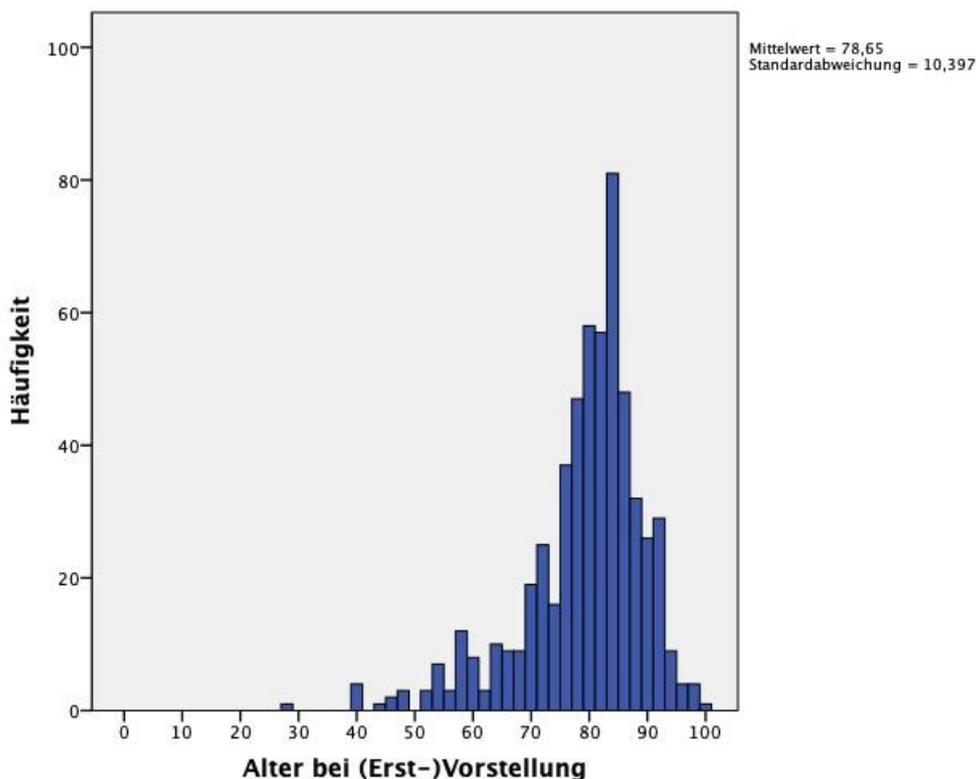
<b>Anzahl Tumorfälle pro Patient</b>	<b>Anzahl betroffener Patienten</b>
1 Tumorfall	311 Patienten
2 Tumorfälle	56 Patienten
3 Tumorfälle	15 Patienten
4 Tumorfälle	8 Patienten
5 Tumorfälle	4 Patienten
6 Tumorfälle	3 Patienten
7 Tumorfälle	3 Patienten
8 Tumorfälle	0 Patienten
9 Tumorfälle	1 Patient

Im Durchschnitt wurden pro Patient 2,03 *BCCs* diagnostiziert ( $SD = 1,6$ ). Auch bei den *SCCs* wurden durchschnittlich 2,45 Tumorfälle pro Patient diagnostiziert ( $SD = 2,2$ ).

## Alter

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patientengruppe betrug 78,7 Jahre ( $SD = 10,4$  Jahre) (Abb. 1). Der jüngste Patient in der Untersuchung war 28 Jahre alt, während die älteste Patientin 99 Jahre alt war.

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigte sich eine Häufung beider Tumorentitäten in der Gruppe der  $\geq 80$ - bis  $< 90$ -Jährigen.



**Abb. 1: Altersverteilung aller Tumorfälle (BCC und SCC)**  
(absolute Häufigkeiten, Alter in Jahren)

## Geschlecht

Von den 401 untersuchten Patientinnen und Patienten waren 203 männlich (50,6 %) und 198 weiblich (49,4 %).

Die Anzahl der ermittelten Tumorfälle ( $n = 568$ ) verteilte sich auf 311 Fälle (54,8 %) bei Männern und 257 Fälle (45,2 %) bei Frauen.

### 3.1.2 Basalzellkarzinome

In der zugrundeliegenden Studie wurden insgesamt 376 *BCCs* erfasst.

355 (94,4 %) dieser Befunde wurden als Erstdiagnose behandelt. Die übrigen 21 Läsionen (5,6 %) wurden als Rezidive eines anamnestisch vorbekannten *BCCs* gewertet.

#### Alter

Das Durchschnittsalter der Diagnose betrug 77,3 Jahre ( $SD = 10,9$  Jahre) (Abb. 2). Der jüngste Patient, der im Rahmen der gesamten Untersuchung erfasst wurde, war an einem *BCC* erkrankt und 28 Jahre alt. Der älteste an einem *BCC* erkrankte Patient war 97 Jahre alt.

Die Altersverteilung zeigte eine Spitze in der Patientengruppe der  $\geq 80$ - bis  $< 90$ -Jährigen (46,8 %). Am zweithäufigsten wurden *BCCs* in der Altersgruppe von  $\geq 70$  bis  $< 80$  Jahren diagnostiziert (29,3%) (Tabelle 2).

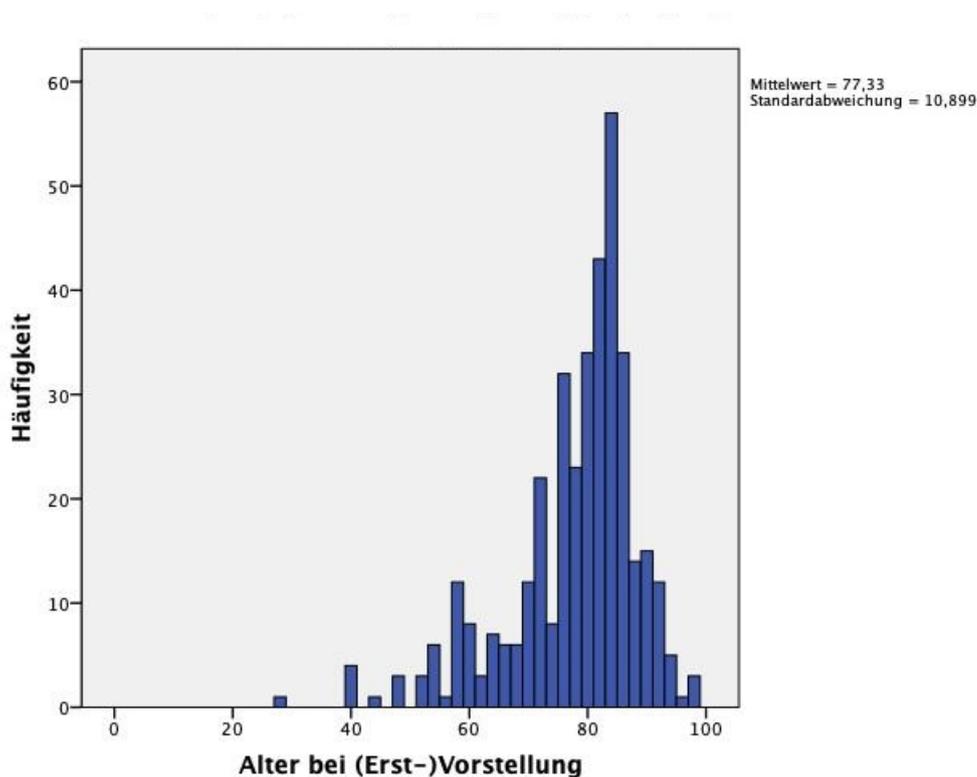


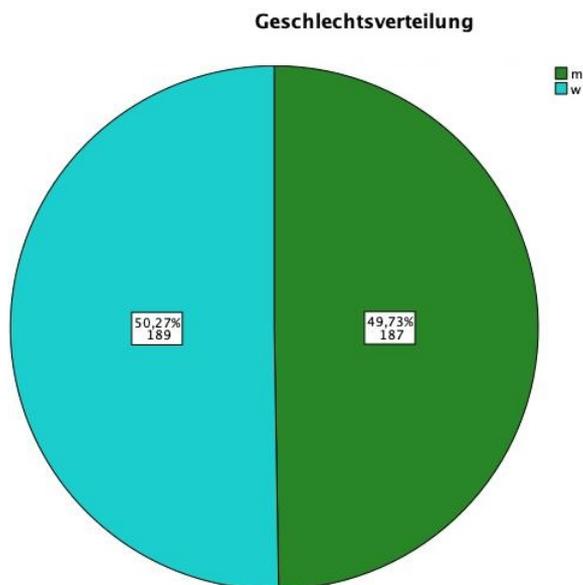
Abb. 2: Altersverteilung der *BCCs* (absolute Häufigkeiten, Alter in Jahren)

**Tabelle 2: Verteilung der *BCCs* auf die Altersgruppen**  
(absolute Fallzahlen, entsprechende relative Häufigkeiten in Prozent)

Altersgruppe	Häufigkeit	Prozent (%)
< 30 Jahre	1	0,3
≥ 30 bis < 40 Jahre	3	0,8
≥ 40 bis < 50 Jahre	5	1,3
≥ 50 bis < 60 Jahre	27	7,2
≥ 60 bis < 70 Jahre	28	7,4
≥ 70 bis < 80 Jahre	110	29,3
≥ 80 bis < 90 Jahre	176	46,8
≥ 90 bis < 100 Jahre	26	6,9
gesamt	376	100

### Geschlecht

189 (50,3 %) der erfassten *BCCs* wurden bei weiblichen Patienten diagnostiziert. Es wurden demgegenüber 187 *BCCs* (49,7 %) bei männlichen Patienten erfasst (Abb. 3).



**Abb. 3: Geschlechtsverteilung der *BCCs*** (m: männlich, w: weiblich)  
(in Prozent und in absoluten Zahlen)

## Lokalisation

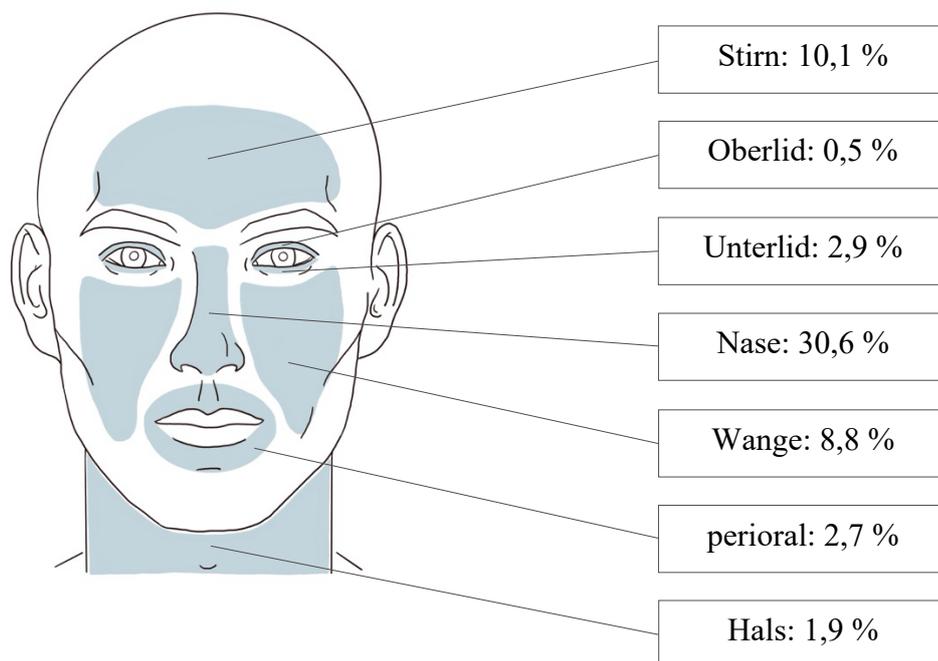
Etwa ein Drittel (30,6 %, n = 115) der *BCCs* waren im Bereich der Nase lokalisiert.

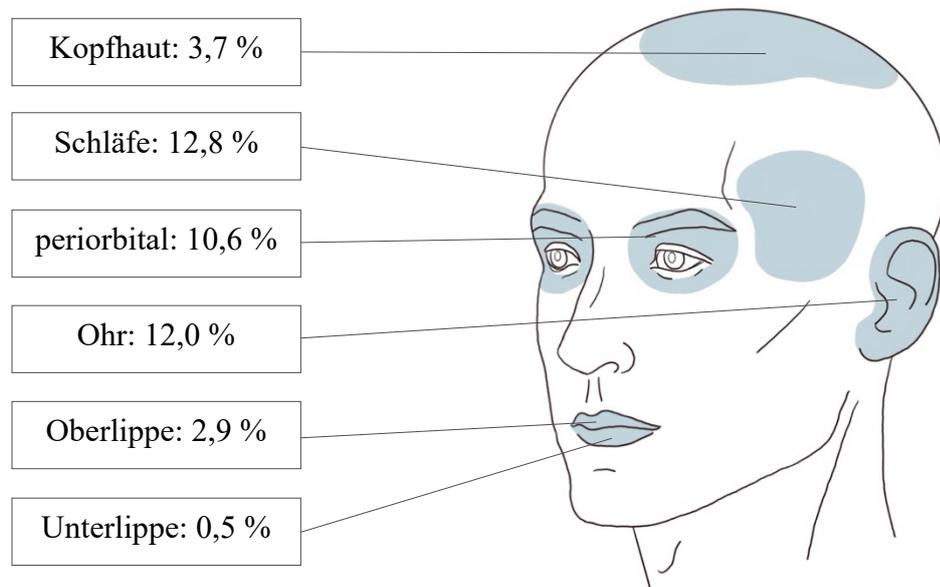
Überdies waren folgende fünf Regionen der Gesichtshaut häufig betroffen: Schläfe (12,8 %, n = 48), Ohr (12,0 %, n = 45), periorbital (10,6 %, n = 40), Stirn (10,1 %, n = 38), Wange (8,8 %, n = 33).

Andere Bereiche wie beispielsweise die behaarte Kopfhaut, der Hals oder die periorale Region waren seltener betroffen.

Am Oberlid (0,5 %, n = 2) sowie an der Unterlippe (0,5 %, n = 2) wurde das geringste Vorkommen von *BCCs* festgestellt (Abb. 4).

Die erfassten *BCCs* traten im Seitenvergleich etwa gleich häufig links- (44,4 %) wie rechtsseitig (42,6 %) auf. Mittig gelegene Läsionen machten 13,0 % (n = 49) aus.





**Abb. 4: Verteilung der BCCs auf die verschiedenen Lokalisationen (in Prozent)**

### Diagnosesicherung

Die meisten der 376 erfassten BCCs (79,5 %, n = 299) wurden zuerst durch eine inzisionsbiopsische histologische Sicherung bestätigt. Der geringere Anteil von 20,5 % (n = 77) wurde durch exzisionsbiopsische Sicherung als BCC diagnostiziert.

### Histologischer Typ

Es zeigte sich eine Häufung von drei histologischen Subtypen:

- Noduläres Basalzellkarzinom: 81,6 % (n = 307)
- Superfiziellies Basalzellkarzinom: 8,0 % (n = 30)
- Sklerodermiformes Basalzellkarzinom: 7,7 % (n = 29).

Die verbleibenden 2,7 % verteilten sich auf sehr seltene Subtypen wie zum Beispiel das basosquamöse BCC (1,6 % aller untersuchten BCCs, n = 6) oder auf Mischformen, welche histologische Eigenschaften mehrerer Subtypen aufweisen.

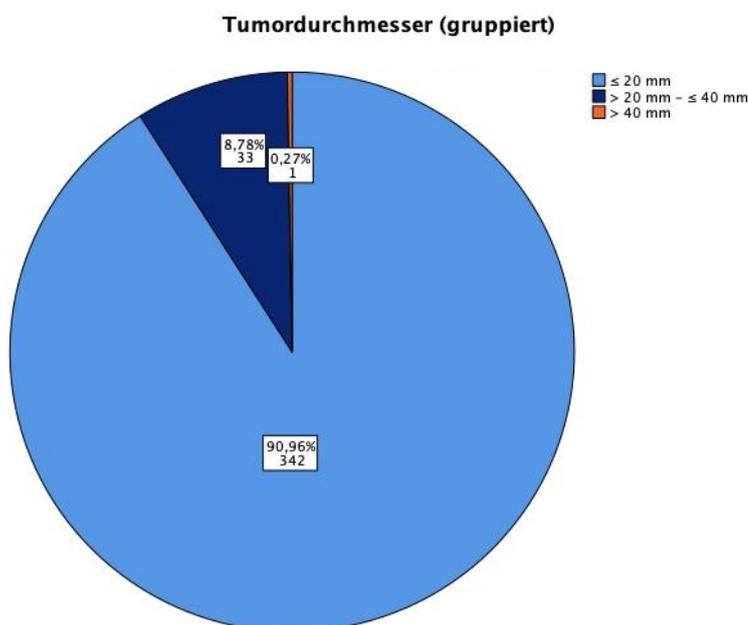
### Durchmesser, Infiltrationstiefe und TNM-Klassifikation

Der durchschnittliche Durchmesser bei BCCs betrug 11,0 mm ( $SD = 6,9$  mm). Das größte erfasste BCC wies einen Durchmesser von 46,0 mm auf. Das kleinste erfasste

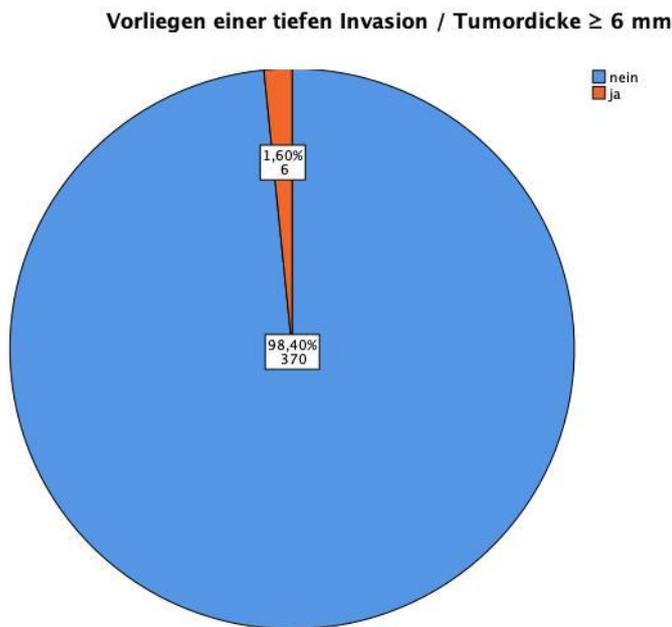
*BCC* hatte einen Durchmesser von 0,3 mm und war damit auch die kleinste Tumorerläsion im Rahmen der gesamten Erhebung.

Bei der Mehrheit der diagnostizierten *BCCs* betrug der Durchmesser  $\leq 20$  mm (91,0 %,  $n = 342$ ). Bei 33 *BCCs* (8,8 %) konnte ein Durchmesser von  $\geq 20$ –40 mm festgestellt werden. Ein einziges *BCC* hatte einen Durchmesser von  $\geq 40$  mm (Abb. 5).

Hinsichtlich der Infiltrationstiefe der untersuchten Läsionen wiesen 370 Fälle (98,4 %) eine Infiltrationstiefe von  $\leq 6$  mm auf. In 6 Fällen (1,6 %) wurde eine tiefe Invasion von  $> 6$  mm festgestellt (Abb. 6).



**Abb. 5: Tumordurchmesser der *BCCs* gruppiert (in Prozent und in absoluten Zahlen)**



**Abb. 6: Vorliegen einer tiefen Invasion / Tumordicke von  $\geq 6$  mm bei BCCs**  
(in Prozent und in absoluten Zahlen)

In Anlehnung an die gültige TNM-Klassifikation lagen im Großteil der Fälle pT1-Läsionen vor (88,6 %). pT2-Läsionen machten 8,5 % (n = 32) der untersuchten Befunde aus. In sechs Fällen (2,4 %) lag eine pT3-Läsion vor. Im Bereich der pT4-Befunde wurden zwei Fälle (0,5 %) registriert.

