

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische  
Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



(Direktor: Univ. – Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Schubert)

**Die non-in-sano-Resektion und Rezidivgefahr bei Basalzellkarzinomen im  
Gesichtsbereich. Prognostischer Aussagewert und klinische Konsequenz**

**Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Zahnmedizin  
(Dr. med. dent.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von : Conrad Eichentopf  
geboren am 05.01.1980 in Merseburg/Sachsen-Anhalt

Betreuer: Priv.- Doz. Dr. Dr. Peter Maurer

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. J. Schubert
2. Prof. Dr. Dr. S. Reinert (Tübingen)

12.04.2007

05.12.2007

**urn:nbn:de:gbv:3-000012943**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012943>]

## Referat und bibliographische Beschreibung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Faktoren zu evaluieren, die bei der Behandlung von Basalzellkarzinomen Einfluss auf die Rezidiventwicklung und das Rezidivmanagement haben.

Dazu wurden 1412 primäre Basalzellkarzinomerkrankungen untersucht, die an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle von 1993 - 2003 therapiert wurden. Bei der retrospektiven Auswertung stellte sich die non-in-sano-Resektion als der aussagekräftigste Faktor für die Rezidivgefahr heraus. Weitere entscheidende Faktoren für die Rezidivhäufigkeit sind multiple Schnittrandinfiltrationen durch den Tumor, Tumordurchmesser größer als drei Zentimeter, multifokale, morpheaartige oder metatypische Tumorhistologien und die Infiltration des Tumors in Nachbarstrukturen.

Unvollständig entfernte Basalzellkarzinome zeigen ein deutlich höheres Rezidivrisiko als vollständig entfernte Tumore. Einflussgrößen, von denen die vollständige Entfernung eines Basalzellkarzinoms abhängig ist, sind die Tumorgröße, die Tumorhistologie, die Art der Defektdeckung und die Therapie von Mehrfacherkrankungen.

Die Heilungsrate von 95,6 % im gesamten Patientenkollektiv beweist die hohe Effektivität der Therapie dieser Tumorart. Eine weitere Verbesserung der Heilungschancen erscheint unter Beachtung der gefunden Faktoren möglich. Das Hauptaugenmerk muss dabei auf der vollständigen Tumorentfernung liegen. Das Vorgehen nach inkompletter Tumorentfernung sollte vom Alter des Patienten und seinem medizinischem Grundzustand abhängig gemacht werden.

Eichentopf, Conrad: Die non-in-sano-Resektion und Rezidivgefahr bei Basalzellkarzinomen im Gesichtsbereich. Prognostischer Aussagewert und klinische Konsequenz.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 73 Seiten, 2007

**Inhaltsverzeichnis** **Seite**

---

<b>1</b>	<b>Einleitung und Aufgabenstellung.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Allgemeines zum Basalzellkarzinom im Gesichtsbereich, zur non-in-sano-Resektion und Rezidivhäufigkeit.....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methode.....</b>	<b>14</b>
3.1	Krankengut und Erfassungsbogen.....	14
3.2	Definitionen.....	15
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>16</b>
4.1	allgemeine Ergebnisse.....	16
4.1.1	Alters – und Geschlechterverteilung.....	16
4.1.2	Lokalisation.....	17
4.1.3	Tumorgröße.....	19
4.1.4	Histologischer Subtyp.....	20
4.1.5	Die non-in-sano-Resektion.....	21
4.1.6	Defektdeckung.....	22
4.1.7	Mehrfacherkrankung.....	22
4.2	Zusammenhangsanalyse.....	24
4.2.1	Geschlecht, Alter, non-in-sano-Resektion und Rezidiv .....	24
4.2.2	Lokalisation, non-in-sano-Resektion und Auftreten von Rezidiven.....	25
4.2.3	Tumorgröße, non-in-sano-Resektion und Rezidiv.....	26
4.2.4	Histologischer Tumortyp, non-in-sano-Resektion und Rezidiv .....	29
4.2.5	Infiltration in andere Gewebe, non-in-sano-Resektion und Rezidiv.....	30
4.2.6	Defektdeckung und non-in-sano-Resektion.....	31
4.2.7	Mehrfacherkrankung und non-in-sano-Resektion .....	33

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
4.3	Non-in-sano-Resektion und Rezidiv..... 34
4.3.1	Rezidiventwicklung nach non-in-sano-Resektion..... 34
4.3.2	Non-in-sano-Resektion, Anzahl der tumorinfiltrierten Absetzungsränder und Rezidiventwicklung..... 37
4.3.3	Non-in-sano-Resektion, Lokalisation der tumorinfiltrierten Schnittränder und Rezidiventwicklung..... 37
4.3.4	Tumorzellennachweis im Nachresektat..... 38
4.3.5	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier..... 39
<b>5</b>	<b>Diskussion..... 41</b>
5.1	Betrachtungen zur Alters- und Geschlechterverteilung und der non-in-sano-Resektion..... 41
5.2	Betrachtungen zur Lokalisation und non-in-sano-Resektion ..... 43
5.3	Tumorgröße, non-in-sano-Resektion und Rezidiv..... 46
5.4	Histologische Subtypen, non-in-sano-Resektion und Rezidiventwicklung..... 47
5.5	Defektdeckung, non-in-sano-Resektion und Rezidiventwicklung..... 49
5.6	Mehrfacherkrankung und non-in-sano-Resektion..... 51
5.7	Betrachtungen zur non-in-sano-Resektion und dem Rezidiv..... 52
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung..... 59</b>
<b>7</b>	<b>Literatur..... 61</b>
<b>8</b>	<b>Thesen..... 69</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf..... 71</b>
<b>10</b>	<b>Eigenständigkeitserklärung..... 72</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung..... 73</b>

## 1. Einleitung und Aufgabenstellung

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Hauttumor unter Menschen mit weißer Hautfarbe. Seine bevorzugte Lokalisation ist mit bis zu 92% der Kopf-Hals Bereich (KOPLIN und ZAREM 1980, HÄRLE 1993, BISSON 2002). Damit befindet es sich meist in einer für den Patienten ästhetisch anspruchsvollen, exponierten Körperregion. Die unterschiedliche subklinische Ausbreitung der verschiedenen Tumorarten im Gewebe macht die Vielfältigkeit des Basalzellkarzinoms deutlich und ist für den plastisch-rekonstruktiv arbeitenden Chirurgen von immenser Bedeutung. Der „Goldstandard“ in der Behandlung eines solchen Tumors ist und bleibt die chirurgische Entfernung (AVRIL et al. 1997).

Der Variantenreichtum des Basalzellkarzinoms fordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit bei der Therapie und Rekonstruktion. Einerseits muss die nötige Radikalität für die vollständige Entfernung des Tumors gewahrt werden, ohne dabei andererseits die möglichst optimale plastische Rekonstruktion aus den Augen zu verlieren (GRÜN et al. 1999).

Die mit bis zu 10% pro Jahr stetig steigende Inzidenz des Basalzellkarzinoms bindet zukünftig mehr medizinische Kapazitäten. Damit wird sie zu einer immer größer werdenden Herausforderung für das Gesundheitssystem (LEAR 1997, SCHUBERT 2000).

Aufgabe der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit ist es, aus dem Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die Besonderheiten bei non-in-sano-Resektion von Basalzellkarzinomen im Gesichtsbereich zu erfassen und auszuwerten. Dabei wird besonderer Wert auf die Korrelation zwischen der non-in-sano-Resektion und der Rezidivhäufigkeit im Vergleich zur Resektion ohne Tumordinfiltration der Absetzungsränder und deren Rezidivverhalten gelegt. Ferner sollen Parameter bestimmt werden, die auf ein besonders hohes Risiko für non-in-sano-Resektionen hinweisen. Ziel der Arbeit soll es sein, mit dem Wissen um diese Risikofaktoren, eine weitere Verbesserung der Heilungsraten zu erreichen.