In insgesamt sechs Fällen (1,6 %) wurden lokoregionäre Lymphknoten prophylaktisch oder aufgrund klinisch suspekter Befunde entnommen. In keinem Fall konnten Lymphknotenmetastasen histologisch verifiziert werden (pN+). Auch Fernmetastasen (M1) konnten im Untersuchungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Es war in keinem der untersuchten Fälle eine Gefäß- (V1) oder Lymphgefäßinvasion (L1) feststellbar. In einem einzigen Fall wurde eine Perineuralscheideninvasion (Pn1) histologisch nachgewiesen.

### **Bildgebende Diagnostik**

In Bezug auf durchgeführte bildgebende Verfahren zeigte sich eine nur geringe Fallzahl. Es wurde in 25 Fällen (6,6 %) ein CT der Kopf-/Halsregion und in zwei Fällen (0,5 %) ein CT des Thorax durchgeführt. Zusätzlich gab es vier Fälle, in denen ein MRT der Kopf- oder Halsregion durchgeführt wurde. In einem der 376 erfassten Fälle wurde ein PET/CT durchgeführt. Andere bildgebende Verfahren wurden im Zusammenhang mit der Behandlung oder Diagnostik von BCCs nicht eingesetzt.

### **Therapeutische Maßnahmen und Resektionsränder**

Bei der Behandlung von *BCCs* konnte in 295 Fällen (78,5 %) im Rahmen der ersten Resektion ein histologisch nachweisbarer R0-Resektionsstatus erreicht werden. In 69 Fällen war eine einmalige und in sieben Fällen eine zweimalige Nachresektion erforderlich. In jeweils zwei Fällen waren drei beziehungsweise vier Eingriffe erforderlich, um einen R0-Status zu erreichen. In einem Fall eines basosquamösen Karzinoms konnte chirurgisch kein R0-Resektionsstatus erreicht werden.

57 von 81 R1-Resektaten (70,4 %) wiesen Tumorausläufer am seitlichen Schnitttrand des Präparats auf. In neun Fällen (11,1 %) waren verbleibende Tumorausläufer an der Präparatbasis nachweisbar. In 15 R1-Resektionen (18,5 %) wurden Tumorausläufer sowohl am seitlichen Schnitttrand als auch an der Präparatbasis gefunden.

In den meisten Fällen (73,9 %, n = 278) führten Behandler oder Behandlerinnen mit weniger als fünf Jahren chirurgischer Erfahrung die Resektion durch.

Die Resektion der Tumorerkrankung erfolgte in 338 Fällen (89,9 %) in Lokalanästhesie. Demgegenüber wurden 38 *BCCs* (10,1 %) in Allgemeinanästhesie reseziert.

### **Rekonstruktion nach der Resektion**

In 85,4 % (n = 321) der Fälle wurde nach der Resektion eine sekundäre plastische Defektdeckung zur Rekonstruktion des Resektionsdefekts durchgeführt. Dabei handelte es sich um einen gesonderten Eingriff. In 52 Fällen (13,8 %) erfolgte die plastische Defektdeckung in derselben Sitzung unmittelbar nach der Resektion des Befunds. Nach der Resektion von drei Läsionen wurde keine chirurgische Defektdeckung durchgeführt. Etwa zwei Drittel (n = 251, 67,6 %) aller Resektionsdefekte konnten innerhalb von zwei Wochen nach dem Eingriff plastisch rekonstruiert werden. Davon wurden 128 Defekte bereits innerhalb der ersten Woche nach der Resektion rekonstruiert. Die plastische Rekonstruktion weiterer 49 Fälle (12,0 %) erfolgte zwei bis vier Wochen nach der Resektion des betreffenden Befunds. Insgesamt fand bei 5,6 % der *BCCs* die plastische Rekonstruktion erst mehr als vier Wochen nach der Resektion statt.

Das am häufigsten angewandte Verfahren zur plastischen Defektdeckung nach Resektion war die lokale Verschiebe-/Rotationsplastik (n = 255, 67,8 %).

Extensionsplastiken wurden in 67 Fällen (18,6 %) durchgeführt. Freie, avaskuläre Transplantate wie das Vollhaut- oder Spalthauttransplantat fanden zur Rekonstruktion von 48 Resektionsdefekten Verwendung (12,8 %). In drei Fällen wurden freie, mikrovaskulär-anastomosierte Transplantate wie beispielsweise ein Radialistransplantat

vom Unterarm verwendet (0,8 %).

Insgesamt wurden 319 Defektrekonstruktionen in Allgemeinanästhesie und 54 in Lokalanästhesie durchgeführt.

### **3.1.3 Plattenepithelkarzinome**

Insgesamt wurden 192 Fälle von *SCCs* dokumentiert.

168 (87,5 %) dieser Befunde wurden als Primär Diagnosen behandelt. Die übrigen 24 Läsionen (12,5 %) wurden als Rezidive von anamnestisch vorbekannten *SCCs* behandelt.

#### **Alter**

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 81,3 Jahre ( $SD = 8,8$  Jahre).

Der jüngste an einem *SCC* erkrankte Patient war 45 Jahre alt (Abb. 7). Die älteste Patientin, die im Rahmen der gesamten Studie erfasst wurde, hatte ein *SCC* und war 99 Jahre alt.

Im Hinblick auf die Altersverteilung zeigte sich eine Häufung in der Patientengruppe der  $\geq 80$ - bis  $< 90$ -Jährigen (44,3 %). *SCCs* wurden am zweithäufigsten in der Altersgruppe von  $\geq 70$  bis  $< 80$  Jahren diagnostiziert (28,6 %). Zusätzlich gab es eine weitere Häufung in der Altersgruppe von  $\geq 90$  bis  $< 100$  Jahren, bei der 33 Fälle dokumentiert wurden (17,2 %) (Tabelle 3).

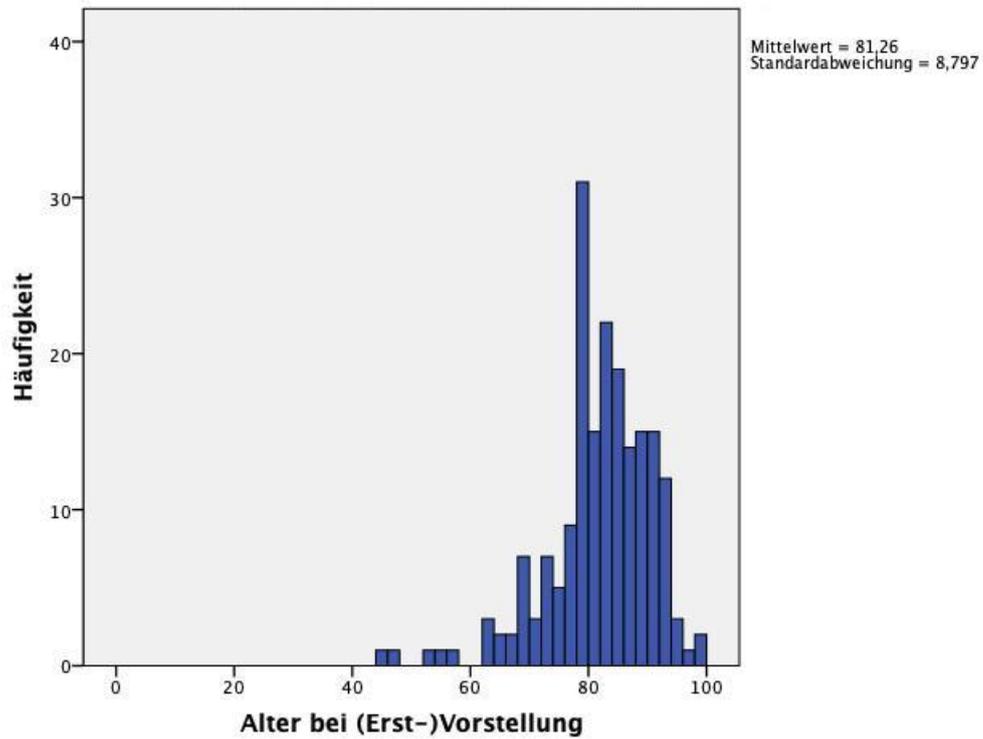


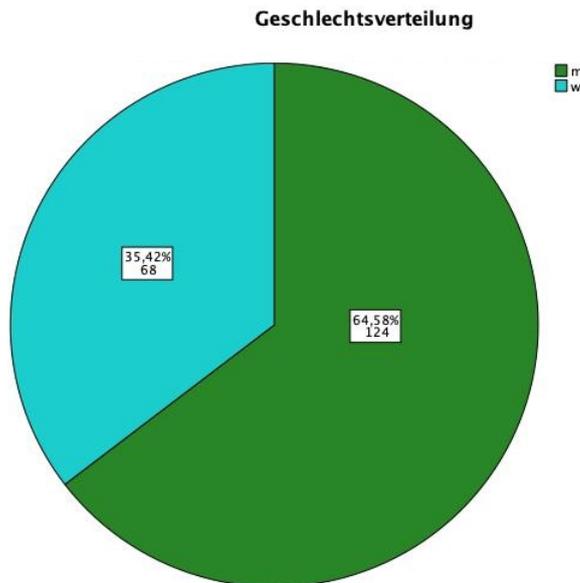
Abb. 7: Altersverteilung der SCCs (absolute Häufigkeiten, Alter in Jahren)

Tabelle 3: Verteilung der SCCs auf die Altersgruppen  
(absolute Fallzahlen, entsprechende relative Häufigkeiten in Prozent)

Altersgruppe	Häufigkeit	Prozent (%)
< 30 Jahre	0	0,0
≥ 30 bis < 40 Jahre	0	0,0
≥ 40 bis < 50 Jahre	2	1,0
≥ 50 bis < 60 Jahre	3	1,6
≥ 60 bis < 70 Jahre	14	7,3
≥ 70 bis < 80 Jahre	55	28,6
≥ 80 bis < 90 Jahre	85	44,3
≥ 90 bis < 100 Jahre	33	17,2
gesamt	192	100

## Geschlecht

Etwa zwei Drittel (64,6 %, n = 124) der erfassten SCCs wurden bei männlichen Patienten diagnostiziert. Im Gegensatz dazu wurden 68 SCCs (35,4 %) bei Frauen festgestellt (Abb. 8). Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).



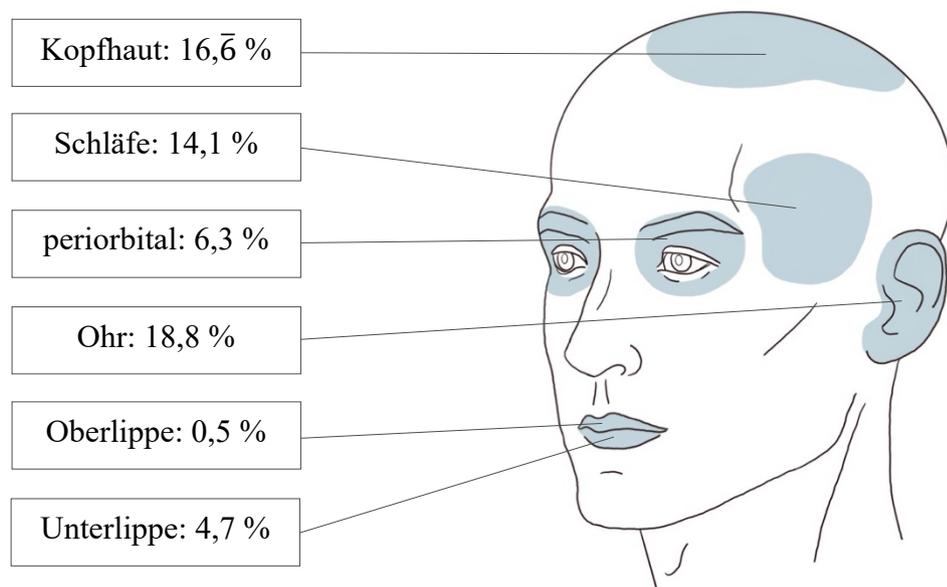
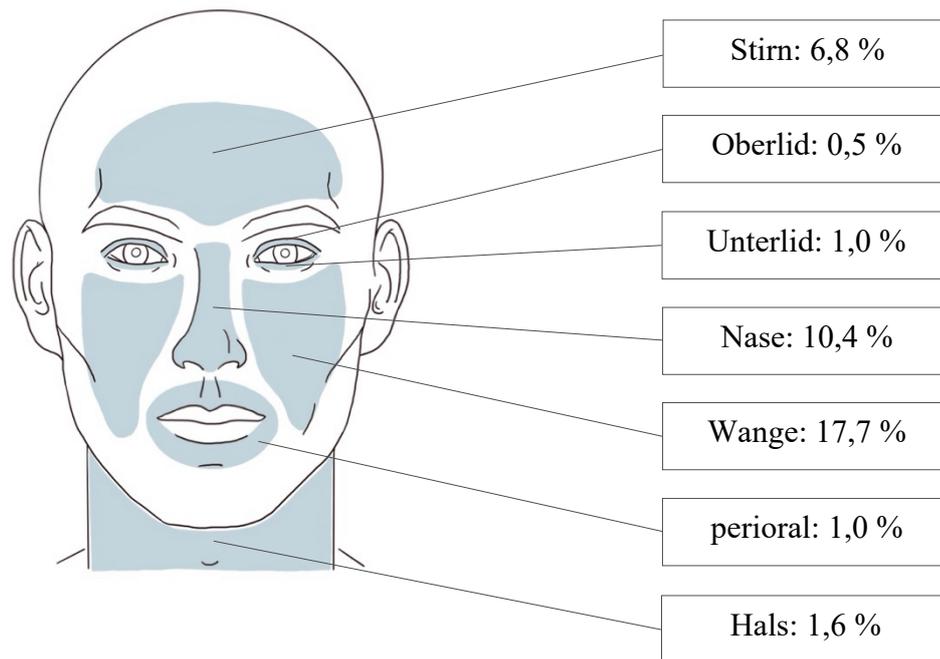
**Abb. 8: Geschlechtsverteilung der SCCs** (m: männlich, w: weiblich)  
(in Prozent und in absoluten Zahlen)

## Lokalisation

Die SCCs im Kopf- und Halsbereich waren am häufigsten im Bereich der folgenden acht Lokalisationen zu finden: Ohr (18,8 %, n = 36), Wange (17,7 %, n = 34), behaarte Kopfhaut (16,7 %, n = 32), Schläfe (14,1 %, n = 27), Nase (10,4 %, n = 20), Stirn (6,8 %, n = 13), periorbital (6,3 %, n = 12), Unterlippe (4,7 %, n = 9).

Das geringste Auftreten von SCCs zeigte sich am Oberlid (0,5 %, n = 1) und an der Oberlippe (0,5 %, n = 1) (Abb. 9).

Die erfassten SCCs traten bei einem seitlichen Vergleich etwas häufiger rechts (49,0 %) als links (38,0 %) auf. Läsionen, die als mittig gelegen betrachtet wurden, machten 13,0 % (n = 25) aus.



**Abb. 9: Verteilung der SCCs auf die verschiedenen Lokalisationen (in Prozent)**

### **Diagnosesicherung**

Die meisten der 192 erfassten *SCCs* (76,6 %, n = 147) wurden zunächst durch inzisionsbiopsische histologische Sicherung diagnostiziert. Der geringere Anteil von 23,4 % (n = 45) wurde durch exzisionsbiopsische Sicherung als *SCCs* diagnostiziert.

### **Histologischer Typ**

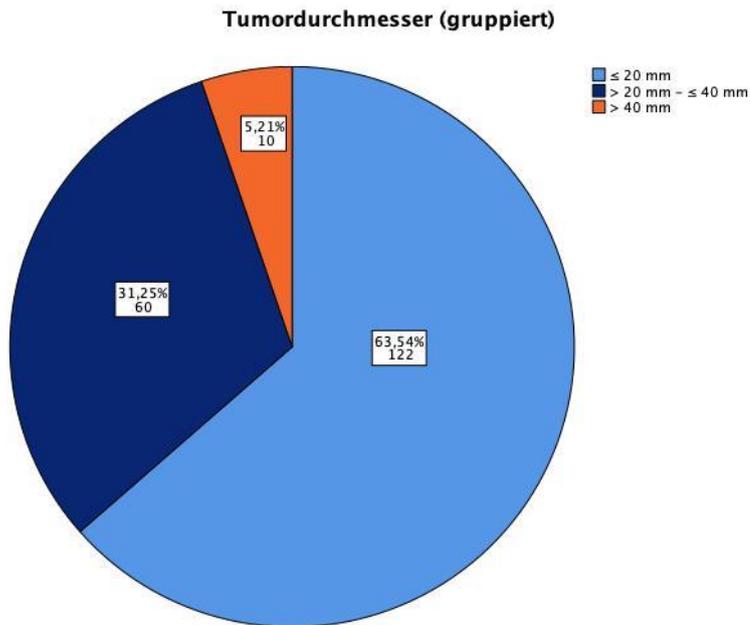
Histologisch wurden überwiegend konventionelle, verhornende *SCCs* nachgewiesen (87,5 %, n = 168). Konventionelle, nicht-verhornende *SCCs* machten 10,9 % (n = 21) aus. Andere histologische Subtypen wie zum Beispiel das verruköse (n = 2) oder das akantholytische (n = 1) *SCC* waren selten.

### **Durchmesser, Infiltrationstiefe und TNM-Klassifikation**

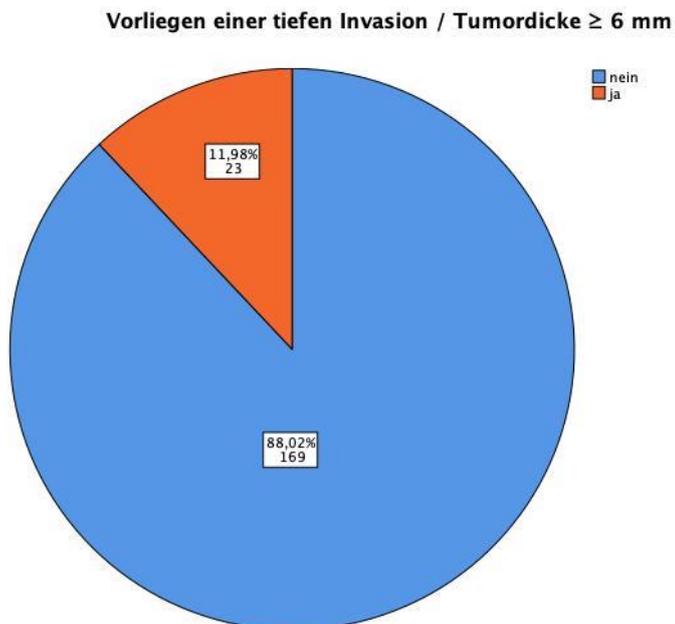
Der durchschnittliche Durchmesser bei *SCCs* betrug 18,2 mm ( $SD = 11,9$  mm). Das größte erfasste *SCC* wies einen Durchmesser von 80,0 mm auf und war damit auch die größte Tumorerkrankung im Rahmen der gesamten Erhebung. Das kleinste erfasste *SCC* hatte einen Durchmesser von 1,0 mm.

Etwa zwei Drittel der diagnostizierten *SCCs* wiesen einen Durchmesser von  $\leq 20$  mm auf (63,5 %). Ein Durchmesser von  $\geq 20$ –40 mm wurde bei 60 *SCCs* (31,3 %) festgestellt. Bei 10 *SCCs* (5,2 %) wurde ein Durchmesser von  $\geq 40$  mm dokumentiert (Abb. 10).

Hinsichtlich der Infiltrationstiefe der analysierten Läsionen konnte bei 169 Fällen (88,0 %) eine Infiltrationstiefe von  $\leq 6$  mm nachgewiesen werden. In 23 Fällen (12,0 %) war eine tiefe Invasion von  $> 6$  mm zu verzeichnen (Abb. 11).



**Abb. 10: Tumordurchmesser der SCCs gruppiert (in Prozent und in absoluten Zahlen)**



**Abb. 11: Vorliegen einer tiefen Invasion / Tumordicke von  $\geq 6$  mm bei SCCs (in Prozent und in absoluten Zahlen)**

Mehr als die Hälfte der SCCs wurde histologisch als pT1-Läsionen klassifiziert (57,8 %). pT2-Läsionen stellten 21,4 % (n = 41) der untersuchten Befunde dar. In 28 Fällen (14,6 %) wurde eine pT3-Läsion diagnostiziert. Insgesamt wurden zwölf pT4-

Läsionen dokumentiert (6,2 %).