## **2. Allgemeines zum Basalzellkarzinom im Gesichtsbereich, zur non-in-sano-Resektion und Rezidivhäufigkeit**

Das Basalzellkarzinom ist eine Neoplasie, die von primordialen, pluripotenten Epithelzellen der Haut ausgeht. Die „Basaliom-Mutterzelle“ entstammt den Basalzellarten der Epidermis, der Talgdrüsen sowie der Haarfollikel (BRAUN und FALCO 1975). Daraus ergeben sich verschiedenste Differenzierungsmöglichkeiten, von denen die häufigste in Richtung des Haarfollikel­epithels geht. Die typische Tumorzelle ist eine sich palisadenartig am Rand des Tumors ausrichtende monomorphe Epithelzelle. Ebenso kennzeichnend ist das peritumorale, bindegewebige Stroma (MAHRLE 1993). Von diesem umgebenden Bindegewebe geht die Induktion zur Basaliomentstehung aus (HOLUBAR 1981).

Das Basalzellkarzinom wurde erstmals vom irischen Chirurgen Arthur Jakob (1827) beschrieben, der es als klinisches Ulcus im Gesicht dreier seiner Patienten beobachtete. Seine Benennung erfolgte durch Krompecher (1903), der den Begriff „Basalzellkrebs“ prägte. Dieser auch von der WHO benutzte Begriff stellt die Malignität des Tumors deutlich in den Vordergrund. Im deutschsprachigen Raum konnte sich jedoch die Bezeichnung „Basaliom“ durchsetzen und ist bis heute gebräuchlich. Einige jüngere Stellungnahmen zu diesem Thema bevorzugen allerdings den Begriff „Basalzellkarzinom“ (BREUNINGER 1998, SCHUBERT 2000). Die Begriffsvielfalt macht die onkologische Sonderstellung dieses Tumors deutlich. Wegen seines lokal invasiven und destruierenden Wachstums, jedoch extrem seltener Metastasierung nimmt er eine Mittelstellung zwischen malignen und benignen Tumoren ein (WEIGL 1987).

Im Unterschied zum Plattenepithelkarzinom und anderen Hauttumorarten ist für das Basalzellkarzinom eine lange Anamnese von Monaten bis mehreren Jahren typisch. Es infiltriert meist erst nach langem klinischem Verlauf in Nachbarstrukturen, wie zum Beispiel Muskulatur oder Knochen. Ist es jedoch einmal zu einer solchen Infiltration gekommen, so geht sie mit einer deutlichen Verschlechterung der Heilungschancen einher. In diesem Zusammenhang beschrieb Schubert (1997) eine 90%ige Rezidiv­erwartung innerhalb der folgenden 10 Jahre bei Einbruch des Basalzellkarzinoms in den Knochen.

Über die Fähigkeit von Basalzellkarzinomen zu metastasieren gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Ansichten. Autoren wie Holubar (1975) und Tritsch (1977) sprechen ihnen jedwede Metastasierungspotenz ab. Allersdings wird das Vorkommen solcher Metastasen mehrfach beschrieben (SNOW 1994, BERLIN 2002). Ihr Auftreten ist aber mit einer Inzidenz von 0,0028% - 0,55% in der Literatur extrem gering (COTRAN 1961). Wenn überhaupt, treten Metastasen bevorzugt bei Männern auf (FARMER 1980).

### **Epidemiologie und Pathogenese**

Das Basalzellkarzinom stellt mit 80 % den größten Anteil an den „non-melanoma skin cancer (NMSC)“ dar (MILLER 1994). Die Neuerkrankungsrate in Deutschland beträgt derzeit etwa 100 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr (BREUNINGER 1998). Länder wie die Vereinigten Staaten von Amerika und vor allem Australien weisen erheblich höhere Inzidenzen und Inzidenzsteigerungen aus. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies am Beispiel der USA etwa 800.000 neue Basalzellkarzinomfälle pro Jahr (MILLER 1994, DIEPGEN 2002). In Australien zeigen sich jährlich Neuerkrankungsraten von 1000 und mehr pro 100.000 Personen (GALLAGHER 1995, ENGLISH 1997). Dort stieg die Neuerkrankungsrate zwischen den Jahren 1985 und 1995 um 19%. Das bedeutet, dass pro Jahr cirka 2% der Australier an einem Basalzellkarzinom erkranken (STAPLES et al. 1998).

Das Basalzellkarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen. Sie tritt gehäuft im sechsten und siebten Lebensjahrzehnt auf (WEIGL 1987, LINNBACH 2001). Menschen mit keltischem Hauttyp, Sommersprossen und blonden Haaren sind bevorzugt betroffen. Die aktinische Hautschädigung wird dabei als hauptsächlich auslösendes Element für die Tumorentstehung angesehen (FOO 1990, RAMACHANDRAN 2002). Die mit der chronischen UV-Bestrahlung zusammenhängende Immunsuppression scheint ein wichtiger, wenn auch nicht allein auslösender Faktor zu sein (RÜNGER 1993). Dabei gilt es als sicher, dass vor allem die UV-B Strahlung mit Wellenlängen von 280 - 320 nm die Entstehung induziert (HÄRLE 1993). Andererseits gibt es Studien, die keinen Zusammenhang zwischen kumulativer UV-Dosis und der Entstehung von Basalzellkarzinomen sehen (GALLAGHER 1995). Auch der regelmäßige

Genuss von Alkohol scheint mit dem Auftreten von Basaliomen assoziiert zu sein. Dabei kommt es jedoch auf die Art des Genussmittels an (FUNG et al. 2002). Zusätzlich sind auch genetische Erkrankungen für eine Prädisposition bekannt. Patienten mit Basalzellnaevus-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom), Basex-Dupré-Syndrom, Dugois-Colomb-Berthon-Syndrom, Rambo-Syndrom, linearem unilateralem Basalzellkarzinom, Xeroderma pigmentosum und dem okulokutanen Albinismus weisen ein erheblich höheres Risiko auf an Basalzellkarzinomen zu erkranken (STADLER und HARTWIG 2003). Die Ursache dafür scheint in einer geringeren Strahlentoleranz der Haut zu liegen, die sich an der Tatsache festmacht, dass UV-Licht induzierte DNA-Strangbrüche weniger gut repariert werden (RÜNGER 1993). Eine Mutation des p53-Tumorsuppressorgens findet sich dabei in über 50% aller nicht melanomartigen Hauttumoren (PONTEN 1997). Dieses verminderte Leistungsvermögen des Immunsystems ist auch der Grund für die erhöhte Neuerkrankungsrate bei immunsupprimierten Patienten, bei denen vermehrt aggressivere Tumorunterarten gefunden wurden (ORAM et al. 1995). Andere Faktoren wie Traumata, radioaktive Strahlung und Arsenexposition scheinen bei der Entstehung von Basalzellkarzinomen ebenso eine Rolle zu spielen (CASSON 1980, FOO 1990).

## **Klinische Formen**

Das klinische Erscheinungsbild des Basalzellkarzinoms variiert sehr stark und kann nahezu jede Veränderung der Gesichtshaut imitieren (CASSON 1980). In der Literatur finden sich verschiedenste morphologische Einteilungen wie beispielsweise die von Ehlers (1965) und Holubar (1975). Sie unterscheiden die Gruppen der knotigen, häufiger ulzerierenden Basaliome von planen, seltener ulzerierenden Basaliome und den Sonderformen. Goldberg (1996), Schubert (2000) und die Deutsche Krebsgesellschaft (2005) unterteilen die Basalzellkarzinome ebenfalls in nur wenige klinische Formen. Die hier vorgenommene Einteilung richtet sich nach der von Schubert (2000) zitierten Klassifikation.