In insgesamt 39 Fällen (20,3 %) wurden lokoregionäre Lymphknoten entweder prophylaktisch oder aufgrund klinisch auffälliger Befunde entnommen. Bei insgesamt elf Fällen wurde das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN+) nachgewiesen, was 5,7 % der Gesamtfallzahl oder 28,2 % der Fälle mit entfernten Lymphknoten entspricht. In sieben Fällen handelte es sich um Metastasen mit einem Durchmesser von  $\leq 3$  cm (pN1). In vier Fällen wurden Metastasen mit einem Durchmesser von  $> 6$  cm in einem Lymphknoten festgestellt (pN3). Fernmetastasen (M1) wurden nicht nachgewiesen.

Bei zwei Dritteln der Fälle (67,2 %, n = 129) wurde eine mäßige Differenzierung (G2) hinsichtlich des histopathologischen Differenzierungsgrads (*grading*) festgestellt, während ein Viertel der SCCs (25,0 %) eine gute Differenzierung (G1) zeigte. Es wurden 14 Fälle mit schlechter (G3) und ein Fall ohne Differenzierung (G4) identifiziert. Eine Gefäßinvasion (V1) wurde in einem Fall nachgewiesen. Eine Lymphgefäßinvasion (L1) trat in sieben Fällen (3,6 %) auf. Ebenso konnte bei sieben Fällen eine Perineuralscheideninvasion (Pn1) festgestellt werden.

### **Bildgebende Diagnostik**

Innerhalb des Behandlungs- und Diagnoseprozesses von SCCs fanden bildgebende Verfahren Verwendung. Dabei wurden bei 98 Patientinnen und Patienten (51,0 %) eine CT der Kopf-/Halsregion durchgeführt. 21 Patientinnen und Patienten (10,9 %) erhielten eine CT des Thorax. Zudem wurden in fünf Fällen eine MRT des Kopf- oder Halsbereichs durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte in sieben Fällen eine Sonographie des Kopf-/Halsbereichs und in 13 Fällen eine Sonographie des Abdomens. In keinem der 192 dokumentierten Fälle wurde eine PET/CT angewandt. Jedoch wurde in einem Fall eine Schädelzintigraphie zum Ausschluss einer Kalotteninfiltration durchgeführt.

### **Therapeutische Maßnahmen und Resektionsränder**

Im therapeutischen Kontext von SCCs konnten histologisch bestätigte R0-Resektionen bei der Erstoperation in 163 Fällen (84,9 %) erreicht werden. In 26 Fällen wurde eine einmalige und in drei Fällen eine zweifache Nachresektion durchgeführt.

Von den 29 R1-Resektaten zeigten 13 (46,7 %) Tumorausläufer am seitlichen Schnittrand des Präparats. In zehn Fällen (33,3 %) konnten Tumorausläufer an der Basis des Präparats identifiziert werden. Sechs R1-Resektate (20,0 %) zeigten sowohl am lateralen Schnittrand als auch an der Basis des Präparats Tumorausläufer.

In etwa zwei Dritteln (65,6 %, n = 126) wurde die Resektion von einem Behandler oder einer Behandlerin vorgenommen, die weniger als fünf Jahre chirurgische Erfahrung hatten.

Von den 192 Resektionen wurden 148 (77,1 %) in Lokalanästhesie durchgeführt. Im Gegensatz dazu erfolgten 44 Resektionen (22,9 %) in Allgemeinanästhesie.

### **Rekonstruktion nach der Resektion**

Die plastische Deckung des Resektionsdefekts erfolgte in 73,4 % (n = 141) der Fälle sekundär. Bei 41 Fällen (21,4 %) wurde die plastische Deckung primär, also direkt nach der Resektion, vorgenommen. In zehn Fällen (5,2 %) wurde nach der Resektion keine chirurgische Deckung des Defekts durchgeführt.

Etwa ein Viertel (26,0 %, n = 50) aller Resektionsdefekte konnte innerhalb der ersten Woche rekonstruiert werden. 38 Defekte (19,8 %) wurden innerhalb von einer bis zwei Wochen nach der Resektion rekonstruiert. Bei weiteren 25 Fällen (13,0 %) fand die plastische Deckung zwischen zwei bis vier Wochen nach der Resektion statt. 21 Defekte (10,9 %) wurden vier bis sechs Wochen nach der Tumorentfernung rekonstruiert. In sieben Fällen (4,6 %) erfolgte die plastische Rekonstruktion erst mehr als sechs Wochen nach der Resektion.

Die am häufigsten angewandte Methode zur plastischen Deckung nach Resektion war die lokale Verschiebe-/Rotationsplastik (n = 107, 55,7 %). Bei 44 Resektionsdefekten (22,9 %) wurden freie, avaskuläre Transplantate wie das Vollhaut- oder Spalthauttransplantat für die Rekonstruktion verwendet. Extensionsplastiken wurden in 24 Fällen (12,5 %) durchgeführt. Freie, mikrovaskulär anastomosierte Transplantate wurden bei sechs Patienten (3,1 %) eingesetzt.

Die Defektrekonstruktion erfolgte in den meisten Fällen (n = 163) in Allgemeinanästhesie. Nur bei 19 Patientinnen und Patienten wurde die Rekonstruktion unter örtlicher Betäubung durchgeführt.

## 3.2 Induktive statistische Ergebnisse

### 3.2.1 Geschlecht

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der (Erst-)Vorstellung betrug bei Männern 78,6 Jahre ( $SD = 10,5$  Jahre). Bei Frauen betrug es 78,8 Jahre ( $SD = 10,2$  Jahre). Der Unterschied von 0,2 Jahren war gemäß einem Mann-Whitney-Test nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Im untersuchten Kollektiv wurden pro männlichem Patienten durchschnittlich 2,50 Tumorfälle ( $SD = 2,10$ ) erfasst. Bei Frauen lag die Anzahl der Tumorfälle durchschnittlich bei 1,78 ( $SD = 1,34$ ). Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant (Mann-Whitney-Test;  $p < 0,001$ ).

Die Lokalisation der erfassten Tumorerkrankungen wies gemäß einem Chi-Quadrat-Test einen höchst signifikanten Zusammenhang mit dem Geschlecht auf ( $p < 0,001$ ). Bei Männern wurden signifikant häufiger Tumoren im Bereich des Ohrs, der (behaarten) Kopfhaut und des Oberlids diagnostiziert. Bei Frauen wurden überzufällig häufig periorale sowie Tumoren im Bereich der Oberlippe erfasst.

Männer und Frauen erkrankten etwa gleich häufig an einem *BCC*. Der Männeranteil bei den *SCCs* war hingegen signifikant höher als der Frauenanteil (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).

Im Hinblick auf den histologischen Subtyp ließen sich Unterschiede bei den *SCCs* feststellen. Es konnte eine statistisch signifikante Differenz hinsichtlich der Geschlechterverteilung bei den verhornenden *SCCs* festgestellt werden. Hierbei waren signifikant mehr Männer als Frauen betroffen (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,05$ ).

Bei den *BCCs* zeigte sich eine annähernd gleichmäßige Verteilung der drei häufigsten histologischen Subtypen (noduläres *BCC*, superfizielles *BCC*, sklerodermiformes *BCC*) vor.

Die durchschnittliche Größe der Tumorerkrankungen betrug bei Männern 14,6 mm ( $SD = 10,5$  mm). Bei Frauen lag sie bei 12,0 mm ( $SD = 7,9$  mm). Dieser Unterschied war im Mann-Whitney-Test hoch signifikant ( $p < 0,01$ ).

Ein Chi-Quadrat-Test ergab, dass ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Invasionstiefe bzw. dem Auftreten einer tiefen Invasion von  $> 6$  mm

besteht. Eine tiefe Invasion wurde überzufällig häufig beim männlichen Geschlecht festgestellt ( $p < 0,01$ ).

Ein Trend ohne statistische Signifikanz war bei der Frage nach dem Vorliegen von Rezidivfällen erkennbar. Zwar wurde bei Männern eine höhere Prävalenz von Rezidivfällen beobachtet (Männer: 9,0 %,  $n = 28$ ; Frauen: 6,6 %,  $n = 17$ ). Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test;  $p > 0,05$ ).

### 3.2.2 Alter

Die Anzahl der pro Patient erfassten Tumorfälle zeigte eine statistisch höchst signifikante, schwach positive Korrelation zum Alter (Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient  $r = 0,212$ ,  $p < 0,001$ ). Im untersuchten Patientenkollektiv stieg die Anzahl der pro Patient erfassten Tumorfälle mit zunehmendem Alter an. Bei jüngeren Patienten wurde eine geringere Anzahl von Tumorfällen diagnostiziert.

Das durchschnittliche Alter bei der (Erst-)Diagnose eines SCCs (81,3 Jahre ( $SD = 8,8$  Jahre)) lag im Vergleich zu dem eines BCCs (77,3 Jahre ( $SD = 10,9$  Jahre)) um 4,0 Jahre höher. Dieser Unterschied war gemäß einem Mann-Whitney-Test mit  $p < 0,001$  höchst signifikant.

Bei den drei häufigsten histologischen Subtypen des BCCs wies das Alter eine ähnliche Verteilung auf:

- Noduläres BCC: 77,3 Jahre ( $SD = 10,9$  Jahre)
- Superfizielles BCC: 78,8 Jahre ( $SD = 9,2$  Jahre)
- Sklerodermiformes BCC: 77,0 Jahre ( $SD = 12,2$  Jahre)

Die Analyse des durchschnittlichen Alters zum Zeitpunkt der (Erst-)Diagnose bei verhornenden und nicht-verhornenden SCCs zeigte signifikante Unterschiede:

- Verhornendes SCC: 80,9 Jahre ( $SD = 8,7$  Jahre)
- Nicht-verhornendes SCC: 85,6 Jahre ( $SD = 5,3$  Jahre)

Diese Unterschiede waren gemäß einem Kruskal-Wallis-Test höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).

Der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Tumordurchmesser wies eine statistisch signifikante, schwache positive Korrelation auf (Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient  $r = 0,112$ ,  $p < 0,01$ ). Dies bedeutet, dass bei älteren Patienten der Durchmesser der Tumorerläsion tendenziell größer war. Bei jüngeren Patienten wurden im Durchschnitt kleinere Tumoren diagnostiziert.

Bei einer tiefen Invasion von  $> 6$  mm konnte gemäß einem Mann-Whitney-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).

Patienten, bei denen ein Tumor als Rezidivfall eines anamnestic vorbekannten Tumors behandelt wurde, waren im Durchschnitt 77,4 Jahre alt ( $SD = 11,3$  Jahre). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Tumorprimär Diagnosen betrug 78,8 Jahre ( $SD = 10,3$  Jahre). Dieser Unterschied von 1,4 Jahren war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-Test;  $p > 0,05$ ).

### 3.2.3 Lokalisation

Bei Betrachtung des Alters bei der (Erst-)Diagnose, ließen sich gemäß Kruskal-Wallis-Test statistisch höchst signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen anatomisch-topographischen Regionen erkennen ( $p < 0,001$ ):

- Patienten mit Tumoren im Bereich des Ohrs, des Halses, der (behaarten) Kopfhaut und der perioralen Region waren im Durchschnitt signifikant älter als Patienten mit Tumoren an anderen Lokalisationen:
  - Ohr: 83,2 Jahre ( $SD = 6,9$  Jahre)
  - Hals: 82,8 Jahre ( $SD = 5,3$  Jahre)
  - (behaarte) Kopfhaut: 80,7 Jahre ( $SD = 7,7$  Jahre)
  - Perioral: 80,6 Jahre ( $SD = 10,0$  Jahre)
- Tumoren im periorbitalen Bereich, im Bereich der Unterlippe sowie des Oberlids wurden durchschnittlich bei den jüngsten Patienten diagnostiziert:
  - Periorbital: 73,7 Jahre ( $SD = 11,9$  Jahre)
  - Unterlippe: 75,4 Jahre ( $SD = 13,5$  Jahre)
  - Oberlid: 76,3 Jahre ( $SD = 17,2$  Jahre)

Die statistische Analyse der Korrelation zwischen Tumorentität (*BCC* vs. *SCC*) und Lokalisation ergab keine signifikanten Ergebnisse (Chi-Quadrat-Test; erwartete Häufigkeit kleiner 5 > 20,0 %). Dennoch konnten Trends beobachtet werden: *BCCs* wurden am häufigsten im Bereich der Nase diagnostiziert (n = 115). Bei den *SCCs* zeigte sich ein häufigeres Vorkommen im Bereich des Ohrs und der Wange. Der histologische Subtyp der Tumorerkrankung wies keinen signifikanten Zusammenhang mit der Lokalisation auf (Chi-Quadrat-Test; erwartete Häufigkeit kleiner 5 > 20,0 %). Auch hier zeigten sich lediglich Trends:

- Noduläre *BCCs* traten am häufigsten im Bereich der Nase auf
- Superfizielle *BCCs* traten am häufigsten im Bereich der Nase, der Schläfe und der Stirn auf
- Sklerodermiforme *BCCs* traten am häufigsten im Bereich der Nase auf
- Verhornende *SCCs* traten am häufigsten im Bereich der (behaarten) Kopfhaut, des Ohrs und der Wange auf
- Nicht-verhornende *SCCs* traten am häufigsten im Bereich der Nase und des Ohrs auf.

Bezüglich des Tumordurchmessers an verschiedenen Lokalisationen konnten höchst signifikante Unterschiede festgestellt werden (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ):

- Durchschnittlich größte Tumordurchmesser:
  - (behaarte) Kopfhaut: 18,3 mm ( $SD = 12,2$  mm)
  - Ohr: 16,6 mm ( $SD = 12,3$  mm)
  - Unterlippe: 16,4 mm ( $SD = 7,7$  mm)
- Durchschnittlich geringste Tumordurchmesser:
  - Oberlid: 6,8 mm ( $SD = 2,0$  mm)
  - Nase: 9,5 mm ( $SD = 5,2$  mm)
  - Periorbital: 9,9 mm ( $SD = 5,1$  mm)

Die größte erfasste Tumorerkrankung wies einen Durchmesser von 80,0 mm auf und fand sich im Bereich des Ohrs (*SCC*). Die zwei kleinsten Tumoren wiesen einen Durchmesser von 0,3 mm auf und wurden im Bereich der Schläfe und der Stirn diagnostiziert (jeweils *BCCs*).

Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer tiefen Invasion und der Lokalisation der Tumorerkrankung festgestellt werden (Mann-

Whitney-Test;  $p > 0,05$ ). Im Hinblick auf diese Fragestellung konnten allenfalls Trends verzeichnet werden. Eine tiefe Invasion trat häufiger im Bereich der (behaarten) Kopfhaut, der Schläfe und der Wange (jeweils 20,7 % der Fälle mit nachgewiesener tiefer Invasion) auf.

In 7,9 % aller erfassten Tumorläsionen ( $n = 45$ ) lag ein Rezidivfall vor. Ein Chi-Quadrat-Test mit einem  $p$ -Wert von  $> 0,05$  ergab jedoch keine statistisch signifikante Häufung in Bezug auf eine bestimmte anatomisch-topographische Lokalisation. Die erfassten Rezidive traten an folgenden Lokalisationen auf: Nase ( $n = 12$ ), Ohr ( $n = 8$ ), Schläfe ( $n = 7$ ), Wange ( $n = 6$ ), periorbital ( $n = 6$ ), Stirn ( $n = 2$ ), (behaarte) Kopfhaut ( $n = 1$ ), Oberlippe ( $n = 1$ ), Unterlippe ( $n = 1$ ), Unterlid ( $n = 1$ ).

Das Vorliegen eines R0-Resektionstatus nach einmaliger Resektion zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Lokalisation (Chi-Quadrat-Test;  $p > 0,05$ ). Ein Trend ließ sich jedoch bei der Resektion von Befunden im Bereich der perioralen Region und der Stirn erkennen. In 33,3 % (perioral) und 27,5 % (Stirn) der Fälle in diesen Bereichen konnte der Tumor nicht durch eine einmalige Exzision R0-reseziert werden. Im Bereich des Halses, des Oberlids und der Oberlippe wurde in allen Fällen durch eine einmalige Resektion ein R0-Status erreicht.

Im Bereich der Wange und im Bereich des Ohrs musste jeweils in einem Fall eine viermalige Nachresektion durchgeführt werden, um einen R0-Status zu erzielen. Ein weiterer Tumor im Bereich der Wange sowie eine Läsion im Bereich der Nase erforderten drei Nachresektionen. Ein einziges basosquamöses *BCC* im Bereich der Nase konnte nicht erfolgreich R0-(nach-)reseziert werden.

In Fällen, in denen zwar ein R0-Status, jedoch ein zu geringer Sicherheitsabstand erreicht wurde, wurde zusätzlich eine Nachresektion zur Vergrößerung des Sicherheitsabstands durchgeführt. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Regionen (Chi-Quadrat-Test;  $p > 0,05$ ). Es zeigten sich Trends bei Tumoren im Bereich der Unterlippe und der periorbitalen Region. In 54,5 % (Unterlippe) und 51,9 % (periorbital) der Fälle wurden zusätzliche Nachresektionen zur Vergrößerung des Sicherheitsabstands vorgenommen. Im Bereich des Oberlids wurde in keinem Fall eine solche zusätzliche Nachresektion vorgenommen.

Ein weiterer deutlicher Trend ohne statistische Signifikanz zeigte sich im Hinblick auf die Art der Schmerzausschaltung bei der Resektion (Chi-Quadrat-Test; erwartete

Häufigkeit kleiner  $5 > 20,0 \%$ ).

90,9 % (n = 10) der Tumorerkrankungen im Bereich der Unterlippe sowie 84,6 % (n = 11) der Tumorerkrankungen im Bereich des Unterlids wurden in Allgemeinanästhesie reseziert. Am seltensten wurden Tumoren im Bereich der Nase in Allgemeinanästhesie reseziert (3,0 %, n = 4).

Insgesamt wurde der Großteil (81,5 %, n = 463) aller Resektionsdefekte sekundär gedeckt. Zwar konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge herausgearbeitet werden (Chi-Quadrat-Test; erwartete Häufigkeit kleiner  $5 > 20,0 \%$ ). Es konnte jedoch festgestellt werden, dass Resektionsdefekte in bestimmten Lokalisationen häufiger primär plastisch-rekonstruktiv versorgt wurden. Dies betraf 100,0 % (n = 3) der Fälle im Bereich des Oberlids, 92,3 % (n = 12) der Fälle im Bereich des Unterlids sowie 90,9 % (n = 10) Fälle im Bereich der Unterlippe.

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Lokalisation des Tumors und der Art der chirurgischen Defektdeckung festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test; erwartete Häufigkeit kleiner  $5 > 20,0 \%$ ). Dennoch ließen sich auch hier Trends erkennen: Die am häufigsten angewandte Methode zur plastischen Defektrekonstruktion war die lokale Verschiebe-/Rotationsplastik. Am seltensten kam diese im Bereich des Halses zum Einsatz. Die Rekonstruktion dort erfolgte in den meisten Fällen (80,0 %) durch einfache Extensionsplastik. Im Bereich der (behaarten) Kopfhaut wurde am häufigsten das Vollhauttransplantat eingesetzt (45,7 %, n = 21). Die zweithäufigste und dritthäufigste Anwendung des Vollhauttransplantats erfolgte im Bereich der Schläfe (30,7 %, n = 23) und der Stirn (25,5 %, n = 13).

In neun Fällen (1,6 %) wurde ein mikrovaskulär-anastomosiertes Transplantat eingesetzt. Die Transplantation erfolgte zur Rekonstruktion von Defekten im Bereich der Wange (n = 4), der Schläfe (n = 2), des Ohrs (n = 2) und der Nase (n = 1).

In 13 Fällen fand keine chirurgische Defektrekonstruktion statt. Eine solche freie Granulation konnte bei Resektionsdefekten im Bereich der (behaarten) Kopfhaut (n = 7), der Schläfe (n = 2) sowie im Bereich der Nase, des Ohrs, der Wange und perioral (jeweils n = 1) beobachtet werden.