## Papulo – noduläre Basaliome

Das klassische Basalzellkarzinom ist ein erhabener palpabler Tumor von leicht rötlicher Farbe mit einem perlenschnurartigen Randsaum und nahe anliegenden Teleangiectasien (GOLDBERG 1996, Abb.1). Durch die Größenzunahme kann der Tumor zentral ulzerieren und spontan bluten, was in der Folge zu hämorrhagischen Verkrustungen führt. Im Gewebe zeigt der Tumor ein solides, scharf begrenztes Wachstumsmuster (HÄRLE 1993). Besondere histologische Wachstumsformen, wie adenoid, zystische, adenoid-zystische und adamantoide sind ebenso wie pigmentierte Basaliome hier einzuordnen. Diese papulo-nodulären Formen bilden mit ca. 70% die größte Gruppe unter den Basalzellkarzinomen (BIESTERFELD 1994).



**Abbildung 1: solides ulzeriertes Basalzellkarzinom des linken Nasenflügels**

## Superfizielle, multizentrische Basalzellkarzinome

Diese Unterform zeichnet sich durch topographisch ausgedehntes Wachstum aus. Die Bezeichnungen „multizentrisch“ und „multifokal“ lassen vermuten, dass es sich um mehrere einzelne Tumorverbände handelt, die sich nebeneinander entwickeln (Abb. 2). Lang et al. (1987) konnten jedoch nach dreidimensionaler Rekonstruktion beweisen, dass die Tumorzellenverbände untereinander Anschluss halten.



**Abbildung 2: superfizielles, multifokales Basalzellkarzinom am Kinn links**

Sklerodermiformes (morpheaartiges) Basalzellkarzinom

Das sich als narbige, im Hautniveau liegende Neubildung präsentierende sklerodermiforme Basalzellkarzinom zeigt eine helle, weißgelbliche Färbung, die auf einer intensiven Fibrosierung des Tumorstromas beruht (Abb.3).



**Abbildung 3: sklerodermiformes Basalzellkarzinom der linken Wange**

Der Rand des Tumors ist durch seine unscharfe Begrenzung nur äußerst schwer auszumachen. Zapfenartig in die Umgebung wachsende Tumorzellverbände können eine vollständige Entfernung problematisch machen.

#### Ulcus rodens und ulcus terebrans

Diese Formen zeichnen sich durch eine ausgedehnte, frühzeitige Ulzeration im Tumorbereich aus, was die Differenzialdiagnostik erschwert. Während diese Ulzeration und die Gewebsdestruktion beim Ulcus rodens flächig verläuft, zeigt das Ulcus terebrans einen raschen Verlauf mit schneller Tiefeninfiltration und Zerstörung von Knorpel und Knochen (WEIGL 1987, Abb. 4).



**Abbildung 4: Ulcus rodens der Nase**

## Prinzipielles zur Therapie

Den Erfolg einer Therapie des Basalzellkarzinoms machten Hochmann und Lang (1999) von 4 Faktoren abhängig:

1. von der totalen Entfernung oder Zerstörung des Tumors,
2. dem minimalen Verlust von gesundem Gewebe,
3. dem Erhalt der Funktion,
4. der optimalen Ästhetik,

wobei die Ziele zwei, drei und vier ohne Erreichen des ersten Zieles bedeutungslos sind. Hinsichtlich der Therapie des Basalzellkarzinoms wurden verschiedene Möglichkeiten beschrieben, auf die im Folgenden kurz eingegangen wird:

### Chirurgie

Es sind verschiedene Verfahren bekannt, die sich in der Art der chirurgischen Entfernung und ihrer anschließenden histologischen Aufarbeitung unterscheiden. Die Möglichkeit der histologischen Aufarbeitung des Resektates ist hierbei der entscheidende Vorteil im Vergleich zu anderen, „blinden“ Verfahren (ERNST 1993). Sie ist ausschlaggebend für eine korrekte Aussage über den Resektionserfolg und die Prognose der Behandlung.

### Chirurgische Resektion mit Sicherheitsabstand

Die Behandlungsmethode der Wahl ist die chirurgische Entfernung (KOPLIN 1980). Sie ist eine sehr effiziente Behandlungsmethode für primäre Basalzellkarzinome (DUBIN 1983). Das Ziel ist die komplette Entfernung des Tumors. Dabei wird variierend je nach Tumorart und -größe mit einem Sicherheitsabstand von 2 bis 10 mm operiert (HÄRLE 1993, SCHUBERT 2000). Mehrere Studien konnten zeigen, dass mehr als 95% aller Tumoren mit einem Sicherheitsabstand von 2 bis 3 mm erfolgreich entfernt werden können. Jedoch wurde auch klar, dass die verbleibenden 5% sehr große Differenzen in der Ausdehnung aufwiesen (EPSTEIN 1973, LALLOO 2000, BISSON 2002). Die aus ökonomischen Gründen lediglich stichprobenartige Überprüfung der Resektionsränder durch den Pathologen kann dabei keine absolute Resektionssicherheit bringen (RAPINI 1992).

Jedoch kann eine ähnlich hohe Heilungsrate wie bei der Mohs-Technik (s.u.) erreicht werden (GOLDBERG 1996). Der plastische Defektverschluss erfolgt ein- oder zweizeitig durch End-zu-End-Vereinigung, Nahlappenplastiken, Vollhauttransplantate oder in seltenen Fällen durch Fernlappen. Dabei sind nach Schubert (2000) die ästhetischen und funktionellen Ergebnisse bei Beachtung der Prinzipien der plastischen Defektchirurgie ausgezeichnet.

### Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie

Es ist bekannt, dass Basalzellkarzinome ein asymmetrisches Wachstumsmuster besitzen, welches sich in verschiedenen großen Tumorausläufern zeigt (BREUNINGER 1989, 1991). Federic Mohs, der 1941 ein Verfahren unter dem Titel „Chemosurgery, a microscopically controlled method of cancer excision“ publizierte, machte deshalb die dreidimensionale 100%ige Schnittrandkontrolle zum Ziel seiner Behandlungsmethode. Die ursprünglich benutzte Methode der chemischen in situ Fixation des Tumors wurde später durch die Frischgewebstechnik ersetzt. In situ verbleibende Tumorausläufer sollen durch Zerlegung des Exzisesates in mehrere Teile und deren weitere Aufteilung in mehrere Horizontalschnitte genau lokalisiert werden. In einer zweiten, dritten oder mehreren Operationen ist es dann unter minimalem Verlust von gesundem Gewebe möglich, verbleibende Tumoranteile zu entfernen (MOHS 1941).

Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie stellt nach Rowe (1980) den Standard in der Behandlung rezidivierender Basalzellkarzinome dar. Vorteilhaft ist der minimale Verlust gesunden Gewebes, der ein optimales ästhetisches Ergebnis möglich werden lässt. Das Verfahren ist durch seine zeitliche Verzögerung, einen hohen personellen Aufwand und seine dadurch relativ hohen Kosten jedoch sehr aufwändig (BREUNINGER 1984). Die wiederholten Exzisionen können für den Patienten auch eine hohe psychische Belastung darstellen (BISSON 2002). Da andere, weniger aufwändige Verfahren ebenso gute Heilungsraten zeigen, ist die Mohs-Technik für die tägliche Routine entbehrlich. Allenfalls kann sie bei nicht vollständig entfernten Basalzellkarzinomen, großen Primärtumoren, Rezidiven und solchen Neoplasien eingesetzt werden, die sich in anatomisch oder ästhetisch wichtigen Regionen befinden (SWANSON 1983, THISSEN 1999). Die Heilungsraten sind mit 95 bis 100% sehr hoch (LAWRENCE 1993, VUYK 2001).