84,9 % aller Resektionsdefekte wurden in Allgemeinanästhesie plastisch gedeckt (n = 482). Der Zusammenhang mit der Lokalisation war jedoch nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test; erwartete Häufigkeit kleiner  $5 > 20,0 \%$ ).

In 45 Tumorfällen wurde eine Lymphknotenentfernung durchgeführt (7,9 %). Da im Chi-Quadrat-Test die erwartete Häufigkeit kleiner  $5 > 20$  % war, konnte hier kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Jedoch zeigte ein Trend, dass Lymphknotenentfernungen bei Tumoren im Bereich der Unterlippe (36,4 %) und im Bereich des Ohrs (21,0 %) häufiger waren als bei Tumoren in anderen Regionen.

### 3.2.4 Durchmesser

Die durchschnittliche Größe der operierten *BCCs* betrug 11,0 mm ( $SD = 6,9$  mm). Die *SCCs* waren im Durchschnitt 18,2 mm groß ( $SD = 11,9$  mm). Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant (Mann-Whitney-Test;  $p < 0,001$ ).

Bezüglich der verschiedenen histologischen Subtypen des *BCCs* konnte festgestellt werden, dass diese einen ähnlichen Durchmesser aufweisen:

- Noduläres *BCC*: 11,0 mm ( $SD = 6,7$  mm)
- Superfiziell *BCC*: 10,9 mm ( $SD = 8,9$  mm)
- Sklerodermiformes *BCC*: 10,7 mm ( $SD = 7,1$  mm)

Verhornende *SCCs* waren durchschnittlich 5,1 mm größer als nicht-verhornende *SCCs*. Ein Kruskal-Wallis-Test ergab, dass dieser Unterschied statistisch höchst signifikant war ( $p < 0,001$ ):

- Verhornendes *SCC*: 18,8 mm ( $SD = 12,3$  mm)
- Nicht-verhornendes *SCC*: 13,7 mm ( $SD = 7,1$  mm)

Insgesamt wurden 29 Tumorerkrankungen mit einer tiefen Invasion von  $> 6$  mm erfasst. Tumoren mit einer tiefen Invasion waren im Durchmesser nahezu doppelt so groß wie Tumoren mit einer Invasionstiefe von  $\leq 6$  mm. Tumorerkrankungen mit einer Invasionstiefe von  $> 6$  mm maßen 24,8 mm im Durchmesser ( $SD = 11,9$  mm). Tumorerkrankungen mit einer Invasionstiefe von  $\leq 6$  mm waren hingegen im Durchschnitt nur 12,8 mm groß ( $SD = 9,0$  mm). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen konnte durch einen Mann-Whitney-Test als statistisch höchst signifikant bestätigt werden ( $p < 0,001$ ).

45 Tumorerkrankungen wurden als Rezidivfall dokumentiert. Im Durchschnitt waren diese 1,2 mm größer als Läsionen, die als Primärerkrankung erfasst wurden. Ein statistisch

signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden (Mann-Whitney-Test;  $p > 0,05$ ).

Hinsichtlich des initialen Resektionsstatus (458 initiale R0-Resektionen, 110 initiale R1-Resektionen) konnten statistisch signifikante Unterschiede beim Tumordurchmesser festgestellt werden (Mann-Whitney-Test;  $p < 0,05$ ). Initial R1-resezierte Tumoren wiesen im Durchschnitt eine Größe von 0,8 mm mehr auf als initial R0-resezierte Tumoren.

Die Anzahl der erforderlichen Nachresektionen bis zum Erreichen eines R0-Status zeigte eine statistisch signifikante, schwach positive Korrelation zum Alter (Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient  $r = 0,092$ ,  $p < 0,05$ ). Mit zunehmendem Tumordurchmesser stieg die Anzahl der erforderlichen Nachresektionen. Bei kleineren Läsionen im Durchmesser waren weniger Nachresektionen erforderlich.

Für Fälle, in denen durch eine zusätzliche Nachresektion eine Vergrößerung des Sicherheitsabstands durchgeführt wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Tumordurchmessern festgestellt werden (Mann-Whitney-Test;  $p > 0,05$ ).

Größere Tumoren wurden höchst signifikant häufiger in Allgemeinanästhesie reseziert als kleinere Tumoren (Mann-Whitney-Test;  $p < 0,001$ ). Tumoren, die in Allgemeinanästhesie reseziert wurden, wiesen einen durchschnittlichen Durchmesser von 18,6 mm ( $SD = 14,1$  mm) auf. Sie waren im Durchschnitt 6,0 mm größer als Tumoren, die in Lokalanästhesie reseziert wurden.

Der Zeitpunkt der Defektdeckung (primär vs. sekundär) war unabhängig vom Tumordurchmesser. Allerdings wiesen primär nach der Resektion rekonstruktiv versorgte Tumoren im Durchschnitt eine Größe von 1,8 mm mehr auf. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-Test;  $p > 0,05$ ).

Es konnten sowohl für die Art der Schmerzausschaltung bei der Defektdeckung (Mann-Whitney-Test;  $p < 0,001$ ) als auch für die Art der Defektdeckung (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ) höchst signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Tumorläsionen, deren Rekonstruktion mittels mikrovaskulär-anastomosiertem Transplantat erfolgte, wiesen mit einem Durchmesser von 32,2 mm ( $SD = 22,8$  mm) eine signifikant größere Größe auf als Läsionen, die mittels lokaler Verschiebe-/Rotationsplastik (12,2 mm ( $SD = 7,5$  mm)) oder mittels einfacher Extensionsplastik

(10,7 mm ( $SD = 8,8$  mm)) rekonstruiert wurden. Defekte, die ohne chirurgisch-rekonstruktive Therapie der freien Granulation überlassen wurden, gingen im Durchschnitt von 23,4 mm ( $SD = 12,7$  mm) großen Läsionen aus.

In Allgemeinanästhesie rekonstruierte Tumorresektionsdefekte wiesen eine durchschnittliche Größe von 13,7 mm ( $SD = 9,6$  mm) auf. Somit waren sie im Durchschnitt 3,5 mm größer als in Lokalanästhesie rekonstruierte Defekte.

### 3.2.5 Invasionstiefe

Die Invasionstiefe beim *SCC* war im Vergleich zum *BCC* überzufällig häufiger  $> 6$  mm (*SCC*: 12,0 %,  $n = 23$ ; *BCC*: 1,6 %,  $n = 6$ ). Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Tumors und der vorliegenden Infiltrationstiefe besteht ( $p < 0,001$ ).

Der Vergleich der histologischen Subtypen ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Unterart des Tumors und dem Auftreten einer erhöhten Invasionstiefe (Chi-Quadrat-Test; erwartete Häufigkeit kleiner 5  $> 20,0$  %).

Auch zwischen der Infiltrationstiefe und dem initialen Resektionsstatus konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test;  $p > 0,05$ ).

Ein Mann-Whitney-Test ergab, dass sich auch für die Anzahl der erforderlichen Nachresektionen keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Invasionstiefe ergaben ( $p > 0,05$ ).

Bei Vorliegen einer tiefen Invasion wurde überzufällig häufig eine zusätzliche Nachresektion durchgeführt, um den Sicherheitsabstand zu erhöhen (69,0 %). Bei fehlender tiefer Invasion erfolgte signifikant seltener eine zusätzliche Nachresektion (61,4 %). Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass dieser Unterschied höchst signifikant war ( $p < 0,01$ ).

Im Chi-Quadrat-Test konnten in Abhängigkeit von der Invasionstiefe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts der Defektdeckung festgestellt werden ( $p < 0,05$ ).

### 3.3 Direkte Gegenüberstellung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen

Im Folgenden erfolgt eine übersichtliche Gegenüberstellung der erarbeiteten Ergebnisse für *BCCs* und *SCCs*.

#### 3.3.1 Patientenspezifische Parameter

##### Alter

Das Durchschnittsalter der Diagnose betrug für das *BCC* 77,3 Jahre ( $SD = 10,9$  Jahre).

Das Durchschnittsalter für das *SCC* betrug 81,3 Jahre ( $SD = 8,8$  Jahre).

Der jüngste Patient, bei dem ein *BCC* diagnostiziert wurde, war 28 Jahre alt. Der

jüngste Patient, bei dem ein *SCC* diagnostiziert wurde, war hingegen 45 Jahre alt.

Der älteste an einem *BCC* erkrankte Patient war 97 Jahre alt. Die älteste an einem *SCC* erkrankte Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 99 Jahre alt.

##### Geschlecht

Beim *BCC* wurden nur geringfügig mehr Fälle bei weiblichen Patienten diagnostiziert als bei männlichen Patienten (Männer:  $n = 187$ , Frauen:  $n = 189$ ).

Beim *SCC* hingegen zeigte sich eine deutliche Häufung der Tumorfälle beim männlichen Geschlecht (Männer:  $n = 124$ , Frauen:  $n = 68$ ). Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).

#### 3.3.2 Tumorspezifische Parameter

##### Lokalisation

Die meisten *BCCs* wurden im Bereich der Nase diagnostiziert (30,6 %,  $n = 115$ ).

Das geringste Vorkommen von *BCCs* wurde am Oberlid (0,5 %,  $n = 2$ ) sowie an der Unterlippe festgestellt (0,5 %,  $n = 2$ ).

Im Bereich der Schläfe (12,8 %,  $n = 48$ ), des Ohrs (12,0 %,  $n = 45$ ), der periorbitalen Region (10,6 %,  $n = 40$ ), der Stirn (10,1 %,  $n = 38$ ) und der Wange (8,8 %,  $n = 33$ ) wurden *BCCs* ebenfalls häufiger diagnostiziert (Abb. 4).

Die diagnostizierten *SCCs* hingegen fanden sich am häufigsten im Bereich der

folgenden Lokalisationen: Ohr (18,8 %, n = 36), Wange (17,7 %, n = 34), behaarte Kopfhaut (16,7 %, n = 32), Schläfe (14,1 %, n = 27), Nase (10,4 %, n = 20), Stirn (6,8 %, n = 13), periorbital (6,3 %, n = 12), Unterlippe (4,7 %, n = 9).

Das geringste Vorkommen von *SCCs* wurde ebenfalls am Oberlid (0,5 %, n = 1) und im Vergleich zum *BCC* an der Oberlippe (0,5 %, n = 1) festgestellt (Abb. 9).

### **Durchmesser**

Die erfassten *BCCs* wiesen im Durchschnitt einen Durchmesser von 11,0 mm ( $SD = 6,9$ ) auf. Das kleinste *BCC* hatte einen Durchmesser von 0,3 mm, während das größte *BCC* einen Durchmesser von 46,0 mm aufwies. Der Median lag bei 9,0 mm. Im Durchschnitt wiesen die diagnostizierten *SCCs* einen Durchmesser von 18,2 mm ( $SD = 11,9$ ) auf, was einer durchschnittlichen Differenz von +7,2 mm zu den *BCCs* entspricht. Das kleinste *SCC* wies einen Durchmesser von 1,0 mm auf, während das größte *SCC* eine Größe von 80,0 mm aufwies. Der Median lag hier bei 16,0 mm.

### **Invasionstiefe**

In Bezug auf die erfassten *BCCs* zeigt sich, dass 98,4 % (n = 370) eine Infiltrationstiefe von  $\leq 6$  mm aufweisen. Bei 6 *BCCs* (1,6 %) konnte hingegen eine tiefe Invasion von  $> 6$  mm nachgewiesen werden.

Auch bei den untersuchten *SCCs* wies der überwiegende Teil der Fälle (88,0 %, n = 169) eine Infiltrationstiefe von  $\leq 6$  mm auf. In 23 Fällen von *SCCs* (12,0 %) konnte eine tiefe Invasion von  $> 6$  mm nachgewiesen werden.

Demnach entfallen von 29 erfassten Fällen mit einer tiefen Invasion von  $> 6$  mm 23 Fälle (79,3 %) auf das *SCC*, während nur 6 Fälle (20,7 %) auf das *BCC* entfallen. Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).

### **Rezidivfälle**

Unter den 376 diagnostizierten *BCCs* wurden 355 (94,4 %) als Erstdiagnose behandelt. Die verbleibenden 21 Fälle (5,6 %) wurden als Rezidivfälle gewertet.

Bei den *SCCs* wurden 168 von 192 Fällen als Erstdiagnose behandelt (87,5 %). 24 Fälle (12,5 %) wurden als Rezidivfälle gewertet.

Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,01$ ).

### 3.3.3 Operationsspezifische Parameter

#### Therapeutische Maßnahmen und Resektionsränder

Im Kontext der chirurgischen Behandlung von *BCCs* konnte in 295 Fällen (78,5 %) bereits im Rahmen der ersten Resektion ein histologisch verifizierbarer R0-Status erzielt werden. Bei der chirurgischen Behandlung von *SCCs* konnte in 163 Fällen (84,9 %) eine histologisch nachweisbare R0-Resektion durchgeführt werden. Demnach waren in 81 Fällen der *BCCs* (21,5 %) und in 29 Fällen der *SCCs* (15,1 %) Nachresektionen angezeigt. Allerdings waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p > 0,05$ ).

Beim *BCC* lagen die Tumorausläufer signifikant häufiger am seitlichen Rand vor ( $n = 57$ , 70,4 %) als beim *SCC* ( $n = 13$ , 44,8 %) (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,05$ ). Im Gegensatz dazu wiesen R1-resezierte *SCCs* in 34,5 % ( $n = 10$ ) der Fälle Tumorausläufer an der Präparatbasis auf, während dies nur bei 11,1 % ( $n = 9$ ) der R1-resezierten *BCCs* der Fall war. Der Unterschied war nach einem Chi-Quadrat-Test ebenfalls signifikant ( $p < 0,05$ ). Etwa gleich häufig lagen beim *BCC* und *SCC* gleichzeitig seitliche und basale Tumorausläufer vor (*BCC*: 18,5 %,  $n = 15$  vs. *SCC*: 20,7 %,  $n = 6$ ).

In 80 von 81 Fällen der *BCCs*, bei denen eine Nachresektion erforderlich war, konnte ein histologisch nachweisbarer R0-Resektionsstatus erzielt werden, was einem Anteil von 98,8 % entspricht. In einem Fall eines basosquamösen Karzinoms konnte mittels chirurgischer Therapie kein R0-Status erreicht werden. In 69 jener Fälle (85,2 %) konnte nach einmaliger Nachresektion ein R0-Status erreicht werden. Sieben Fälle (8,6 %) erforderten eine zweimalige Nachresektion und jeweils zwei Fälle (2,5 %) erforderten eine drei- beziehungsweise viermalige Nachresektion, bis ein R0-Status histologisch nachweisbar war. In sämtlichen 29 Fällen der *SCCs*, in denen initial kein R0-Resektionsstatus vorlag, konnte ein solcher durch Nachresektionen erreicht werden. In 26 dieser Fälle (89,7 %) war lediglich eine einmalige, in drei Fällen (10,3 %) eine zweimalige Nachresektion erforderlich. Die Anzahl der erforderlichen Nachresektionen bis zum Erreichen eines R0-Resektionsstatus wies zwischen den beiden Tumorentitäten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Chi-Quadrat-Test;  $p > 0,05$ ).

Auch bei Vorliegen eines R0-Status wurde in 141 Fällen von *BCCs* (37,5 %) und in 87 Fällen von *SCCs* (45,3 %) eine zusätzliche Nachresektion zur Erweiterung des Sicherheitsabstands durchgeführt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p > 0,05$ ).

Die resektive Therapie der *BCCs* wurde in 89,9 % der Fälle ( $n = 338$ ) in Lokalanästhesie durchgeführt, während dies bei 77,1 % der *SCCs* ( $n = 148$ ) der Fall war. Demnach wurden 10,1 % der *BCCs* ( $n = 38$ ) und 22,9 % der *SCCs* ( $n = 44$ ) in Allgemeinanästhesie reseziert. Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).

### **Rekonstruktion nach der Resektion**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte festgestellt werden, dass der Großteil der Resektionsdefekte nachfolgend einer plastischen Rekonstruktion unterzogen wurde. Lediglich drei Resektionsdefekte (0,8 %) des *BCCs* wurden keiner plastisch-chirurgischen Rekonstruktion zugeführt. Demgegenüber wurde in zehn Fällen (5,2 %) beim *SCC* nach Resektion keine rekonstruktive Therapie durchgeführt. Diese überzufällige Häufung ausbleibender chirurgischer Rekonstruktionen beim *SCC* war statistisch höchst signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,001$ ).

Bei beiden Tumorentitäten stellte die lokale Verschiebe-/Rotationsplastik die häufigste Methode der plastischen Deckung nach Resektion dar. Beim *BCC* wurde diese Operationstechnik in 67,8 % der Fälle ( $n = 255$ ) und beim *SCC* in 55,7 % der Fälle ( $n = 107$ ) angewendet. Die zweithäufigste Methode war beim *BCC* die einfache Extensionsplastik, welche in 17,8 % der Fälle zum Einsatz kam ( $n = 67$ ). In 12,5 % der Fälle wurde eine Vollhauttransplantation durchgeführt ( $n = 47$ ). Demgegenüber wurde beim *SCC* häufiger auf Vollhauttransplantate ( $n = 43$ , 22,4 %) als auf einfache Extensionsplastiken ( $n = 24$ , 12,5 %) zurückgegriffen.

In insgesamt sechs Fällen, was einem Anteil von 1,6 % aller erfassten Tumorfälle entspricht, wurden freie, mikrovaskulär-anastomosierte Transplantate zur Rekonstruktion von Resektionsdefekten verwendet. Sechs der genannten Fälle kamen im Kontext der Rekonstruktion von Defekten nach der Resektion von *SCCs* zum Einsatz, was einem Anteil von 66,6 % entspricht. Drei mikrovaskulär-anastomosierte Transplantate wurden zur Wiederherstellung von Defekten nach der Resektion von *BCCs* eingesetzt, was einem Anteil von 33,3 % entspricht.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Art der Defektdeckung in Abhängigkeit von der Tumorentität festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test; erwartete Häufigkeit kleiner  $5 > 20,0$  %).

Die rekonstruktive Therapie der Resektionsdefekte wurde bei *BCCs* in 84,8 % der Fälle ( $n = 319$ ) und auch bei *SCCs* in 84,9 % der Fälle ( $n = 163$ ) in Allgemeinanästhesie

durchgeführt. Hinsichtlich der Resektionsdefekte nach chirurgischer Entfernung von *BCCs* zeigte sich, dass 14,1 % dieser Defekte in Lokalanästhesie rekonstruiert wurden ( $n = 54$ ). Bei den Resektionsdefekten nach chirurgischer Entfernung von *SCCs* lag dieser Anteil bei 9,9 % ( $n = 44$ ).

### **Lymphknotenentfernung**

In insgesamt 45 Fällen wurden lokoregionäre Lymphknoten prophylaktisch oder aufgrund klinisch suspekter Befunde entfernt. Im Rahmen der chirurgischen Therapie von *BCCs* erfolgte in sechs Fällen (1,6 % aller *BCCs*) eine Lymphknotenentfernung, während im Kontext der chirurgischen Behandlung von *SCCs* in 39 Fällen (20,3 % aller *SCCs*) eine Lymphknotenentfernung vorgenommen wurde.

Die überzufällige Häufung von Lymphknotenentfernungen im Kontext der Behandlung von *SCCs* erwies sich gemäß einem Chi-Quadrat-Test als statistisch höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).