Mit der histologischen Randkontrolle (HRK) stellte Breuninger 1984 eine weitere Methode vor, bei der lediglich eine vollständige Untersuchung der Exzisatränder erfolgt. Hier werden vom Präparat neben einem Querschnitt mehrere Randteile im Uhrzeigersinn entnommen. Im Vergleich zur totalen histologischen Aufarbeitung des Exzisesates bei der mikrographischen Chirurgie soll damit eine behandlungsorientierte Vereinfachung erreicht werden (BREUNINGER 1984).

### Kryochirurgie

Das Prinzip der Kryotherapie beruht auf dem gewebezerstörenden Einfluss eines Kältemittels. Dabei wird der Tumor zumeist mit flüssigem Stickstoff in Kontakt gebracht und die Tumormasse „vereist“. Dieses Verfahren kann bei kleinen primären superfiziellen und nodulären Basalzellkarzinomen angewendet werden. Eine weitere Indikation sind Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff kontraindiziert ist (THISSEN 2000). Sklerodermiforme und Rezidivtumoren zeigen schlechte Heilungsraten und sind ein Ausschlusskriterium (SEBASTIAN 1993, GOLDBERG 1996). Bei Tumoren im Gesichtsbereich sind die postoperativen ästhetischen Ergebnisse denen nach chirurgischer Behandlung unterlegen (THISSEN 2000). Da eine histologische Absicherung der Diagnose nicht möglich ist, gehört es, wie auch die Bestrahlung, zu den „blinden Verfahren“ (ERNST 1993). Es muss deshalb eine eindeutige klinische Diagnose vorausgehen. Rezidivraten variieren von 7,6 % bis 39%. Daher sollte vor einer zu großzügigen Indikationsstellung gewarnt werden, die ein starkes Ansteigen der Rezidivraten zur Folge hätte (SEBASTIAN 1993, HALL 1986).

### Laservaporisation

Auch bei der laserchirurgischen Entfernung bedarf es einer genauen Auswahl der zu entfernenden Läsionen. Superfizielle sind den nodulären Tumoren vorzuziehen (HORLOCK et al. 2000).

Besonders bei Patienten unter Antikoagulantientherapie sowie multiplen Basalzellkarzinomen, wie beispielsweise beim Basalzell-Nävus-Syndrom, kann sich diese alternative Behandlungsmethode durch das blutleere Arbeiten und die sehr präzise Gewebszerstörung vorteilhaft auswirken. Die ästhetischen Ergebnisse sind denen nach Kürettage überlegen, nur selten zeigen sich hypertrophe Narben und Hypopig-

mentationen. Heilungsraten von 97% und mehr sind möglich. Jedoch zeigen auch hohe Misserfolgsraten von bis zu 50%, dass die Vorgehensweise, die Tumorgroße und Wachstumstiefe sowie der histologische Typ und das verwendete Lasersystem großen Einfluss auf den Erfolg der Therapie haben (WHEELAND et al. 1987, CAMPOLMI 2002, IYER et al. 2004).

## Kürettage

Die Ausschälung des Basalzellkarzinoms unter Lokalanästhetika und die anschließende Electrodesiccation sind eine anerkannte Therapiemethode. Vor allem noduläre Tumoren mit einem Durchmesser unter 1,5 bis 2 cm sind dieser Therapie zugänglich (THISSEN et al. 1999). In den Händen eines erfahrenen Behandlers werden Heilungsraten von 95% erreicht (CASSON 1980). Da nur eine scharfe Kürette und ein Elektrodisekator nötig sind, erfreut sich diese Art der Behandlung großer Beliebtheit unter Dermatologen (GOLDBERG 1996). Die ästhetischen Ergebnisse sind durch die narbige Ausheilung meist nicht zufriedenstellend. Die Kürettage kann vor einer chirurgischen Entfernung eingesetzt werden, um die Tumorgrenzen besser sichtbar zu machen (CHILLER 2000).

## Immuntherapie und lokale Chemotherapie

Imiquimod gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die die Immunantwort des Körpers modifizieren können. Als 5%ige Paste lokal angewendet, findet es auch in der Therapie des Basalzellkarzinoms Anwendung. Das Wirkungsprinzip wurde von Dummer (2003) durch ein Vier-Schritt-Modell beschrieben. Imiquimod stimuliert die „plasmazytoid dendritic cells“ der Epidermis. Diese schütten immunstimulierende Zytokine wie zum Beispiel IFN- $\alpha$  aus, worauf Makrophagen und andere Zellen des Immunsystems aktiviert werden. Diese Zellen der Immunantwort lösen dann mit lokal toxisch wirkenden Molekülen die Apoptose der Tumorzellen aus (DUMMER 2003).

Bei der Anwendungsmethodik gibt es unterschiedliche Ansätze. Dabei scheint die tägliche Anwendung der Paste von größerem Vorteil zu sein. In einer Studie von Marks et al. (2001) wurden 88% der Tumoren entfernt, die sechs Wochen lang täglich mit Imiquimod behandelt wurden. Demgegenüber steht eine 70%ige Tumorclearance der dreimal wöchentlich behandelten Tumoren. Auch die Länge der Behand-

lung hat Einfluss. Shumack et al. (2002) konnten bei täglicher Behandlung eine 71%ige Tumorcarence nach sechs Wochen nachweisen. Nach 12 Wochen waren sogar 76% der Tumoren verschwunden.

Nach einer Literaturübersicht schließen Stockfleth et al. (2002), dass die Anwendung von 5%igen Imiquimodsalben ein sicheres und effektives Verfahren für die Behandlung von Basalzellkarzinomen darstellt. 5-Flourouracil wird beim Basalzellkarzinom ebenfalls lokal als Chemotherapeutikum eingesetzt. Das Zytostatikum 5-Flourouracil unterbricht die Synthese von DNA und RNA und somit das Zellwachstum (STOCKFLETH 2002). Nach Breuninger (1998) ist eine tägliche topische Anwendung für 4 bis 6 Wochen zu empfehlen. Nachteilig sind jedoch Entzündungen und erosive Veränderungen der Haut als Begleitreaktionen der Therapie, was Einfluss auf die Patientencompliance hat (BREUNINGER 1998, STOCKFLETH 2002).

## Strahlentherapie

Basalzellkarzinome sind grundsätzlich strahlensensibel (CASSON 1980). Mit der heutigen modernen fraktionierten Therapie sind eine sehr hohe örtliche Dosis und die Schonung des gesunden umgebenden Gewebes möglich. Nach Binns (1975) sollte die Anwendung von radioaktiver Strahlung bei primären Basalzellkarzinomen in jedem Fall verhindert werden. Dennoch kann diese Art der Behandlung genutzt werden, um Patienten zu behandeln, die der Belastung einer chirurgischen Intervention, sei es durch ein fortgeschrittenes Alter oder schlechten Allgemeinzustand, nicht gewachsen sind (STOCKFLETH 2002). Breuninger (1998) sieht eine Indikation ebenfalls bei primärer Inoperabilität, nach non-in-sano-Resektion und Rezidivbildung.

Die Strahlentherapie ist im Behandlungsstadium bis auf eine konsekutive Strahlendermatitis komplikationsfrei. Jedoch sollte die Indikation, vor allem bei jüngeren Patienten, aufgrund der kanzerogenen Wirkung der therapeutisch angewendeten Strahlung, die eine ungefähre Latenzzeit von 20 Jahren besitzt, sehr eng gestellt werden. Auch ästhetische Beeinträchtigungen wie Atrophie der Haut und Teleangieektasien können sich störend auswirken. Rezidivraten von 9,7% wurden beobachtet (DUBIN 1983). Mehrfach wird auf sehr aggressiv wachsende Rezidive von Basalzellkarzinomen hingewiesen, die primär bestrahlt wurden (RICHMOND 1987, SMITH 1991). Für manche Autoren stellt eine frühere Bestrahlung der Haut einen Risikofaktor für die Metastasierung eines Basalzellkarzinoms dar (SNOW et al. 1993).

## Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie wird die Interaktion zwischen sichtbarem Licht und einer photosensiblen Substanz therapeutisch genutzt. Lokal angewendete Substanzen wie 5-Aminolävulinsäure und Metatetrahydroxyphenylchlorin reichern sich besonders im Tumorgewebe an und lösen bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge die Apoptose des Gewebes aus. Der Therapieerfolg scheint aufgrund der schlechten Tiefenpenetration der Agentien nur bei superfiziellen Basalzellkarzinomen gegeben zu sein (KAUFMANN 1993). Nebenwirkungen wie länger anhaltende Photosensibilität der Haut, die Schmerzhaftigkeit während der Prozedur und die hohe Rezidivhäufigkeit von 25% beschränken den Einsatz dieser Technik auf Läsionen, bei denen invasive Therapiemethoden ein zu großes Risiko für den Patienten darstellen (SCHWEITZER 2001). Versuche, die die Interaktion von 5-Aminolävulinsäure mit sichtbarem Licht zur präoperativen Demarkierung der Tumorgrenzen nutzen wollten, schlugen aufgrund der mangelnden Spezifität der Substanz zum Tumorgewebe fehl. Daher muss auch die Therapie generell in Frage gestellt werden (STEINAT 2004).

## Das Rezidiv

Das Rezidiv eines Basalzellkarzinoms ist durch das Wiederauftreten eines Tumors an der Stelle eines zuvor behandelten Basalzellkarzinoms definiert (MARGHOOB et al. 1993). Das rezidivierende Basalzellkarzinom stellt sich dabei vor allem im Kopf-Hals-Bereich dar. 97% aller Rezidive sind hier lokalisiert. Das Problem des Wiederauftretens beginnt bereits bei der ersten therapeutischen Intervention eines primären Tumors. Die Antwort auf die Frage nach der kompletten Entfernung der Neoplasie ist bei der histologischen Untersuchung absolut wegweisend für die Rezidivhäufigkeit und damit für die weitere Therapie (KOPLIN und ZAREM 1980, GRÜN et al. 1999). Für Marchac (1988) ist der Randbefall des Exzisesates sogar einziges aussagekräftiges Kriterium für eine Rezidivgefahr des Basalzellkarzinome. In der vorliegenden Untersuchung sollen weitere Kriterien gefunden werden, die die Einschätzung der Rezidivgefahr für den Kliniker erleichtern.

### **3. Material und Methode**

#### **3.1. Krankengut und Erfassungsbogen**

In die vorliegende Studie aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle flossen die Daten von 1044 Patienten mit 1469 Basalzellkarzinomen ein, die vom 01.01.1993 bis zum 31.12.2003 behandelt wurden. In der hier vorliegenden Studie wurden die Krankenakten dieser Patienten retrospektiv ausgewertet. Hierzu wurden eine computergestützte Datenbank angelegt und dabei folgende Parameter berücksichtigt:

Name des Patienten

Geschlecht / Alter

Allgemeinerkrankungen (Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie)

Raucher- und Alkoholanamnese

Wahrnehmungszeitpunkt des Basalioms durch den Patienten

Erstüberweisender Arzt

Primärbefund / Rezidiv und vorherige Therapie

Lokalisation des Tumors

Klinische und histologische Tumorgroße

OP – Datum

Operateur

Operativer Sicherheitsabstand

Methode des plastischen Ersatzes

Histologische Größe des chirurgischen Exzisesates

Hautvorschädigung im Sinne einer aktinischen Elastose

Anzahl und Lokalisation infiltrierter Schnittränder

Infiltration von Nachbarstrukturen (Knochen/Muskulatur/Fettgewebe)

non-in-sano-Resektion

Nachresektion

Tumorreste im Nachresektat

Histologischer Befund

Antibiotikatherapie

Postoperative Komplikationen

Die dafür notwendigen Daten wurden dem Anamnesebogen, Operationsberichten, Histologieberichten und den Krankengeschichten entnommen. Krankenakten, die nicht alle notwendigen oben genannten Kriterien erfüllten, mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Dies war bei 180 Krankenakten der Fall. Patienten, bei denen lediglich das Rezidiv behandelt worden war und keine Informationen über die Erstoperation vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Eine vorhergehende Probeexzision oder Salbenbehandlung war kein Ausschlusskriterium. Genetische Prädispositionen wie das Gorlin-Goltz-Syndrom wurden nicht ausgeschlossen. Es wurden eine SPSS-Datenbank angelegt und dabei alle Parameter numerisch kodiert.

### **3.2 Definitionen**

Wir definierten wie folgt: Als Primärtumor wurde ein Basalzellkarzinom bezeichnet, welches an einer anatomischen Lokalisation zum ersten Mal auftrat. Zu den Rezidiven zählten diejenigen Tumoren, die in den Krankenakten, OP-Berichten und/oder Histologieberichten explizit als solche bezeichnet worden sind.

26 histologisch verifizierte Untertypen des Basalzellkarzinoms wurden in eine an die WHO-Klassifikation und die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (BREUNINGER und GARBE 2005) angelehnte Einteilung gebracht, die die vorliegenden Diagnosen in solide, sklerodermiforme, superfizielle multizentrische, metatypische und Misch- und Sonderformen zusammenfasst.

Der Tumordurchmesser wurde dem pathologischen Bericht entnommen. Hier wurde jeweils der größte diagonale Durchmesser verwendet. Aussagen, die Vergleiche mit Gegenständen ungenauer Größe wie Kirschkernen, Bohnen und anderen machten, wurden ausgeschlossen. Die histologischen Untersuchungen erfolgten im Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktoren: Prof. Dr. med. habil. Steffen Hauptmann bzw. Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Rath)

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Allgemeine Ergebnisse

#### 4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Es konnten 1469 Basalzellkarzinome von 1044 Patienten in diese Auswertung einbezogen werden. Davon stellten sich 1412 als Primärtumor und 57 als Rezidiv dar. Patienten im untersuchten Krankengut erkrankten im Durchschnitt mit 71,1 Jahren an einem Basalzellkarzinom. Der jüngste Patient wurde mit 22 Jahren therapiert, der älteste mit 99 Jahren. Der Altersdurchschnitt sowie die Altersverteilung zeigen eine signifikante Häufung des Basalzellkarzinoms im siebten Lebensjahrzehnt. Hier liegt auch die höchste Neuerkrankungsrate (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,000$ ;  $\alpha<0,05$ ). Somit stellt es sich als Erkrankung des älteren Menschen dar. Das Auftreten im jüngeren Alter ist als Ausnahme anzusehen (Abb. 5).