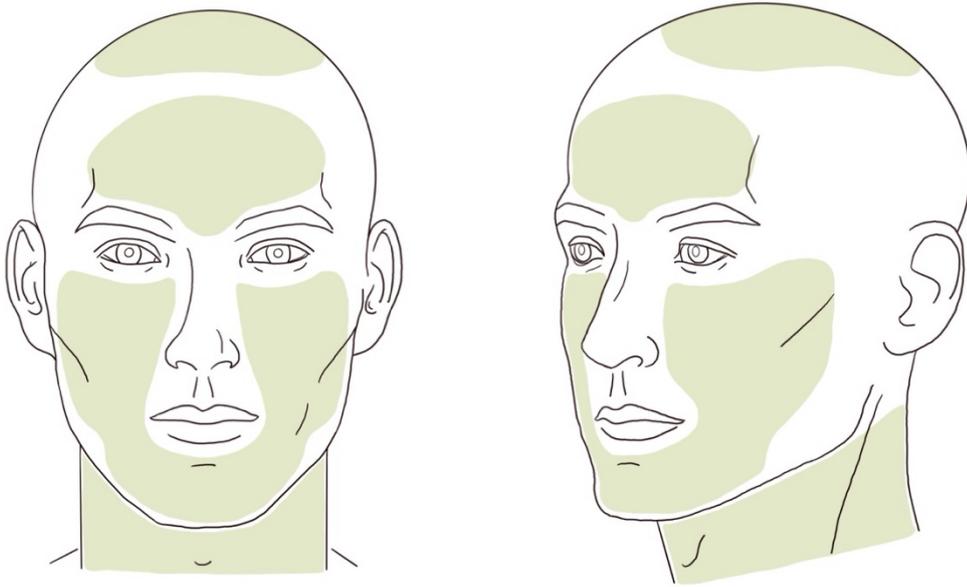
## 4 Diskussion

### 4.1 Risikofaktoren

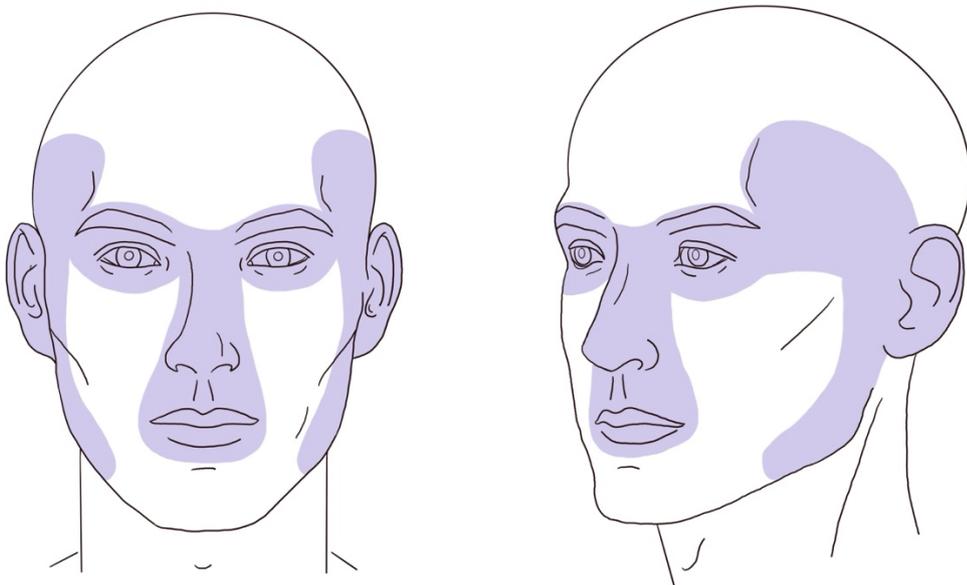
Zur Einordnung der im weiteren Verlauf ermittelten Vorhersageparameter erfolgt an dieser Stelle eine schematische Darstellung bekannter Risikofaktoren im Zusammenhang mit *NMSC* im Kopf- und Halsbereich (Tabelle 4, Abb. 12., Abb. 13). Für eine ausführliche Darstellung der Risikofaktoren wird auf die jeweiligen Kapitel verwiesen (siehe 1.2.1 und 1.2.2).

<i>BCC</i>	<i>SCC</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Zone, <math>\geq 10</math> mm</li> <li>• H-Zone</li> <li>• schlecht definierte Ränder/Grenzen</li> <li>• Rezidivfall</li> <li>• Immunsuppression</li> <li>• stattgehabte Radiotherapie</li> <li>• aggressive Unterformen (z. B. sklerodermiformes <i>BCC</i>, basosquamöses <i>BCC</i>, ...)</li> <li>• Perineuralscheideninvasion (Pn1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Zone, <math>\geq 10</math> mm</li> <li>• H-Zone</li> <li>• schlecht definierte Ränder/Grenzen</li> <li>• Rezidivfall</li> <li>• Immunsuppression</li> <li>• stattgehabte Radiotherapie</li> <li>• chronischer Entzündungsprozess</li> <li>• aggressive Unterformen (z. B. akantolytisches <i>SCC</i>, desmoplastisches <i>SCC</i>, ...)</li> <li>• Perineuralscheideninvasion (Pn1)</li> <li>• Lymphgefäßinvasion (L1)</li> <li>• Gefäßinvasion (V1)</li> <li>• neurologische Symptome</li> <li>• schlechter Differenzierungsgrad (<i>grading</i>)</li> <li>• schnelles Wachstum</li> <li>• Invasionstiefe <math>\geq 6</math> mm oder über das subkutane Fettgewebe hinaus</li> </ul>

Tabelle 4: Übersicht der Risikofaktoren für das *BCC* und das *SCC*



**Abb. 12: M-Zone im Gesichtsbereich (mittleres Risiko):  
Wangen, Stirn, (behaarte) Kopfhaut, Hals, Kinn**



**Abb. 13: H-Zone im Gesichtsbereich (hohes Risiko): Augenlider, periorbital, Schläfe, Ohren,  
präaurikulär, Nase, Lippen, Unterkiefer**

## 4.2 Betrachtung relevanter Vorhersageparameter

Im Folgenden werden relevante Beobachtungen, Zusammenhänge und aussagekräftige Trends aus dem Ergebnisteil der vorliegenden Untersuchung (3) betrachtet und kontextuell in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet.

Ziel ist es, Schlüsse darüber zu ziehen, welche Faktoren das *outcome* verbessern und welche Faktoren das *outcome* verschlechtern können.

Statistisch nicht signifikante Zusammenhänge, die jedoch als Trend interpretiert werden könnten, werden mit „\*“ ( $p > 0,05$ ) oder mit „\*\*“ (erwartete Häufigkeit kleiner 5 > 20,0 %) gekennzeichnet.

### 4.2.1 Geschlecht

In Bezug auf das Geschlecht konnten folgende relevante und statistisch signifikante Zusammenhänge beobachtet werden:

- Männer weisen mehr Tumorfälle auf als Frauen (Männer: 2,50 Tumorfälle pro Patient; Frauen: 1,78 Tumorfälle pro Patientin). Der Unterschied von 0,72 Tumorfällen war statistisch höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Männer zeigen signifikant häufiger Tumoren im Bereich des Ohrs, der (behaarten) Kopfhaut und des Oberlids. Frauen zeigen signifikant häufiger periorale Tumoren sowie Tumoren im Bereich der Oberlippe ( $p < 0,001$ ).
- Männer weisen signifikant häufiger ein *SCC* auf als Frauen ( $p < 0,001$ ).
- Männer weisen signifikant häufiger ein verhornendes *SCC* auf als Frauen ( $p < 0,05$ ).
- Männer zeigen signifikant größere Tumoren als Frauen (Männer: 14,6 mm; Frauen: 12,0 mm). Der Unterschied von 2,6 mm war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,01$ ).
- Männer zeigen signifikant häufiger Tumoren mit einer Invasionstiefe von > 6 mm als Frauen ( $p < 0,01$ ).

Unter Berücksichtigung der dargelegten Zusammenhänge und Trends lässt sich ableiten, dass das Geschlecht einen relevanten Parameter im Zusammenhang mit *NMSC* darstellt. Dabei zeigt sich, dass das männliche Geschlecht als ungünstiger

Prognosefaktor in Bezug auf die tumorspezifischen Parameter zu werten ist. Männer entwickeln signifikant mehr Tumoren als Frauen. Zudem entwickeln Männer häufiger Tumoren, die mit einem höheren Risiko assoziiert sind (z. B. bestimmte Lokalisationen, größerer Durchmesser, höhere Invasionsstiefe).

Die in einigen anderen Studien ermittelte Inzidenzrate für *NMSC* in Deutschland lässt sich mit den Aussagen der vorliegenden Untersuchung vergleichen: Die Verteilung von *BCCs* auf die Geschlechter ist annähernd gleich (Inzidenzrate: Männer: 113 pro 100.000 Personen pro Jahr; Frauen: 102 pro 100.000 Personen pro Jahr) [201]. Demgegenüber stehen jedoch sowohl internationale als auch deutsche Studien, die einen höheren Anteil an Männern aufweisen, die an einem *BCC* erkrankten [10, 22-24, 202, 203]. Auch bei Stang et al. lag die Inzidenzrate bei Männern 16–18 % höher als bei Frauen [202]. Dennoch wurden einzelne Regionen erfasst, darunter auch Nordrhein-Westfalen, in denen mehr Fälle bei Frauen registriert wurden [202]. Die Frage, ob der Unterschied in der Geschlechterverteilung statistisch signifikant war, blieb jedoch unbeantwortet. Beim *SCC* bestätigt sich das signifikant häufigere Auftreten bei Männern (Inzidenzrate: Männer: 30 pro 100.000 Personen pro Jahr; Frauen: 16 pro 100.000 Personen pro Jahr) [201]. In den meisten Studien konnte eine deutliche Häufung beim männlichen Geschlecht festgestellt werden [10, 130]. Das Verhältnis wurde in den meisten Fällen mit 2:1 angegeben [10, 130] und stimmt somit mit den Beobachtungen in der vorliegenden Studie überein, in der 64,6 % der erfassten *SCCs* bei Männern diagnostiziert wurden.

In anderen vergleichbaren Studien aus Deutschland und Österreich konnte gezeigt werden, dass Frauen häufiger Tumoren im Bereich des Mittelgesichts entwickeln, während Männer vor allem im Bereich der (behaarten) Kopfhaut und des Ohrs *NMSC* entwickeln [201, 204]. Dies deckt sich mit den Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko einer Metastasierung von *SCCs* im Bereich des Ohrs bis zu 16 % beträgt und damit deutlich erhöht ist [187, 205]. Aufgrund der signifikant höheren Prävalenz von *SCCs* bei Männern, insbesondere im Bereich des Ohrs, kann das männliche Geschlecht als ungünstiger Prognosefaktor gewertet werden.

In der deutschen Studie von Moser et al. wurde ebenfalls ein Trend ohne statistische Signifikanz im Hinblick auf die Rezidivrate beobachtet [204]. Die Lokalrezidivrate für *SCCs* wurde für Männer mit 27,5 % und für Frauen mit 16,7 % angegeben [204]. Beim *BCC* lag sie bei Frauen mit 25 % höher als bei Männern mit 12,7 % [204]. In diesem

Kontext ist zu erwähnen, dass diese Studie vorwiegend *NMSC* im Bereich des Ohrs untersuchte. Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte lediglich ein Trend vermutet werden. Um diese Frage aussagekräftiger zu beantworten, sollten weitere Längsschnittstudien hinsichtlich dieses Zusammenhangs folgen.

Es konnte lediglich eine Studie gefunden werden, in der der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Tumordurchmesser untersucht wurde. Die Untersuchung von Sari aus dem Jahr 2017 ergab keinen signifikanten Zusammenhang [206]. Hinsichtlich der Korrelation von Geschlecht und Invasionstiefe konnte eine Studie zu *BCCs* gefunden werden. Diese Studie von Welsch et al. beobachtete keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Invasionstiefe [207]. Allerdings zeichnete sich der Trend ab, dass Männer tendenziell höhere Invasionstiefen aufweisen als Frauen [207]. Die Beobachtungen der vorliegenden Studie legen nahe, dass signifikante Zusammenhänge bestehen. Diese und auch die gesundheitliche Relevanz dieses Zusammenhangs sollten weiter eingehend untersucht werden, da größere Tumoren sowie Tumoren mit einer Invasionstiefe von  $> 6$  mm mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet sind [58-60, 94, 135, 137, 166].

#### 4.2.2 Alter

In Bezug auf das Alter konnten folgende relevante und statistisch signifikante Zusammenhänge beobachtet werden:

- Die Anzahl der Tumorfälle pro Patient steigt mit dem Alter an. Jüngere Patienten weisen eine geringere Anzahl von Tumoren auf ( $r = 0,212$ ,  $p < 0,001$ ).
- *SCCs* treten häufiger bei älteren Patienten auf als *BCCs* (Durchschnittsalter *SCC*: 81,3 Jahre; *BCC*: 77,3 Jahre) ( $p < 0,001$ ).
- Der Tumordurchmesser steigt mit dem Alter an. Ältere Patienten zeigen größere Tumoren. Jüngere Patienten zeigen kleinere Tumoren ( $r = 0,112$ ,  $p < 0,01$ ).

Das Alter scheint ein weiterer relevanter Parameter im Zusammenhang mit *NMSC* zu sein. Dabei kann ein geringeres Alter als ein günstiger Vorhersagefaktor betrachtet werden.

Studien zeigen, dass *BCCs* und *SCCs* vorwiegend bei älteren Populationen diagnostiziert werden [10, 22-24, 130, 135, 208]. Diese Beobachtung konnte auch in der

vorliegenden Studie bestätigt werden, in der das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs bei 78,7 Jahren lag. Das Durchschnittsalter der (Erst-)Diagnose von *BCCs* von 77,3 Jahren entspricht den Angaben in anderen Studien [22-24]. In einer deutschen Studie von Stang et al. wird das Durchschnittsalter mit 70 Jahren angegeben [202]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung von *SCCs* betrug in dieser Studie 81,3 Jahre. Dies liegt deutlich über dem in den meisten Studien angegebenen Wert von 70 Jahren [10, 130, 135]. In einer US-amerikanischen Studie wurde beobachtet, dass 80 % aller *SCCs* bei über 60-jährigen Patienten auftreten [209]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass sogar 97,4 % der diagnostizierten *SCCs* bei Patienten über 60 Jahren auftraten.

Es konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorinzidenz zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet werden. Dieser Zusammenhang deckt sich mit Beobachtungen aus anderen Studien [210, 211]. Auch für das Auftreten multipler Tumorerkrankungen wurde insbesondere für das *SCC* eine Korrelation mit dem Alter beschrieben [210]. Da das *SCC* aufgrund seiner klinischen Eigenschaften im Vergleich zum *BCC* als maligner eingeordnet wird [5, 163, 186, 212], ergibt sich die Konsequenz, dass ein vermehrtes Auftreten von *SCCs* mit einem schlechteren *outcome* assoziiert ist. Wie bereits dargelegt, stellt der Tumordurchmesser einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Da mit zunehmendem Alter größere Tumorerkrankungen diagnostiziert werden, lässt sich daraus ableiten, dass ein fortgeschritteneres Alter einen ungünstigen Faktor in Bezug auf die tumorspezifischen Parameter darstellt. Fijałkowska et al. konnten in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 2021 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Tumordurchmesser feststellen, jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Invasionstiefe des Tumors [213]. Dieser signifikante Zusammenhang zeigte sich jedoch lediglich bei Tumoren bei Frauen [213]. Die Forschungsgruppe um Welsch et al. konnte für *BCCs* eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der Invasionstiefe beobachten [207]. Die vorliegende Studie konnte keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen. Aufgrund der heterogenen Beobachtungen erscheint es angebracht, weitere Untersuchungen zu diesem Thema durchzuführen.

### 4.2.3 Lokalisation

In Bezug auf die Lokalisation konnten folgende relevante und statistisch signifikante Zusammenhänge beobachtet werden:

- Tumoren im Bereich des Ohrs, des Halses, der (behaarten) Kopfhaut und der perioralen Region finden sich signifikant häufiger bei älteren Patienten. Tumoren im periorbitalen Bereich sowie im Bereich der Unterlippe und des Oberlids werden häufiger bei jüngeren Patienten beobachtet ( $p < 0,001$ ).
- *BCCs* treten tendenziell häufiger im Bereich der Nase auf. *SCCs* treten tendenziell häufiger im Bereich des Ohrs und der Wange auf ( $p > 0,05$ ).\*
- Im Bereich der (behaarten) Kopfhaut, des Ohrs und der Unterlippe treten signifikant größere Tumoren auf als in anderen Regionen. Im Bereich des Oberlids, der Nase und der periorbitalen Region werden signifikant kleinere Tumoren beobachtet als in anderen Regionen ( $p < 0,001$ ).
- Im Bereich der (behaarten) Kopfhaut, der Schläfe und der Wange liegt tendenziell häufiger eine tiefe Invasion von  $> 6$  mm vor ( $p > 0,05$ ).\*
- Im Bereich der Stirn sowie perioral tritt tendenziell häufiger eine initiale R1-Resektion auf als in anderen Bereichen ( $p > 0,05$ ).\*
- Tumoren im Bereich der Unterlippe und des Unterlids werden tendenziell häufiger in Allgemeinanästhesie reseziert.\*\*
- Tumoren im Bereich des Oberlids, des Unterlids und der Unterlippe werden tendenziell häufiger primär-plastisch rekonstruiert.\*\*
- Lymphknotenentfernungen werden tendenziell häufiger bei Tumoren im Bereich der Unterlippe und des Ohrs durchgeführt.\*\*

Die Ergebnisse hinsichtlich der Lokalisation als Prognosefaktor sind heterogen und es haben sich nur wenige eindeutig signifikante Zusammenhänge herausarbeiten lassen. Demgegenüber standen zahlreiche Trends, die sich mitunter plausibel in den aktuellen Stand der Forschung einordnen lassen.

Eine Schwierigkeit hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien zur Lokalisation ist die teilweise sehr heterogene Gruppierung verschiedener anatomischer Regionen.

In Anlehnung an die *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Basal Cell Skin Cancer* und *Squamous Cell Skin Cancer* lassen sich im Gesichtsbereich zwei

Risikozonen für *NMSC* identifizieren [4, 214-216]. Dazu zählen die “M-Zone” und die “H-Zone” [4, 214-216] (vgl. Abb. 12 und Abb. 13):

- M-Zone (mittleres Risiko): Wangen, Stirn, (behaarte) Kopfhaut, Hals, Kinn
- H-Zone (hohes Risiko): Augenlider, periorbital, Schläfe, Ohren, präaurikulär, Nase, Lippen, Unterkiefer

Dabei wird der gesamten H-Zone ein erhöhtes Risiko zugeschrieben [4, 214]. Innerhalb der M-Zone gilt dieses erhöhte Risiko für Tumoren mit einem Durchmesser ab 10 mm [4, 214].

Im Rahmen der Untersuchung konnte herausgearbeitet werden, dass insbesondere ältere Patienten *NMSC* im Bereich des Ohrs, des Halses, der (behaarten) Kopfhaut und der perioralen Region entwickeln. Die Lokalisation Ohr erweist sich vor diesem Hintergrund als ungünstiger Vorhersagefaktor, da weiterhin der Trend beobachtet wurde, dass *SCCs* tendenziell häufiger im Bereich des Ohrs auftreten als *BCCs*. Wie oben beschrieben, zeigten unterschiedliche Studien ein erhöhtes Metastasierungsrisiko von *SCCs* im Bereich des Ohrs von bis zu 16 % [187, 205]. Als weiterer ungünstiger Faktor lässt sich anführen, dass im Bereich des Ohrs signifikant größere Tumoren diagnostiziert wurden als in anderen Bereichen.