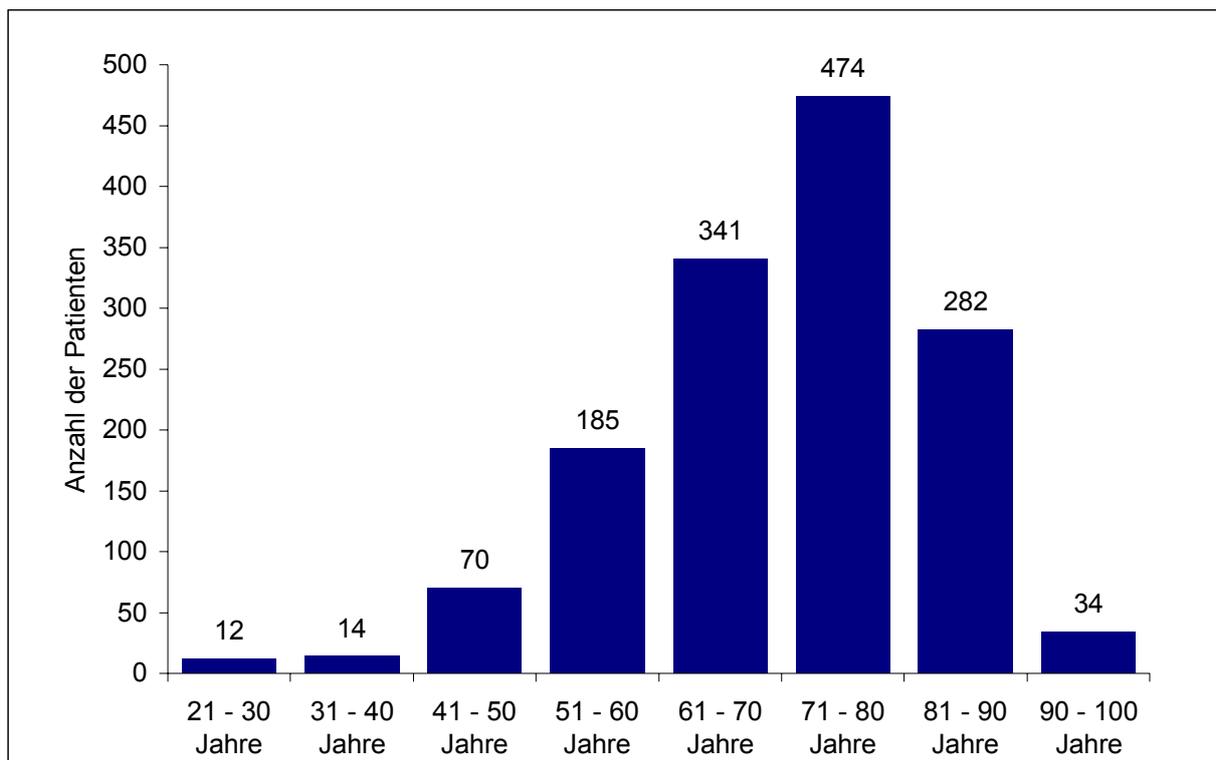


Abbildung 5: Altersverteilung der im Zeitraum 1993-2003 untersuchten Basalzellkarzinome (n=1412)

Von 1044 Patienten waren 566 weiblich und 478 männlich (Abb. 6). Frauen waren damit signifikant häufiger betroffen als Männer (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,006$ ;  $\alpha<0,05$ ).

Sie erkrankten im Durchschnitt mit 71,7 Jahren signifikant später als Männer, die im Mittel mit 67,6 Jahren ein Basalzellkarzinom entwickelten (T-Test,  $t=0,00$ ;  $\alpha<0,05$ ).

Die jeweiligen Altersgruppen sind unterschiedlich von Männern und Frauen besetzt. Bildeten die männlichen Patienten in den Gruppen bis 70 Jahre noch den größeren Anteil der Patienten, überwogen in den älteren Jahrgängen die weiblichen Patienten. Eine große Differenz zeigte sich vor allem in der Altersklasse der 81 bis 90 jährigen. In diesem Alter wurden mehr als doppelt so viele Frauen als Männer mit einem Basalzellkarzinom therapiert (Abb. 6). Insgesamt betrug das Geschlechterverhältnis 1:1,2.

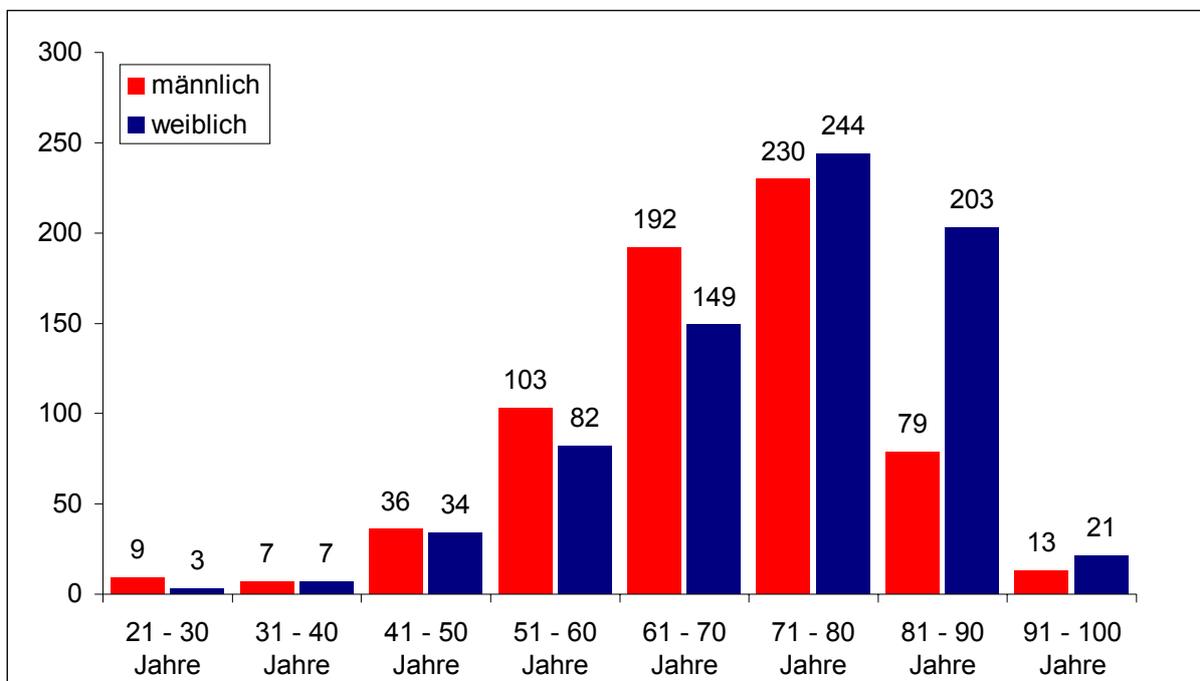


Abbildung 6: Altersverteilung von Männern und Frauen bei im Zeitraum 1993 – 2003 untersuchten primären Basalzellkarzinome (n=1412)

#### 4.1.2. Lokalisation

Innerhalb der Kopf-Hals Region zeigten sich große Differenzen in der anatomischen Lokalisation der Basalzellkarzinome. Ort des häufigsten Auftretens war die Nase, an der sich im untersuchten Krankengut 403 Tumoren entwickelten. Der Nasenflügel war dort die bevorzugte Region. 183 Basalzellkarzinome waren an dieser Stelle lokalisiert. Insgesamt trat das Basalzellkarzinom der Nasenregion signifikant häufiger auf als in den anderen Gesichtsregionen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,000$ ;  $\alpha<0,05$ ).

Die Wange mit 195 Tumoren, die Schläfe mit 167 und der periorbitale Bereich mit 166 Basalzellkarzinomen waren ebenfalls sehr oft betroffen. Rund um das Auge war eine Prävalenz des medialen Augenwinkels zu beobachten. 93 der 166 Tumoren traten in diesem Bereich auf. Seltener Lokalisationen waren das Ohr und der Hals (Abb. 7). Lediglich 6,7% entwickelten sich im Untergesicht und Hals. Das Basalzellkarzinom trat damit im Mittelgesicht signifikant häufiger auf als in den anderen Gesichtsräumen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,000$ ;  $\alpha<0,05$ , Abb. 8).

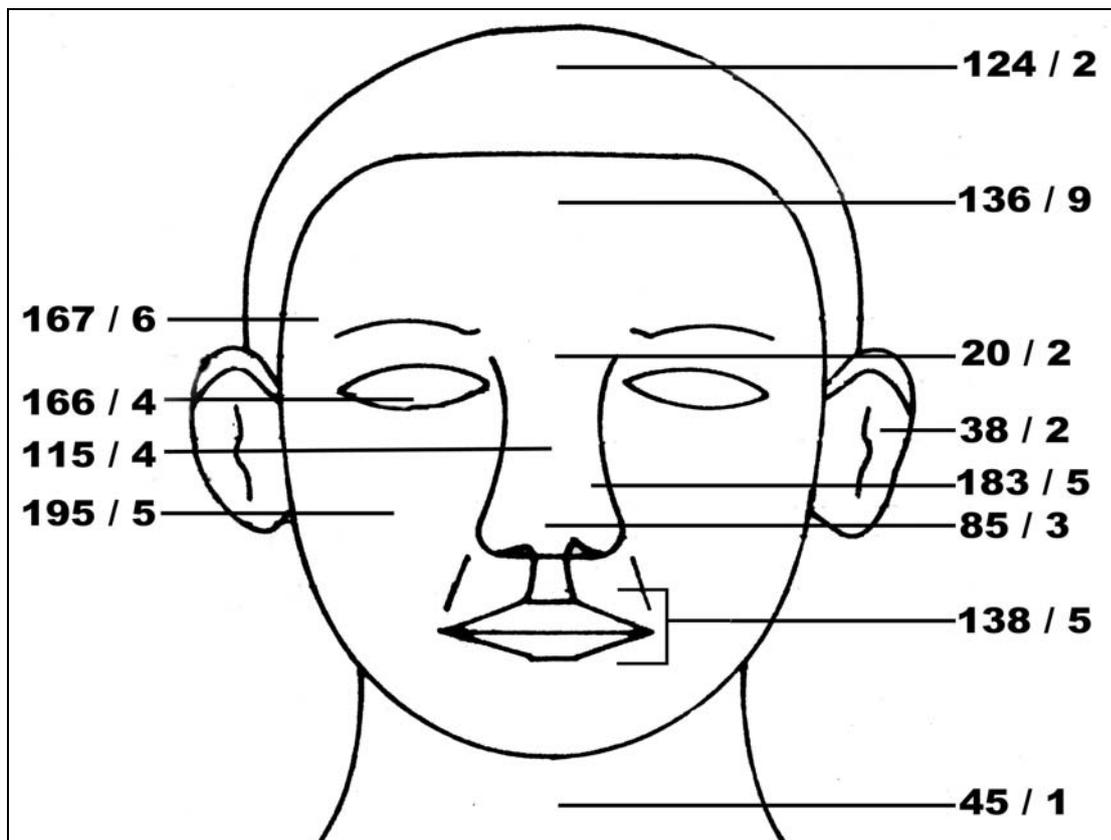


Abbildung 7: Verteilung der im Zeitraum 1993 – 2003 untersuchten Basalzellkarzinome nach ihrer Lokalisation (n=1412)

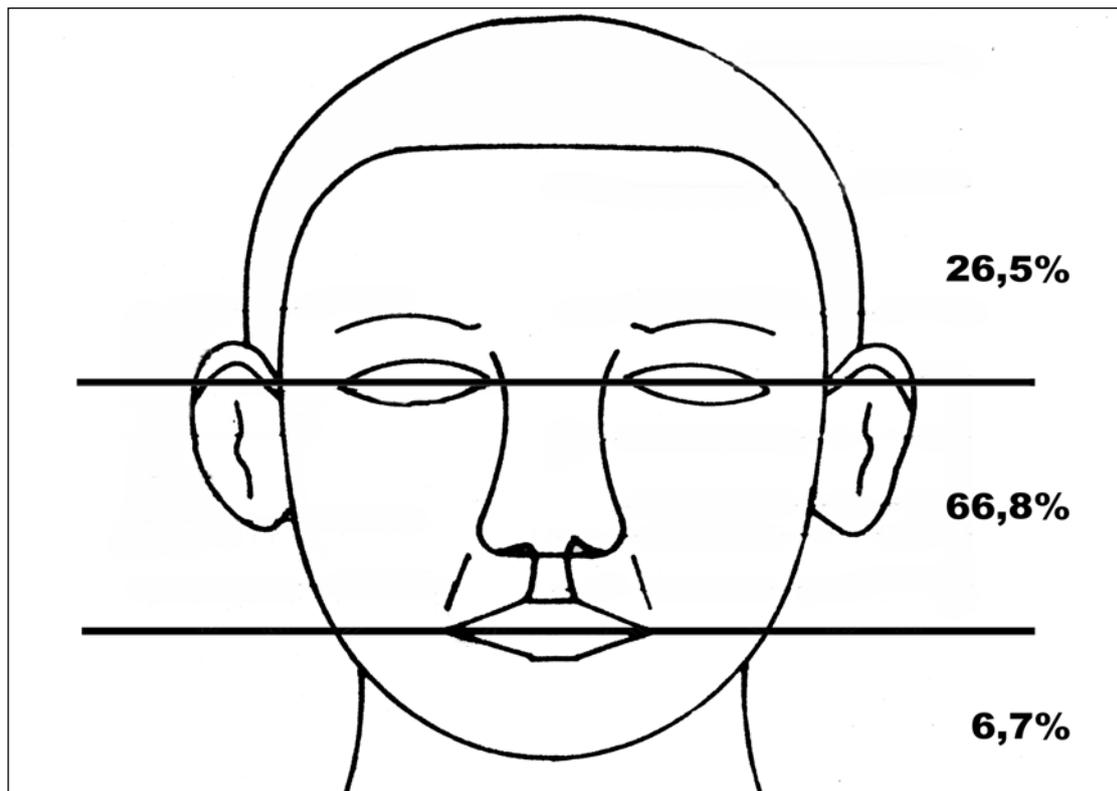


Abbildung 8: Verteilung der im Zeitraum 1993 – 2003 untersuchten primären Basalzellkarzinome (n=1412) im Gesicht

#### 4.1.3. Tumorgröße

Die überwiegende Mehrzahl der Tumoren war zum Zeitpunkt der Operation klein. 959 (67,9%) überschritten den Durchmesser von 10 mm im fixierten Präparat nicht. In dieser Gruppe sind die Tumoren von 6 - 10 mm Durchmesser vorherrschend. Insgesamt 571 befanden sich in diesem Größenbereich. 342 (24,2%) Basalzellkarzinome mit einer Größe von 10 - 20 mm wurden therapiert. 39 Basalzellkarzinome waren größer als 30mm (Abb. 9).