In einer britischen Studie aus dem Jahr 2021 wurde der initiale Resektionsstatus in Abhängigkeit von der anatomisch-topographischen Region untersucht. Chouhan et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die meisten initialen R1-Resektionen im Bereich der Schläfe (15,0 %), der Nase (13,3 %) und des Ohrs (12,8 %) lagen [217]. Die vorliegende Untersuchung ergab, dass die meisten initialen R1-Resektionen im perioralen Bereich (33,3 %), im Bereich der Stirn (27,5 %) sowie im Bereich des Ohrs (23,5 %) lokalisiert waren. Diese Verteilung der initialen R1-Resektionen wies keinen signifikanten Zusammenhang zur anatomisch-topographischen Lokalisation des Tumors auf. Dies lässt sich nur bedingt mit den Beobachtungen anderer Studien in Einklang bringen. In der Therapie von *BCCs* berichten die meisten Studien von signifikanten Häufungen initialer R1-Resektionen im Bereich der Nase, der Augenlider, der Ohren sowie der perioralen Region [218-221]. Mögliche Erklärungsansätze liegen darin, dass diese Regionen mit einem hohen kosmetischen Anspruch assoziiert sind [222]. Dies könnte zu einem vorsichtigeren, weniger radikalen Exzisionsvorgehen führen [222]. Eine Forschungsgruppe um Bogdanov-Berezovsky et al. untersuchte neben den inkompletten Exzisionen von *BCCs* in einer weiteren Studie auch die Zusammenhänge

hinsichtlich inkompletter Exzisionen bei SCCs. Hier wurden bei Tumoren im Bereich des Ohrs, des Halses, der Schläfe, der Nase und der Lippen die höchsten initialen R1-Resektionen beobachtet [223]. Diesbezüglich ist ein Vergleich mit der hier zugrundeliegenden Untersuchung von Interesse. Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen die Lokalisationen Hals, Oberlippe, Oberlid und Unterlippe die niedrigsten Raten einer initialen inkompletten Resektion auf. Allerdings ist hier anzumerken, dass in der Untersuchung keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden konnte. Die Untersuchung von Bogdanov-Berezovsky et al. umfasste 369 Patienten und lieferte in dieser Fragestellung statistisch signifikante Ergebnisse. Die niedrigen Raten der initialen R1-Resektion im Bereich des Unterlids und der Unterlippe könnten damit zusammenhängen, dass die Tumoren in diesen Bereichen in der vorliegenden Studie tendenziell häufiger in Allgemeinanästhesie reseziert wurden. Operationen in Allgemeinanästhesie ermöglichen unter Umständen ein radikaleres Vorgehen mit einem großzügigeren Sicherheitsabstand, da vitale Strukturen an allgemein-anesthetisierten Patienten besser geschützt werden können als in Lokalanästhesie.

#### 4.2.4 Durchmesser

In Bezug auf den Durchmesser konnten folgende relevante und statistisch signifikante Zusammenhänge beobachtet werden:

- SCCs sind im Durchschnitt signifikant größer als BCCs (SCCs: 18,2 mm; BCCs: 11,0 mm) ( $p < 0,001$ ).
- Größere Tumoren haben signifikant häufiger eine Invasionstiefe von  $> 6$  mm als kleinere Tumoren ( $p < 0,001$ ).
- Größere Tumoren werden initial signifikant häufiger R1-reseziert als kleinere Tumoren ( $p < 0,05$ ).
- Mit zunehmendem Tumordurchmesser steigt die Anzahl der erforderlichen Nachresektionen bis zum Erreichen eines R0-Status. Bei kleineren Tumoren sind weniger Nachresektionen erforderlich ( $r = 0,091$ ,  $p < 0,05$ ).
- Größere Tumoren werden signifikant häufiger in Allgemeinanästhesie reseziert als kleinere Tumoren ( $p < 0,001$ ).

- Tumorerläsionen, die mittels aufwändiger Operationstechniken rekonstruiert werden (z. B. durch mikrovaskulär-anastomosierte Transplantate), sind signifikant größer als Tumorerläsionen, die mittels einfacher Operationstechniken rekonstruiert werden (z. B. einfache Extensions- oder lokale Verschiebe-/Rotationsplastiken) ( $p < 0,001$ ).
- Größere Tumorerläsionen werden signifikant häufiger in Allgemeinanästhesie plastisch rekonstruiert als kleinere Tumorerläsionen ( $p < 0,001$ ).

Der Tumordurchmesser stellt einen der relevantesten Vorhersagefaktoren im Hinblick auf tumor- sowie operationsspezifischen Parameter dar. *SCCs*, die einen Durchmesser von  $> 2$  cm aufweisen, entwickeln doppelt so häufig Rezidive wie *SCCs*, die kleiner als 2 cm sind [135, 137, 186, 190]. Auch *BCCs* mit einem Durchmesser von mehr als 2,5–3 cm werden mit einem erhöhten Risiko assoziiert [58-60, 215]. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den durchschnittlichen Tumorgrößen von *SCCs* und *BCCs* beobachtet werden. 63,5 % der *SCCs* wiesen einen Durchmesser von unter 2 cm auf. Bei *BCCs* lag dieser Anteil bei 91,0 %. Dies impliziert, dass mehr als ein Drittel der *SCCs* einen Durchmesser von über 2 cm aufwiesen und somit mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind. In der Gruppe der *BCCs* konnte dies in weniger als einem Zehntel der Fälle beobachtet werden.

Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser und der Invasionstiefe, also der vertikalen Ausdehnung des Tumors, festgestellt werden. In ihren Untersuchungen zum *SCC* kamen Lee et al. zu dem Ergebnis, dass diese beiden Parameter eine höchst signifikante, mittelmäßige positive Korrelation aufweisen [224]. Badiu et al. konnten bei der Untersuchung von *BCCs* und *SCCs* ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang nachweisen [225].

Die vorliegende Untersuchung zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und einer initialen inkompletten Exzision. Demnach werden größere Tumoren häufiger initial R1-reseziert als kleinere Tumoren. Diese Beobachtung deckt sich nur teilweise mit der aktuellen Forschung. Einige Studien konnten für das *SCC* ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang beobachten [215, 226, 227]. Eine Vielzahl anderer Studien konnte keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen [223, 228, 229]. Bogdanov-Berezovksy et al. konnten auch für das *BCC* keinen signifikanten Zusammenhang beobachten [220]. Eine groß angelegte, retrospektive Studie in einem Untersuchungszeitraum von 2008 bis 2015 mit insgesamt 3911 exzidierten *BCCs* ergab

hingegen einen signifikanten Zusammenhang [230]. Auch die Untersuchung von Husein-Elahmed et al. konnten diese Korrelation bestätigen [221]. Da sich aus dem Resektionsstatus relevante operative und auch prognostische Konsequenzen für die Patienten ergeben, sollte dieser Zusammenhang weiter untersucht werden.

Eine inkomplette Exzision führt für die Patienten zu mehr Eingriffen und einer längeren Behandlungsdauer [231]. Zudem ist die Lokalrezidivrate durch eine inkomplette Exzision erhöht [215].

Unter Berücksichtigung der dargelegten Umstände erscheint die Beobachtung plausibel, dass die Anzahl der erforderlichen Nachresektionen mit zunehmendem Tumordurchmesser steigt. Dieses Ergebnis war signifikant, zeigte jedoch nur eine schwache Korrelation. Hierzu konnten keine weiteren Untersuchungen gefunden werden. Auch dieser Zusammenhang sollte vor dem Hintergrund der Belastung für die Patienten weitergehend untersucht werden.

Die vorliegende Untersuchung ergab, dass die chirurgische Exzision größerer Tumoren überzufällig häufig in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde. Dies könnte durch den beobachteten Trend erklärt werden, dass größere Tumoren tendenziell häufiger im Bereich des Ohrs und der Unterlippe auftreten. Im Bereich der Unterlippe werden tendenziell häufiger primär-plastische Rekonstruktionstechniken angewandt, die besser in Allgemeinanästhesie durchführbar sind. Daher erscheint auch die Beobachtung plausibel, dass größere Tumorkläsionen überzufällig häufiger mittels aufwändigerer Techniken und in Allgemeinanästhesie rekonstruiert werden. In einer Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser und der Art der Rekonstruktion beobachtet werden [232]. Allerdings wurden in dieser Untersuchung lediglich lokalplastische Rekonstruktionstechniken und Vollhauttransplantate verglichen.

#### 4.2.5 Invasionstiefe

In Bezug auf die Invasionstiefe konnten folgende relevante und statistisch signifikante Zusammenhänge beobachtet werden:

- *SCCs* weisen signifikant häufiger eine Invasionstiefe von  $> 6$  mm auf als *BCCs* ( $p < 0,001$ ).
- Bei Vorliegen einer tiefen Invasion wird signifikant häufiger eine zusätzliche Nachresektion zur Vergrößerung des Sicherheitsabstands durchgeführt als bei Invasionstiefe  $\leq 6$  mm ( $p < 0,01$ ).

Die Invasionstiefe stellt insbesondere beim *SCC* einen relevanten Parameter dar. In Abhängigkeit von der Invasionstiefe kann das Risiko für eine Metastasierung auf bis zu 46 % ansteigen [135, 137, 166, 186, 190]. Aufgrund der signifikant höheren Prävalenz von *SCCs* mit einer Invasionstiefe von  $> 6$  mm im Vergleich zu *BCCs* kann auch hier das Vorliegen eines *SCCs* als ungünstiger Prognosefaktor betrachtet werden. In verschiedenen Studien konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Subtyp bei *BCCs* und der Invasionstiefe nachgewiesen werden [207, 233]. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Diese Diskrepanz könnte darauf zurückzuführen sein, dass in den Studien von Pyne et al. sowie Welsch et al. eine andere statistische Verteilung der einzelnen Subtypen vorlag. In der vorliegenden Untersuchung wichen lediglich 2,7 % aller erfassten *BCCs* von den drei häufigsten Unterformen (noduläres *BCC*, superfizielles *BCC*, sklerodermiformes *BCC*) ab und wurden daher vernachlässigt. In der Untersuchung von Pyne et al. wurde eine höhere Anzahl seltener Unterformen beobachtet als in der vorliegenden Untersuchung.

Es wurde festgestellt, dass bei Tumoren mit einer höheren Invasionstiefe häufiger eine Nachresektion zur Vergrößerung des Sicherheitsabstands durchgeführt wird. Zu diesem Zusammenhang wurden keine weiteren Studien gefunden. Hier ist von Interesse, dass trotz der höheren Invasionstiefe keine überzufällige Häufung von initialen R1-Resektionen beobachtet wurde. In einer anderen Studie konnte eine solche überzufällige Häufung für *BCCs* mit einer Invasionstiefe von  $> 6$  mm beobachtet werden [221]. Um diesen Zusammenhang weiter zu erforschen und therapierelevante Aussagen treffen zu können, sollten sich weitere Untersuchungen anschließen.

### 4.3 Interpretation der Ergebnisse

Im Folgenden werden einige Beobachtungen und Schlussfolgerungen präsentiert, die im Zusammenhang mit der Epidemiologie, dem klinischen Verlauf und der chirurgischen Therapie von *NMSC* von Interesse sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen die Schlussfolgerung nahe, dass das Geschlecht als einer der relevantesten Parameter betrachtet werden kann.

Dabei lässt sich feststellen, dass das männliche Geschlecht als ungünstiger Vorhersagefaktor zu werten ist.

Es lässt sich konstatieren, dass Männer sowohl in Bezug auf die Prävalenz als auch hinsichtlich der tumorspezifischen Parameter ein erhöhtes Risiko aufweisen, an *NMSC* zu erkranken. Innerhalb der Gruppe der Männer werden insgesamt mehr Tumorfälle pro Patient registriert. Des Weiteren zeigt sich, dass Männer signifikant häufiger an einem *SCC* erkranken als Frauen. Die bei Männern erfassten Tumoren weisen sowohl eine größere horizontale Ausdehnung als auch eine höhere vertikale Eindringtiefe als *NMSC* bei Frauen auf und sind daher mit einem fortgeschritteneren Tumorstadium assoziiert. Darüber hinaus manifestieren sich diese Tumoren gehäuft an Lokalisationen, die mit einem höheren Risiko für Folgeschäden (z. B. Lokalrezidive, Metastasierung, kosmetische Einbußen) verbunden sind.

Aus den dargelegten Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass die Aufklärung vor allem für männliche Patienten verbessert werden sollte. Insbesondere im Hinblick auf die primordiale, primäre und sekundäre Prävention lassen sich Unterschiede vermuten. Dabei sollte vor allem die Aufklärung über das Auftreten von *SCCs* im Zusammenhang mit chronischer UV-Exposition adressiert werden, da das Vorkommen von *high-risk SCCs* höher ist als das von *high-risk BCCs*.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Gesundheitsverhalten von Frauen im Hinblick auf Maßnahmen zur Prävention von Hautkrebs deutlich besser zu sein scheint als das von Männern.

Auch das Patientenalter kann vor dem Hintergrund der dargelegten Ergebnisse als ein weiterer relevanter Vorhersagefaktor betrachtet werden.

Dabei lässt sich feststellen, dass ein zunehmendes Patientenalter mit ungünstigeren tumorspezifischen Parametern assoziiert ist.

Bei jüngeren Patienten werden weniger Tumorfälle pro Patient ermittelt als bei älteren

Patienten. Überdies zeigt sich der Zusammenhang, dass ältere Patienten häufiger an einem *SCC* erkranken, welches grundsätzlich mit einem ungünstigeren *outcome* assoziiert ist als das *BCC*, wie weiter oben dargelegt (vgl. 4.2.2). Des Weiteren werden bei älteren Patienten größere Tumoren diagnostiziert als bei jüngeren Patienten. Der Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser und den Auswirkungen auf das *outcome* wird im Verlauf weiter unten eruiert.

Ein positiver Trend ist darin erkennbar, dass das Patientenkollektiv in dieser Untersuchung im Durchschnitt älter war als in früheren Studien. Daraus lässt sich ableiten, dass das Gesundheitsbewusstsein in dieser Hinsicht gewachsen ist und die Bevölkerung insgesamt bessere Präventionsmaßnahmen ergreift als früher.

Die Ergebnisse der zugrundeliegenden Untersuchung lassen den Schluss zu, dass ein Auftreten von *NMSC* insbesondere im Bereich des Ohrs, der (behaarten) Kopfhaut und der Unterlippe mit ungünstigeren tumor- sowie operationsspezifischen Parametern assoziiert ist. Hierbei lässt sich ein Zusammenhang mit dem Tumordurchmesser erkennen, der ebenfalls weiter unten erläutert wird.

Der Tumordurchmesser stellt gemeinsam mit dem Geschlecht einen der relevantesten Vorhersagefaktoren im Kontext der chirurgischen Behandlung von *NMSC* dar. Dabei lässt sich klar konstatieren, dass ein größerer Durchmesser mit ungünstigeren tumor- wie auch operationsspezifischen Parametern einhergeht. Demgegenüber kann ein geringerer Durchmesser im Zusammenhang mit günstigeren tumor- und operationsspezifischen Parametern beobachtet werden.

Im Hinblick auf die chirurgische Therapie von *NMSC* zeigt sich, dass mit einer Zunahme des Tumordurchmessers eine gesteigerte Radikalität und Invasivität einhergeht. Größere Tumoren werden häufiger initial R1-reseziert, sodass zunächst eine inkomplette Exzision vorliegt. Dies bedingt eine höhere Anzahl an Nachresektionen, wodurch sich die Anzahl der erforderlichen Eingriffe im Vergleich zu kleineren Tumoren erhöht. Dies resultiert zum einen in einer erhöhten Belastung für die Patientinnen und Patienten, da jeder Eingriff auch mit Schmerzen verbunden ist und Unsicherheit bezüglich der Tumorfreiheit besteht. Zum anderen führt eine höhere Anzahl an Eingriffen zu einer Belastung des Gesundheitssystems, da mehr Termine erforderlich sind und sich die Behandlung weiterer Patienten verzögert. Zudem steigen die Behandlungskosten und der Behandlungsaufwand pro Patient. Der Zusammenhang wird insbesondere durch den Umstand untermauert, dass größere Tumoren häufiger in

Allgemeinanästhesie reseziert und auch mittels aufwändiger Rekonstruktionstechniken in Allgemeinanästhesie versorgt werden. Diese Behandlungsansätze resultieren zwar in günstigeren funktionellen und ästhetischen Ergebnissen für die Patienten, allerdings ist zu berücksichtigen, dass diese Behandlungsmethode mit einer erhöhten gesundheitlichen Belastung sowie erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht, die bei der Behandlung kleinerer Tumoren weniger gravierend ausfallen.

Die Invasionsstiefe stellt einen weiteren relevanten Vorhersagefaktor dar. Eine höhere Invasionsstiefe wird dabei im Zusammenhang mit ungünstigeren tumor- sowie operationsspezifischen Parametern beobachtet, während eine geringere Invasionsstiefe günstigere Parameter zeigt.

Dies lässt sich unter anderem durch den Zusammenhang zeigen, dass insbesondere größere Tumoren eine höhere Invasionsstiefe von mehr als 6 mm aufweisen, was die Behandlung wiederum invasiver ausfallen lässt. Des Weiteren lässt sich beobachten, dass Tumoren mit einer höheren Invasionsstiefe häufiger nachreseziert werden müssen, um den Sicherheitsabstand bei bereits erreichtem R0-Status zu vergrößern und somit eine *close margin*-Resektion auszuschließen. Auch dies führt, wie bereits dargelegt, zu einer höheren Anzahl an Eingriffen und den beschriebenen Belastungen für die Patientinnen und Patienten sowie das Gesundheitssystem.

#### **4.4 Stärken und Limitationen der Untersuchung**

Im Rahmen dieser Untersuchung konnten die Häufigkeit und die Verteilung von *BCCs* und *SCCs* innerhalb einer bestimmten Bevölkerungsgruppe quantifiziert werden. Des Weiteren konnten Korrelationen zwischen zahlreichen Untersuchungsparametern hergestellt und daraus diagnose- und therapierelevante Einflussfaktoren in der untersuchten Bevölkerungsgruppe herausgearbeitet werden.

Als epidemiologische Querschnittsstudie wurden dabei Signifikanzprüfungen durchgeführt, um ermittelte Zusammenhänge und relevante Unterschiede darzulegen. Es ist dahingehend anzumerken, dass diese Signifikanzprüfungen lediglich Aussagen darüber gestatten, ob bestimmte Merkmale oder Korrelationen zufällig oder statistisch signifikant nicht durch Zufall aufgetreten sind. Die gesundheitliche Relevanz dieser Merkmale oder Korrelationen kann im Rahmen eines solchen Studiendesigns nicht

abschließend kausal bewertet werden. Stattdessen können sie lediglich als statistische Assoziation oder aussagekräftiger Trend interpretiert werden.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 401 Patientinnen und Patienten mit 568 dokumentierten Tumorfällen und wies somit eine vergleichsweise große Studienpopulation auf. Die untersuchte Patientengruppe setzte sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die nach der Diagnose eines *BCCs* oder eines *SCCs* im Kopf- und Halsbereich in der Abteilung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie — Plastische und ästhetische Operationen im Evangelischen Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach (Johanniter GmbH) ambulant oder stationär behandelt wurden. Es bestand dahingehend eine Limitation, als dass dieses Patientenkollektiv nicht als repräsentative Gesamtpopulation, sondern im Durchschnitt eher als homogene Untersuchungsgruppe zu werten ist.

Die zugrundeliegenden Daten bezüglich der Untersuchungsparameter wurden aus Anamnesebögen, Verlaufseinträgen, Operationsprotokollen und -berichten, Arztbriefen, pathohistologischen Befunden sowie Befunden weiterführender bildgebender Diagnostik entnommen. Diese Daten waren in den digitalen Patientenakten des klinikinternen Krankenhausinformationssystems hinterlegt und unterlagen keinem einheitlichen Dokumentationsprotokoll.

Es sei darauf hingewiesen, dass keine Daten zu gewissen patientenimmanenten Einflussfaktoren wie beispielsweise dem Hauttyp, der erfahrenen Exposition gegenüber UV-Strahlung, einer etwaigen familiären Häufung von Hautneoplasien oder Präkanzerosen, Immunsuppression oder anderen Risikofaktoren erhoben wurden. Diese Faktoren können signifikante Einflussfaktoren darstellen (siehe **1.2.1.2** und **1.2.2.2**). In diesem Zusammenhang können sie beispielsweise im Rahmen weiterer Untersuchungen von Interesse sein, um die gesundheitliche Bedeutung in einen genaueren Kontext zu setzen.

Die klinische Untersuchung, die Dokumentation sowie die Behandlung der Patienten erfolgte durch alle in der Abteilung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie — Plastische und ästhetische Operationen beschäftigten Ärztinnen und Ärzte. Dies waren Assistenz-, Fach- und Oberärzte sowie der Chefarzt, sodass hier mögliche Schwankungsbreiten durch einen unterschiedlichen Ausbildungs- und Kenntnisstand sowie unterschiedliche Erfahrung in der Behandlung von *NMSC* zu berücksichtigen sind.

Als Beispiel sei hier die Zuordnung zu einer bestimmten anatomisch-topographischen Region genannt. Im Rahmen der Erhebung wurden 13 anatomisch-topographische Regionen definiert. In Grenzfällen (z. B. Wange vs. perioral, Schläfe vs. periorbital etc.) unterlag es jedoch der subjektiven Einschätzung der behandelnden Person, welcher Lokalisation der vorliegende Fall zugeordnet wird. Die Befunde der bildgebenden Diagnostik sowie die pathohistologischen Befunde wurden klinikextern ausschließlich von Fachärztinnen und Fachärzten erhoben. Dennoch ist auch hier eine gewisse Schwankungsbreite nicht auszuschließen.

Eine weitere Limitation ergibt sich daraus, dass nur die klinikintern durchgeführten Eingriffe erhoben und im Rahmen der statistischen Analyse gewertet wurden. Die Kenntnis über mögliche Behandlungen oder operative Eingriffe in anderen Kliniken oder Praxen war nicht einheitlich vorhanden. Dies kann dazu führen, dass Rezidivfälle nicht als solche identifiziert wurden oder vorher durchgeführte Resektionen nicht in die Anzahl der Gesamteingriffe eingeflossen sind.

Der Erhebungszeitraum von Januar 2019 bis einschließlich Dezember 2021 lag zu einem großen Teil innerhalb der COVID-19-Pandemie. Im Rahmen dieser Pandemie zeigten sich weitreichende gesundheitliche Konsequenzen, welche insbesondere ältere Populationen betrafen. Diese waren signifikant häufiger an einem *BCC* und/oder einem *SCC* erkrankt. In Anbetracht der gesundheitlichen Implikationen sowie der Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie, insbesondere der *lockdowns*, ist es plausibel, dass die Zahl der Patienten, die sich zur Behandlung eines *BCCs* oder *SCCs* vorstellten, geringer war als in anderen Untersuchungszeiträumen. Dieser Zusammenhang wurde auch von Kleemann et al. untersucht. Im Rahmen der Untersuchung von Kleemann et al. wurde festgestellt, dass die Fallzahlen im Zeitraum März 2020 bis März 2022 im Vergleich zum Zeitraum März 2019 bis März 2020 um 16 % zurückgingen [234]. Da auch im Evangelischen Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach das operative Elektivprogramm zeitweise eingestellt wurde, ist es wahrscheinlich, dass sich auch hier Auswirkungen auf die Fallzahlen ergeben haben. Durch eine spätere (Erst-)Vorstellung oder spätere Operationstermine könnten beispielsweise durch fortgeschrittenes Wachstum größere oder invasivere Tumorerkrankungen erfasst worden sein. Dies könnte wiederum Auswirkungen auf die operative Therapie gehabt haben.

#### 4.5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Untersuchung sowie die Darlegungen der Diskussion lassen den Schluss zu, dass sowohl für das *BCC* als auch für das *SCC* verschiedene relevante Vorhersageparameter identifiziert werden konnten. Dazu zählen insbesondere das Geschlecht, das Alter, der Tumordurchmesser sowie die Invasionsstiefe.

Im direkten Vergleich zwischen *BCC* und *SCC* zeigt sich, dass Letzteres im Hinblick auf alle relevanten Faktoren mit ungünstigeren Parametern assoziiert ist.

#### 4.6 Ausblick

Im operativen Management von *NMSC* ist bereits ein hoher Qualitätsstandard mit guten Ergebnissen für Patientinnen und Patienten etabliert. Dennoch könnte hier durch kontinuierliche Aus- und Weiterbildung von ärztlichem Personal die Versorgungsqualität verbessert werden, beispielsweise durch Verringerung der Anzahl initialer R1-Resektionen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass universitäre Einrichtungen sowie akademische Lehrkrankenhäuser, in denen die meisten Studien durchgeführt wurden, tendenziell komplexere Tumorfälle behandelt haben könnten. Solche Zusammenhänge sollten in Zukunft weiter untersucht werden, um die Behandlung von *NMSC* in den nächsten Jahren kontinuierlich zu verbessern.

Für zukünftige Untersuchungen wäre es von Interesse, ein prospektives Studiendesign zu wählen und beispielsweise standardisierte Dokumentationsbögen zu erstellen, die ein systematisches Erfassen auch von weitergehenden Parametern ermöglichen. In diesem Kontext könnten Informationen aus der Allgemein- und Familienanamnese, über frühere Haut- oder andere Neoplasien, Angaben über die UV-Exposition oder etwaige Sonnenbrände in der Kindheit und eine Vielzahl weiterer Aspekte interessant sein, um auch diese für kausale Aussagen über die gesundheitliche Bedeutung hinzuziehen zu können. Auch könnte in einer Längsschnittuntersuchung das Auftreten etwaiger Rezidive näher betrachtet werden.

Es wäre möglicherweise von Interesse, eine Untersuchung zum Auftreten von *NMSC* nach der COVID-19-Pandemie durchzuführen und diese Daten mit den während der Pandemie erhobenen Daten zu vergleichen.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Paolino, G., et al., *Histology of Non-Melanoma Skin Cancers: An Update*. Biomedicines, 2017. **5**(4).
2. 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): p. 1069-80.
3. Diepgen, T.L. and V. Mahler, *The epidemiology of skin cancer*. Br J Dermatol, 2002. **146 Suppl 61**(s61): p. 1-6.
4. Fahradyan, A., et al., *Updates on the Management of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)*. Healthcare (Basel), 2017. **5**(4).
5. Bath-Hextall, F., et al., *Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **2007**(4): p. CD005414.
6. Cameron, M.C., et al., *Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations*. J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(2): p. 303-317.
7. Cives, M., et al., *Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(15).
8. Losquadro, W.D., *Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2017. **25**(3): p. 283-289.
9. Green, A., *Changing patterns in incidence of non-melanoma skin cancer*. Epithelial Cell Biol, 1992. **1**(1): p. 47-51.
10. Leiter, U., T. Eigentler, and C. Garbe, *Epidemiology of skin cancer*. Adv Exp Med Biol, 2014. **810**: p. 120-40.
11. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
12. Madan, V., J.T. Lear, and R.M. Szeimies, *Non-melanoma skin cancer*. Lancet, 2010. **375**(9715): p. 673-85.
13. 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): p. 167-79.

14. Rogers, H.W., et al., *Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012*. JAMA Dermatol, 2015. **151**(10): p. 1081-6.
15. Guy, G.P., Jr., et al., *Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011*. Am J Prev Med, 2015. **48**(2): p. 183-187.
16. Miller, S.J., *Biology of basal cell carcinoma (Part I)*. J Am Acad Dermatol, 1991. **24**(1): p. 1-13.
17. Peris, K., et al., *Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines*. Eur J Cancer, 2019. **118**: p. 10-34.
18. Leiter, U., et al., *Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany*. J Invest Dermatol, 2017. **137**(9): p. 1860-1867.
19. Peris, K., et al., *Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines*. Eur J Cancer, 2019. **118**: p. 10-34.
20. Telfer, N.R., G.B. Colver, and C.A. Morton, *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2008. **159**(1): p. 35-48.
21. Rudolph, C., et al., *Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2015. **13**(8): p. 788-797.
22. Betti, R., et al., *Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas*. Int J Dermatol, 1995. **34**(3): p. 174-6.
23. Roewert-Huber, J., et al., *Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma*. British Journal of Dermatology, 2007. **157**(s2): p. 47-51.
24. Asgari, M.M., et al., *Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012*. JAMA Dermatol, 2015. **151**(9): p. 976-81.
25. Dessinioti, C., et al., *Basal cell carcinoma: what's new under the sun*. Photochem Photobiol, 2010. **86**(3): p. 481-91.
26. Crowson, A.N., *Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications*. Mod Pathol, 2006. **19 Suppl 2**: p. S127-47.
27. Wang, G.Y., et al., *Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1(+/-) mice*. Cancer Cell, 2011. **19**(1): p. 114-24.

28. Peterson, S.C., et al., *Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches*. *Cell Stem Cell*, 2015. **16**(4): p. 400-12.
29. Youssef, K.K., et al., *Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma*. *Nat Cell Biol*, 2010. **12**(3): p. 299-305.
30. Pellegrini, C., et al., *Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(11).
31. Daya-Grosjean, L. and S. Couve-Privat, *Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas*. *Cancer Lett*, 2005. **225**(2): p. 181-92.
32. Justilien, V. and A.P. Fields, *Molecular pathways: novel approaches for improved therapeutic targeting of Hedgehog signaling in cancer stem cells*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(3): p. 505-13.
33. Briscoe, J. and P.P. Therond, *The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013. **14**(7): p. 416-29.
34. Bangs, F. and K.V. Anderson, *Primary Cilia and Mammalian Hedgehog Signaling*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017. **9**(5).
35. Otsuka, A., et al., *Hedgehog signaling in basal cell carcinoma*. *J Dermatol Sci*, 2015. **78**(2): p. 95-100.
36. Rohatgi, R., L. Milenkovic, and M.P. Scott, *Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium*. *Science*, 2007. **317**(5836): p. 372-6.
37. Lane, D.P., *Cancer. p53, guardian of the genome*. *Nature*, 1992. **358**(6381): p. 15-6.
38. Aubrey, B.J., A. Strasser, and G.L. Kelly, *Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016. **6**(5).
39. Boukamp, P., *Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression?* *Carcinogenesis*, 2005. **26**(10): p. 1657-67.
40. Glass, A.G. and R.N. Hoover, *The Emerging Epidemic of Melanoma and Squamous Cell Skin Cancer*. *JAMA*, 1989. **262**(15): p. 2097-2100.
41. Gallagher, R.P., et al., *Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987*. *J Am Acad Dermatol*, 1990. **23**(3 Pt 1): p. 413-21.

42. Gallagher, R.P., et al., *Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma.* Arch Dermatol, 1995. **131**(2): p. 157-63.
43. Corona, R., et al., *Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life.* Arch Dermatol, 2001. **137**(9): p. 1162-8.
44. Gailani, M.R., et al., *Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma.* J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(6): p. 349-54.
45. Kielbassa, C., L. Roza, and B. Epe, *Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light.* Carcinogenesis, 1997. **18**(4): p. 811-6.
46. Cadet, J., T. Douki, and J.L. Ravanat, *Oxidatively generated base damage to cellular DNA.* Free Radic Biol Med, 2010. **49**(1): p. 9-21.
47. Kricger, A., et al., *Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia.* Int J Cancer, 1995. **60**(4): p. 489-94.
48. Kricger, A., et al., *A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma.* International Journal of Cancer, 1995. **60**(4): p. 482-488.
49. Rosso, S., et al., *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): p. 1447-54.
50. Iannacone, M.R., et al., *Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin--a case-control study.* BMC Cancer, 2012. **12**: p. 417.
51. Zak-Prelich, M., J. Narbutt, and A. Sysa-Jedrzejowska, *Environmental risk factors predisposing to the development of basal cell carcinoma.* Dermatol Surg, 2004. **30**(2 Pt 2): p. 248-52.
52. Verkouteren, J.A.C., et al., *Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review.* British Journal of Dermatology, 2017. **177**(2): p. 359-372.
53. Wade, T.R. and A.B. Ackerman, *The many faces of basal-cell carcinoma.* J Dermatol Surg Oncol, 1978. **4**(1): p. 23-8.
54. Telfer, Colver, and Bowers, *Guidelines for the management of basal cell carcinoma.* British Journal of Dermatology, 1999. **141**(3): p. 415-423.
55. Rubin, A.I., E.H. Chen, and D. Ratner, *Basal-cell carcinoma.* N Engl J Med, 2005. **353**(21): p. 2262-9.

56. Clark, C.M., M. Furniss, and J.M. Mackay-Wiggan, *Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update*. Am J Clin Dermatol, 2014. **15**(3): p. 197-216.
57. Walling, H.W., et al., *Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management*. Cancer Metastasis Rev, 2004. **23**(3-4): p. 389-402.
58. Jackson, R. and R.H. Adams, *Horrible basal cell carcinoma: a study of 33 cases and a comparison with 435 non-horror cases and a report on four metastatic cases*. J Surg Oncol, 1973. **5**(5): p. 431-63.
59. Blewitt, R.W., *Why does basal cell carcinoma metastasize so rarely?* Int J Dermatol, 1980. **19**(3): p. 144-6.
60. Batra, R.S. and L.C. Kelley, *Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery*. Arch Dermatol, 2002. **138**(8): p. 1043-51.
61. Leffell, D.J., et al., *Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults*. Arch Dermatol, 1991. **127**(11): p. 1663-7.
62. Randle, H.W., *Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient*. Dermatol Surg, 1996. **22**(3): p. 255-61.
63. Terashi, H., et al., *Perineural and neural involvement in skin cancers*. Dermatol Surg, 1997. **23**(4): p. 259-64; discussion 264-5.
64. Snow, S.N., et al., *Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases*. Cancer, 1994. **73**(2): p. 328-35.
65. Wadhwa, A., et al., *Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data?* Dermatol Online J, 2006. **12**(5): p. 7.
66. LeBoit, P.E., et al., eds., *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. 2006, Lyon: IARC Press.
67. Maloney, M.E., *Histology of basal cell carcinoma*. Clin Dermatol, 1995. **13**(6): p. 545-9.
68. 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): p. 41-7.
69. Kopf, A.W., *Computer analysis of 3531 basal-cell carcinomas of the skin*. J Dermatol, 1979. **6**(5): p. 267-81.

70. Bastiaens, M.T., et al., *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): p. 880-4.
71. Verkouteren, J.A.C., et al., *Non-genetic and genetic predictors of a superficial first basal cell carcinoma.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. **33**(3): p. 533-540.
72. Sloane, J.P., *The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision.* British Journal of Dermatology, 1977. **96**(2): p. 127-132.
73. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs.* Langversion 2.1 2021 abgerufen am 01.08.2023]; AWMF Registernummer: 032/052OL:[Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>.
74. Litzow, T.J., H.O. Perry, and C.W. Soderstrom, *Morpheaform basal cell carcinoma.* Am J Surg, 1968. **116**(4): p. 499-505.
75. Lang, P.G., Jr. and J.C. Maize, *Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications.* J Am Acad Dermatol, 1986. **14**(2 Pt 1): p. 186-96.
76. Howell, J.B. and M.R. Caro, *Morphea-like epithelioma.* AMA Arch Derm, 1957. **75**(4): p. 517-24.
77. 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): p. 1118-26.
78. Maloney, M.L., *What is basosquamous carcinoma?* Dermatol Surg, 2000. **26**(5): p. 505-6.
79. Martin, R.C., 2nd, et al., *Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence.* Cancer, 2000. **88**(6): p. 1365-9.
80. MacCormac, H., *The relation of rodent ulcer to squamous-cell carcinoma of the skin.* Arch Middlesex Hosp, 1910. **19**: p. 172-83.
81. Leibovitch, I., et al., *Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery.* Cancer, 2005. **104**(1): p. 170-5.
82. Jones, M.S., K.F. Helm, and M.E. Maloney, *The immunohistochemical characteristics of the basosquamous cell carcinoma.* Dermatol Surg, 1997. **23**(3): p. 181-4.

83. Lopes de Faria, J. and P.H. Nunes, *Basosquamous cell carcinoma of the skin with metastases*. *Histopathology*, 1988. **12**(1): p. 85-94.
84. Bichakjian, C.K., et al., *Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. **14**(5): p. 574-97.
85. Miller, S.J., et al., *Basal cell and squamous cell skin cancers*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. **8**(8): p. 836-64.
86. Telfer, N.R., et al., *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. *Br J Dermatol*, 2008. **159**(1): p. 35-48.
87. Trakatelli, M., et al., *Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management*. *Eur J Dermatol*, 2014. **24**(3): p. 312-29.
88. Walker, P. and D. Hill, *Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment*. *Australas J Dermatol*, 2006. **47**(1): p. 1-12.
89. Griffiths, R.W., S.K. Suvarna, and J. Stone, *Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision?* *Br J Plast Surg*, 2005. **58**(6): p. 795-805.
90. Wolf, D.J. and J.A. Zitelli, *Surgical margins for basal cell carcinoma*. *Arch Dermatol*, 1987. **123**(3): p. 340-4.
91. Nahhas, A.F., C.A. Scarbrough, and S. Trotter, *A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2017. **10**(4): p. 37-46.
92. Newlands, C., et al., *Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. *J Laryngol Otol*, 2016. **130**(S2): p. S125-S132.
93. Ito, T., et al., *Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma: an analysis of 288 lesions in Japan*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. **29**(9): p. 1828-31.
94. Kuijpers, D.I., M.R. Thissen, and M.H. Neumann, *Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy*. *Am J Clin Dermatol*, 2002. **3**(4): p. 247-59.
95. Mohs, F.E., *Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques*. *Arch Dermatol*, 1976. **112**(2): p. 211-5.

96. Kauvar, A.N., et al., *Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods*. *Dermatol Surg*, 2015. **41**(5): p. 550-71.
97. Loser, C.R., et al., *SI guideline: microscopically controlled surgery (MCS)*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015. **13**(9): p. 942-51.
98. Lawrence, C.M., *Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma*. *Clin Exp Dermatol*, 1999. **24**(2): p. 130-3.
99. Nelson, B.R., D. Railan, and S. Cohen, *Mohs' micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers*. *Clin Plast Surg*, 1997. **24**(4): p. 705-18.
100. Muller, F.M., et al., *Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome*. *Dermatol Surg*, 2009. **35**(9): p. 1349-54.
101. van Loo, E., et al., *Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up*. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(17): p. 3011-20.
102. Stockfleth, E., et al., *The use of Toll-like receptor-7 agonist in the treatment of basal cell carcinoma: an overview*. *Br J Dermatol*, 2003. **149 Suppl 66**: p. 53-6.
103. Geisse, J., et al., *Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies*. *J Am Acad Dermatol*, 2004. **50**(5): p. 722-33.
104. Jansen, M.H.E., et al., *Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma*. *J Invest Dermatol*, 2018. **138**(3): p. 527-533.
105. Roozeboom, M.H., et al., *Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial*. *J Invest Dermatol*, 2016. **136**(8): p. 1568-1574.
106. Bath-Hextall, F., et al., *Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(1): p. 96-105.
107. Williams, H.C., et al., *Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial*. *J Invest Dermatol*, 2017. **137**(3): p. 614-619.

108. Silverman, M.K., et al., *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation*. J Dermatol Surg Oncol, 1991. **17**(9): p. 720-6.
109. Spiller, W.F. and R.F. Spiller, *Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation*. J Am Acad Dermatol, 1984. **11**(5 Pt 1): p. 808-14.
110. Salasche, S.J., *Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma*. J Am Acad Dermatol, 1983. **8**(4): p. 496-503.
111. Kuijpers, D.I., et al., *Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma*. J Drugs Dermatol, 2006. **5**(7): p. 642-5.
112. Savoia, P., et al., *Usefulness of Photodynamic Therapy as a Possible Therapeutic Alternative in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*. Int J Mol Sci, 2015. **16**(10): p. 23300-17.
113. Rhodes, L.E., et al., *Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma*. Arch Dermatol, 2007. **143**(9): p. 1131-6.
114. Szeimies, R.M., et al., *A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(11): p. 1302-11.
115. Cosgarea, R., et al., *Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(8): p. 980-4.
116. Fantini, F., et al., *Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(8): p. 896-901.
117. Collier, N.J., et al., *Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol, 2018. **179**(6): p. 1277-1296.
118. Halpern, J.N., *Radiation therapy in skin cancer. A historical perspective and current applications*. Dermatol Surg, 1997. **23**(11): p. 1089-93.
119. Drucker, A.M., et al., *Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2018. **169**(7): p. 456-466.
120. Finizio, L., et al., *What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas?* Tumori, 2002. **88**(1): p. 48-52.

121. Caccialanza, M., R. Piccinno, and A. Grammatica, *Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients*. Eur J Dermatol, 2001. **11**(1): p. 25-8.
122. Mendenhall, W.M., et al., *Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck*. Laryngoscope, 2009. **119**(10): p. 1994-9.
123. Guinot, J.L., et al., *GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy*. Radiother Oncol, 2018. **126**(3): p. 377-385.
124. Hernandez-Machin, B., et al., *Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments*. Int J Dermatol, 2007. **46**(5): p. 453-9.
125. Wilder, R.B., J.M. Kittelson, and D.S. Shimm, *Basal cell carcinoma treated with radiation therapy*. Cancer, 1991. **68**(10): p. 2134-7.
126. Silverman, M.K., et al., *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy*. J Dermatol Surg Oncol, 1992. **18**(7): p. 549-54.
127. Zagrodnik, B., et al., *Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2*. Cancer, 2003. **98**(12): p. 2708-14.
128. Mendenhall, W.M., et al., *Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion*. Oral Oncol, 2012. **48**(10): p. 918-922.
129. Kwa, R.E., K. Campana, and R.L. Moy, *Biology of cutaneous squamous cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(1): p. 1-26.
130. Marks, R., *Squamous cell carcinoma*. Lancet, 1996. **347**(9003): p. 735-8.
131. Que, S.K.T., F.O. Zwald, and C.D. Schmults, *Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging*. J Am Acad Dermatol, 2018. **78**(2): p. 237-247.
132. Kornek, T. and M. Augustin, *Skin cancer prevention*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(4): p. 283-96; quiz 297-8.
133. Weinstock, M.A., *The Epidemic of Squamous Cell Carcinoma*. JAMA, 1989. **262**(15): p. 2138-2140.
134. Holme, S.A., K. Malinowszky, and D.L. Roberts, *Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98*. Br J Dermatol, 2000. **143**(6): p. 1224-9.

135. Brantsch, K.D., et al., *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(8): p. 713-20.
136. Miller, D.L. and M.A. Weinstock, *Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence*. *J Am Acad Dermatol*, 1994. **30**(5 Pt 1): p. 774-8.
137. Rowe, D.E., R.J. Carroll, and C.L. Day, Jr., *Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection*. *J Am Acad Dermatol*, 1992. **26**(6): p. 976-90.
138. Drake, L.A., et al., *Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. Committee on Guidelines of Care. Task Force on Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. *J Am Acad Dermatol*, 1993. **28**(4): p. 628-31.
139. Alam, M. and D. Ratner, *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(13): p. 975-83.
140. Siegel, J.A., K. Korgavkar, and M.A. Weinstock, *Current perspective on actinic keratosis: a review*. *Br J Dermatol*, 2017. **177**(2): p. 350-358.
141. Mohandas, P., M. Lowden, and S. Varma, *Bowen's disease*. *BMJ*, 2020. **368**: p. m813.
142. Glogau, R.G., *The risk of progression to invasive disease*. *J Am Acad Dermatol*, 2000. **42**(1 Pt 2): p. 23-4.
143. Preston, D.S. and R.S. Stern, *Nonmelanoma cancers of the skin*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(23): p. 1649-62.
144. Armstrong, B.K. and A. Kricger, *The epidemiology of UV induced skin cancer*. *J Photochem Photobiol B*, 2001. **63**(1-3): p. 8-18.
145. Schmitt, J., et al., *Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Dermatol*, 2011. **164**(2): p. 291-307.
146. Lohmann, C.M. and A.R. Solomon, *Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma*. *Adv Anat Pathol*, 2001. **8**(1): p. 27-36.
147. Wikonkal, N.M. and D.E. Brash, *Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis*. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 1999. **4**(1): p. 6-10.

148. Ziegler, A., et al., *Tumor suppressor gene mutations and photocarcinogenesis*. Photochem Photobiol, 1996. **63**(4): p. 432-5.
149. Grossman, D. and D.J. Leffell, *The molecular basis of nonmelanoma skin cancer: new understanding*. Arch Dermatol, 1997. **133**(10): p. 1263-70.
150. Leong, G.K., et al., *Nonmelanoma skin cancer in Japanese residents of Kauai, Hawaii*. J Am Acad Dermatol, 1987. **17**(2 Pt 1): p. 233-8.
151. Halder, R.M. and K.M. Bang, *Skin cancer in blacks in the United States*. Dermatol Clin, 1988. **6**(3): p. 397-405.
152. Pennello, G., S. Devesa, and M. Gail, *Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(3): p. 291-7.
153. Gloster, H.M., Jr. and K. Neal, *Skin cancer in skin of color*. J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(5): p. 741-60; quiz 761-4.
154. Frankel, D.H., B.H. Hanusa, and J.A. Zitelli, *New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(5 Pt 1): p. 720-6.
155. Shore, R.E., *Radiation-induced skin cancer in humans*. Med Pediatr Oncol, 2001. **36**(5): p. 549-54.
156. Karagas, M.R., et al., *Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure*. Epidemiology, 2007. **18**(6): p. 776-84.
157. Karagas, M.R., et al., *Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(6): p. 389-95.
158. Dantal, J., et al., *Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens*. Lancet, 1998. **351**(9103): p. 623-8.
159. Jensen, P., et al., *Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(2 Pt 1): p. 177-86.
160. Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy, *Skin cancers after organ transplantation*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1681-91.

161. Moloney, F.J., et al., *A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients*. Br J Dermatol, 2006. **154**(3): p. 498-504.
162. Kraemer, K.H., M.M. Lee, and J. Scotto, *Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases*. Arch Dermatol, 1987. **123**(2): p. 241-50.
163. Lansbury, L., et al., *Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. **2010**(4): p. CD007869.
164. Eedy, D.J., *Non-melanoma skin cancer and the 'new National Health Service': implications for U.K. dermatology?* Br J Dermatol, 2000. **142**(3): p. 397-9.
165. Motley, R., P. Kersey, and C. Lawrence, *Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2002. **146**(1): p. 18-25.
166. Friedman, H.I., P.H. Cooper, and H.J. Wanebo, *Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities*. Cancer, 1985. **56**(5): p. 1099-105.
167. Lawrence, N. and W.I. Cotel, *Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion*. J Am Acad Dermatol, 1994. **31**(1): p. 30-3.
168. Mendenhall, W.M., et al., *Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion*. Head Neck, 2002. **24**(1): p. 78-83.
169. Petter, G. and U.F. Haustein, *Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma*. Dermatol Surg, 2000. **26**(6): p. 521-30.
170. Farmer, E.R. and E.B. Helwig, *Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases*. Cancer, 1980. **46**(4): p. 748-57.
171. Robinson, J.K. and M. Dahiya, *Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death*. Arch Dermatol, 2003. **139**(5): p. 643-8.
172. Kane, C.L., et al., *Histopathology of cutaneous squamous cell carcinoma and its variants*. Semin Cutan Med Surg, 2004. **23**(1): p. 54-61.
173. Fania, L., et al., *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches*. Biomedicines, 2021. **9**(2).
174. Buschke, A. and L. Loewenstein, *Über Carcinomähnliche Condylomata Acuminata des Penis*. Klinische Wochenschrift, 1925. **4**: p. 1726-1728.

175. Ackerman, L.V., *Verrucous carcinoma of the oral cavity*. Surgery, 1948. **23**(4): p. 670-8.
176. Aird, I., et al., *Epithelioma cuniculatum: a variety of squamous carcinoma peculiar to the foot*. Br J Surg, 1954. **42**(173): p. 245-50.
177. Toyama, K., K. Hashimoto-Kumasaka, and H. Tagami, *Acantholytic squamous cell carcinoma involving the dorsum of the foot of elderly Japanese: clinical and light microscopic observations in five patients*. Br J Dermatol, 1995. **133**(1): p. 141-2.
178. Arits, A.H., et al., *Differentiation between basal cell carcinoma and trichoepithelioma by immunohistochemical staining of the androgen receptor: an overview*. Eur J Dermatol, 2011. **21**(6): p. 870-3.
179. Apalla, Z., et al., *Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches*. Dermatol Ther (Heidelb), 2017. **7**(Suppl 1): p. 5-19.
180. Bernstein, S.C., et al., *The many faces of squamous cell carcinoma*. Dermatol Surg, 1996. **22**(3): p. 243-54.
181. Johnson, W.C. and E.B. Helwig, *Adenoid squamous cell carcinoma (adenocanthoma). A clinicopathologic study of 155 patients*. Cancer, 1966. **19**(11): p. 1639-50.
182. Nappi, O., G. Pettinato, and M.R. Wick, *Adenoid (acantholytic) squamous cell carcinoma of the skin*. J Cutan Pathol, 1989. **16**(3): p. 114-21.
183. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut*. Langversion 1.1 2020 abgerufen am 07.08.2023]; AWMF Registernummer: 032/022OL:[Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>].
184. Stratigos, A.J., et al., *European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment*. Eur J Cancer, 2020. **128**: p. 83-102.
185. Lazarus, H.M., et al., *Metastatic squamous cell carcinoma of the skin*. J Natl Med Assoc, 1980. **72**(12): p. 1196-9.
186. Johnson, T.M., et al., *Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa)*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(3 Pt 2): p. 467-84.

187. Clark, R.R., D.S. Soutar, and K.D. Hunter, *A retrospective analysis of histological prognostic factors for the development of lymph node metastases from auricular squamous cell carcinoma*. *Histopathology*, 2010. **57**(1): p. 138-46.
188. Cannon, R.B., et al., *Elective Neck Dissection for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Skull Base Invasion*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017. **156**(4): p. 671-676.
189. Brougham, N.D., et al., *The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors*. *J Surg Oncol*, 2012. **106**(7): p. 811-5.
190. Brodland, D.G. and J.A. Zitelli, *Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma*. *J Am Acad Dermatol*, 1992. **27**(2 Pt 1): p. 241-8.
191. Thomas, D.J., A.R. King, and B.G. Peat, *Excision margins for nonmelanotic skin cancer*. *Plast Reconstr Surg*, 2003. **112**(1): p. 57-63.
192. Bonerandi, J.J., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011. **25 Suppl 5**: p. 1-51.
193. Dirschka, T., L. Schmitz, and A. Bartha, *Clinical and histological resolution of invasive squamous cell carcinoma by topical imiquimod 3.75%: a case report*. *Eur J Dermatol*, 2016. **26**(4): p. 408-9.
194. Todorovic-Zivkovic, D., et al., *Successful treatment of two invasive squamous cell carcinomas with topical 5% imiquimod cream in elderly patients*. *Eur J Dermatol*, 2012. **22**(4): p. 579-80.
195. Kim, J.Y.S., et al., *Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma*. *J Am Acad Dermatol*, 2018. **78**(3): p. 560-578.
196. Rodriguez-Vigil, T., F. Vazquez-Lopez, and N. Perez-Oliva, *Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation*. *J Am Acad Dermatol*, 2007. **56**(1): p. 91-5.
197. Stranc, M.F., M. Fogel, and S. Dische, *Comparison of lip function: surgery vs radiotherapy*. *Br J Plast Surg*, 1987. **40**(6): p. 598-604.
198. Jennings, L. and C.D. Schmults, *Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010. **3**(4): p. 39-48.
199. Morton, C., et al., *European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy*. *Eur J Dermatol*, 2015. **25**(4): p. 296-311.

200. Wang, Y., et al., *Surgery combined with topical photodynamic therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the lip*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016. **14**: p. 170-2.
201. Eisemann, N., et al., *Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(1): p. 43-50.
202. Stang, A., et al., *Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient- vs. diagnosis-based incidence approach*. Int J Dermatol, 2007. **46**(6): p. 564-70.
203. Roewert-Huber, J., et al., *Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2007. **157 Suppl 2**(s2): p. 47-51.
204. Moser, U., et al., *Sex-specific differences in patients with nonmelanoma skin cancer of the pinna*. Head Neck, 2020. **42**(9): p. 2414-2420.
205. Yoon, M., et al., *Localized carcinoma of the external ear is an unrecognized aggressive disease with a high propensity for local regional recurrence*. Am J Surg, 1992. **164**(6): p. 574-7.
206. Sari, E., *Non-metastatic Non-melanoma Skin Cancers: Our 3 Years of Clinical Experiences*. World J Plast Surg, 2017. **6**(3): p. 305-312.
207. Welsch, M.J., et al., *Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion*. J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(1): p. 47-53.
208. Karagas, M.R., et al., *Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA*. New Hampshire Skin Cancer Study Group. Int J Cancer, 1999. **81**(4): p. 555-9.
209. Athas, W.F., W.C. Hunt, and C.R. Key, *Changes in nonmelanoma skin cancer incidence between 1977-1978 and 1998-1999 in Northcentral New Mexico*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(10): p. 1105-8.
210. Stratigos, A.J., et al., *European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention*. Eur J Cancer, 2020. **128**: p. 60-82.
211. Fania, L., et al., *Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches*. Biomedicines, 2020. **8**(11).
212. Glass, A.G. and R.N. Hoover, *The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer*. JAMA, 1989. **262**(15): p. 2097-100.

213. Fijalkowska, M., M. Koziej, and B. Antoszewski, *Detailed head localization and incidence of skin cancers*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 12391.
214. Caparrotti, F., et al., *Localized Non-melanoma Skin Cancer: Risk Factors of Post-surgical Relapse and Role of Postoperative Radiotherapy*. Curr Treat Options Oncol, 2020. **21**(12): p. 97.
215. Huang, C.C. and S.M. Boyce, *Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma*. Semin Cutan Med Surg, 2004. **23**(3): p. 167-73.
216. Schmults, C.D., et al., *Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2023. **21**(11): p. 1181-1203.
217. Chouhan, R., et al., *Surgical excision of non-melanoma skin cancer: no end in site?* Br J Oral Maxillofac Surg, 2021. **59**(10): p. 1264-1269.
218. Kumar, P., et al., *Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective multicentre audit*. Br J Plast Surg, 2002. **55**(8): p. 616-22.
219. Kumar, P., et al., *Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit*. Br J Plast Surg, 2000. **53**(7): p. 563-6.
220. Bogdanov-Berezovsky, A., et al., *Risk factors for incomplete excision of basal cell carcinomas*. Acta Derm Venereol, 2004. **84**(1): p. 44-7.
221. Husein-Elahmed, H., et al., *Assessment of incompletely excised basal cell carcinomas in six facial areas: influence of elastosis*. Dermatology, 2012. **224**(2): p. 177-83.
222. Farhi, D., et al., *Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases*. Dermatol Surg, 2007. **33**(10): p. 1207-14.
223. Bogdanov-Berezovsky, A., et al., *Risk factors for incomplete excision of squamous cell carcinomas*. J Dermatolog Treat, 2005. **16**(5-6): p. 341-4.
224. Lee, S.Y., et al., *The Relationship between the Size and the Invasion Depth of Tumors in Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. Arch Plast Surg, 2016. **43**(6): p. 538-543.
225. Badiu, A.C., et al., *Statistical Association between Clinical and Histopathological Parameters for Keratinocyte Carcinomas*. Curr Health Sci J, 2023. **49**(2): p. 237-243.

226. Stewart, T.J. and A. Saunders, *Risk factors for positive margins after wide local excision of cutaneous squamous cell carcinoma*. J Dermatolog Treat, 2018. **29**(7): p. 706-708.
227. Bhatti, A.Z., S. Asif, and M. Alwan, *Factors affecting incomplete excision of nonmelanoma skin cancers in New Zealand*. Ann Plast Surg, 2006. **57**(5): p. 513-6.
228. Riml, S., L. Larcher, and P. Kompatscher, *Complete excision of nonmelanotic skin cancer: a matter of surgical experience*. Ann Plast Surg, 2013. **70**(1): p. 66-9.
229. Seretis, K., et al., *Epidemiology of surgical treatment of nonmelanoma skin cancer of the head and neck in Greece*. Dermatol Surg, 2010. **36**(1): p. 15-22.
230. Kappelin, J., et al., *Surgical treatment of basal cell carcinoma: a case series on factors influencing the risk of an incomplete primary excision*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(11): p. 2518-2525.
231. Stratigos, A.J., et al., *European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment*. Eur J Cancer, 2020. **128**: p. 83-102.
232. Lee, K.S., et al., *A Comparison of the Local Flap and Skin Graft by Location of Face in Reconstruction after Resection of Facial Skin Cancer*. Arch Craniofac Surg, 2017. **18**(4): p. 255-260.
233. Pyne, J.H., et al., *Basal cell carcinoma: variation in invasion depth by subtype, sex, and anatomic site in 4,565 cases*. Dermatol Pract Concept, 2018. **8**(4): p. 314-319.
234. Kleemann, J., et al., *Impact of the Covid-19 pandemic on melanoma and non-melanoma skin cancer inpatient treatment in Germany - a nationwide analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022. **36**(10): p. 1766-1773.

## 6 Anhang

### Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung aller Tumorfälle ( <i>BCC</i> und <i>SCC</i> ) (absolute Häufigkeiten, Alter in Jahren) .....	32
Abb. 2: Altersverteilung der <i>BCCs</i> (absolute Häufigkeiten, Alter in Jahren) .....	33
Abb. 3: Geschlechtsverteilung der <i>BCCs</i> (m: männlich, w: weiblich) (in Prozent und in absoluten Zahlen).....	34
Abb. 4: Verteilung der <i>BCCs</i> auf die verschiedenen Lokalisationen (in Prozent) .....	36
Abb. 5: Tumordurchmesser der <i>BCCs</i> gruppiert (in Prozent und in absoluten Zahlen). 37	
Abb. 6: Vorliegen einer tiefen Invasion / Tumordicke von $\geq 6$ mm bei <i>BCCs</i> (in Prozent und in absoluten Zahlen).....	38
Abb. 7: Altersverteilung der <i>SCCs</i> (absolute Häufigkeiten, Alter in Jahren).....	41
Abb. 8: Geschlechtsverteilung der <i>SCCs</i> (m: männlich, w: weiblich) (in Prozent und in absoluten Zahlen).....	42
Abb. 9: Verteilung der <i>SCCs</i> auf die verschiedenen Lokalisationen (in Prozent).....	43
Abb. 10: Tumordurchmesser der <i>SCCs</i> gruppiert (in Prozent und in absoluten Zahlen)45	
Abb. 11: Vorliegen einer tiefen Invasion / Tumordicke von $\geq 6$ mm bei <i>SCCs</i> (in Prozent und in absoluten Zahlen) .....	45
Abb. 12: M-Zone im Gesichtsbereich (mittleres Risiko): Wangen, Stirn, (behaarte) Kopfhaut, Hals, Kinn.....	63
Abb. 13: H-Zone im Gesichtsbereich (hohes Risiko): Augenlider, periorbital, Schläfe, Ohren, präaurikulär, Nase, Lippen, Unterkiefer .....	63

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung von Tumorfällen auf Patienten .....	31
Tabelle 2: Verteilung der <i>BCCs</i> auf die Altersgruppen (absolute Fallzahlen, entsprechende relative Häufigkeiten in Prozent) .....	34
Tabelle 3: Verteilung der <i>SCCs</i> auf die Altersgruppen (absolute Fallzahlen, entsprechende relative Häufigkeiten in Prozent) .....	41
Tabelle 4: Übersicht der Risikofaktoren für das <i>BCC</i> und das <i>SCC</i> .....	62

## **Danksagung**

Allen genannten und nicht genannten Personen, die auf irgendeine Weise zu diesem Erfolg beigetragen haben, gebührt mein tiefster Dank.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. Daniel Rothamel, der mir nicht nur mit seiner fachlichen Expertise im Rahmen dieses Promotionsvorhabens zur Seite stand, sondern mich auch als Chefarzt und Mentor beruflich und menschlich weitergebildet hat. Seine Geduld und sein Engagement haben das Gelingen dieser Arbeit sowie meinen beruflichen Werdegang überhaupt erst möglich gemacht.

Ebenso herzlich danke ich meiner Co-Betreuerin, Frau Prof. Dr. Dr. Rita Depprich, die durch ihre konstruktive Kritik und Anmerkungen maßgeblich zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen hat.

Nicht weniger wichtig war die Unterstützung meiner lieben Freundin, die mir stets die Kraft gegeben hat, auch die schwierigsten Phasen zu meistern. Ich danke dir von ganzem Herzen für alles und hoffe, dass ich dir auch in deinem Promotionsvorhaben und allen anderen Belangen eine so gute Unterstützung sein kann, wie du es für mich warst.

Mein allergrößter Dank gilt meiner Mutter, deren unendliche Liebe und Ermutigung die Basis meines Lebens und dieser wissenschaftlichen Arbeit sind.

Mama, deine Unterstützung und deine selbst- und endlose Liebe sind der Grund dafür, dass ich meinen Lebensweg so begehen konnte, wie ich es getan habe.

Ohne dich wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin, und dafür möchte ich dir von ganzem Herzen danken und dir diese Arbeit widmen.