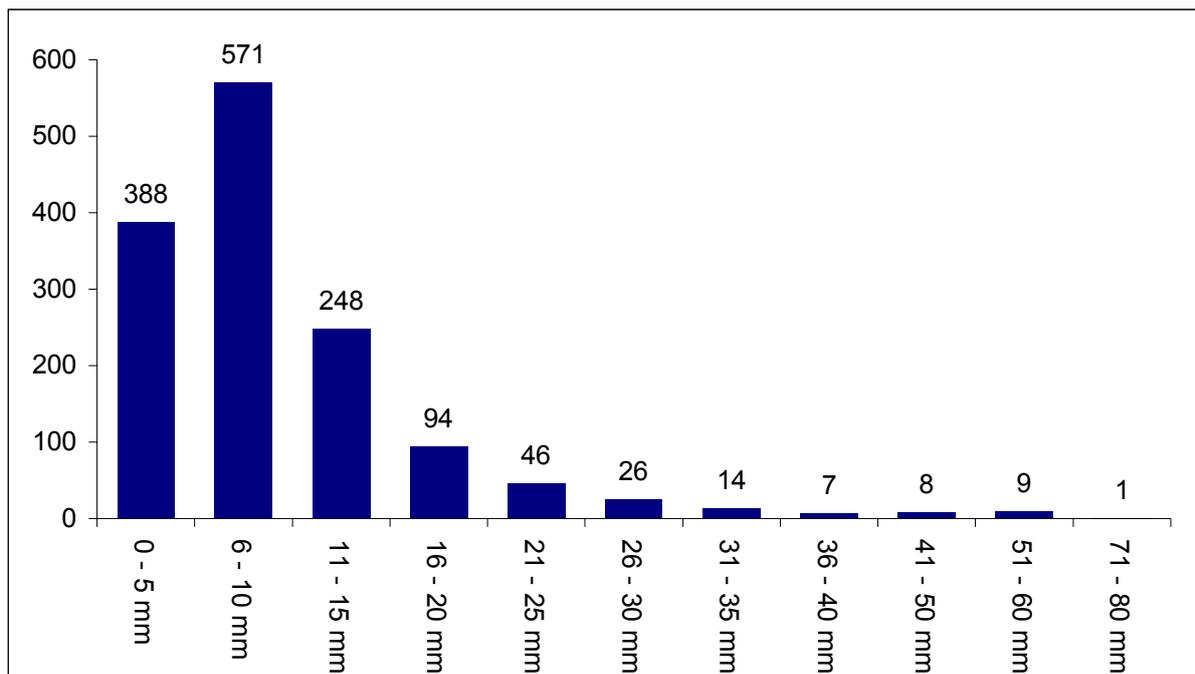
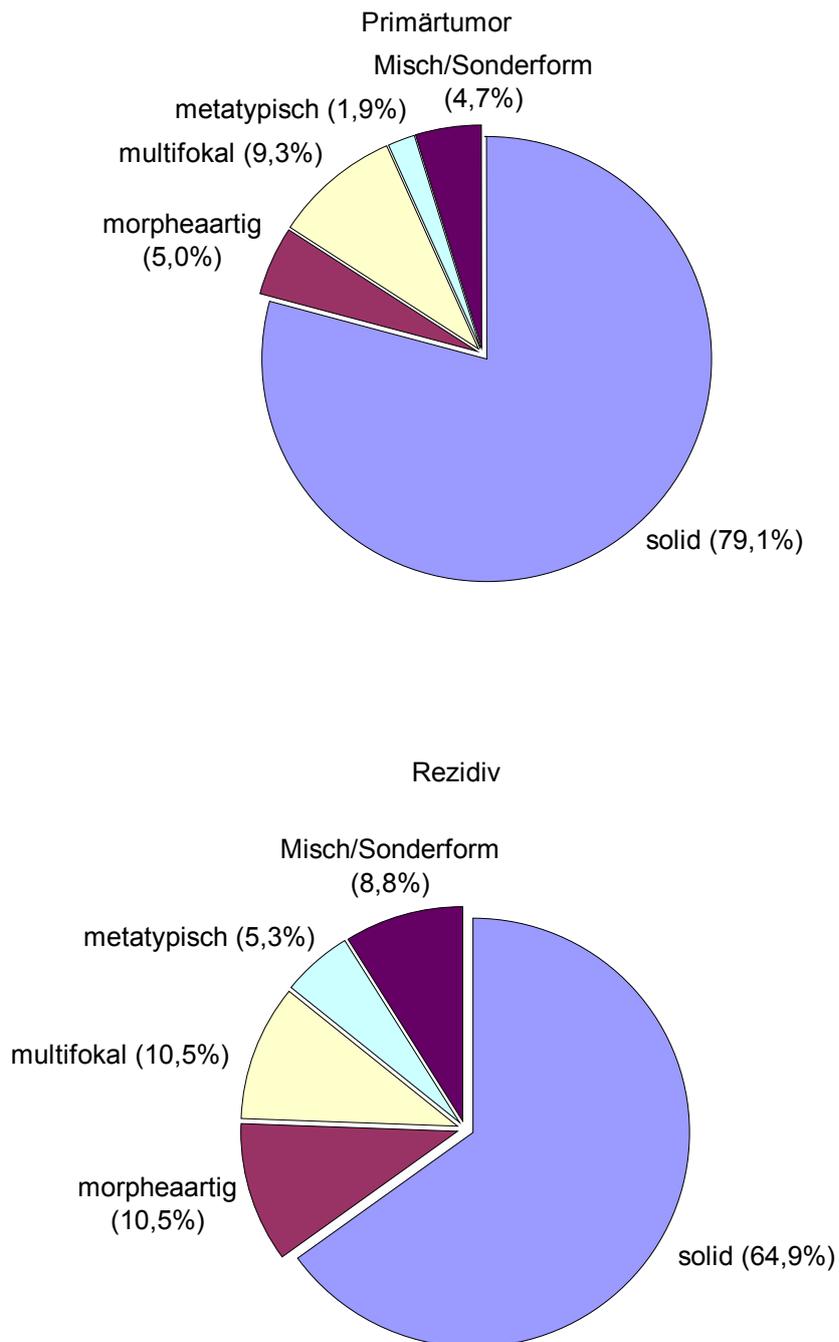


Abbildung 9: Verteilung der am pathologischen Präparat gemessenen Tumordurchmesser nach ihrer Anzahl (Primärtumoren, n=1412)

#### 4.1.4. Histologischer Subtyp

Das Bild der histologischen Subtypen war eindeutig vom soliden Basalzellkarzinom bestimmt. Im untersuchten Patientengut besaßen 1117 (79,1%) Tumoren diese Differenzierung. Zweithäufigste Tumorvariante war das multifokale Basalzellkarzinom. Es wurde in 131 (9,2%) Fällen nachgewiesen. Die sklerodermiforme oder morpheaartige Variante kam bei 70 (4,9%) Tumorhistologien vor. Metatypische Basalzellkarzinome, die eine Mischform aus Basalzellkarzinom und spinözellulärem Karzinom darstellen, waren in 27 (1,9%) Fällen zu sehen. Mischformen, die mehrere der oben genannten Differenzierungen aufwiesen, hatten mit einer Anzahl von 67 einen Anteil von 4,7%. Eine signifikante Verschiebung der Tumorhistologie war bei den Rezidiven zu sehen. Weniger solide, aber mehr morpheaartige-, metatypische-, multifokale- und Mischformen hatten zum Rezidiv geführt. Der Unterschied ist signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,048$ ;  $\alpha<0,05$ ).



**Abbildung 10: Häufigkeiten der histologischen Tumortypen bei Primärtumoren und 1. Rezidiven**

#### **4.1.5. Die non-in-sano-Resektion**

Insgesamt war bei 1469 Operationen in 1192 Fällen eine Entfernung des Tumors im Gesunden und umgekehrt in 277 (18,9%) Fällen eine unvollständige Entfernung des Basalzellkarzinoms histologisch bestätigt worden. 247 primäre Tumoren, 23 Erstrezi-

diver und 7 der 9 Mehrfachrezidive waren hier betroffen. Es wurden somit 47,9% der Erstrezidive nicht im Gesunden entfernt. Bei den Mehrfachrezidiven lag die non-in-sano-Rate bei 77,7%. Die Non-in-sano-Resektion trat zudem bei vorbehandelten Tumoren deutlich häufiger auf (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,000$ ;  $\alpha<0,05$ , Tab. 1).

**Tabelle 1: Häufigkeiten der non-in-sano-Resektion bei Primärtumoren und den 1. Rezidiven im Untersuchungszeitraum 1993 – 2003**

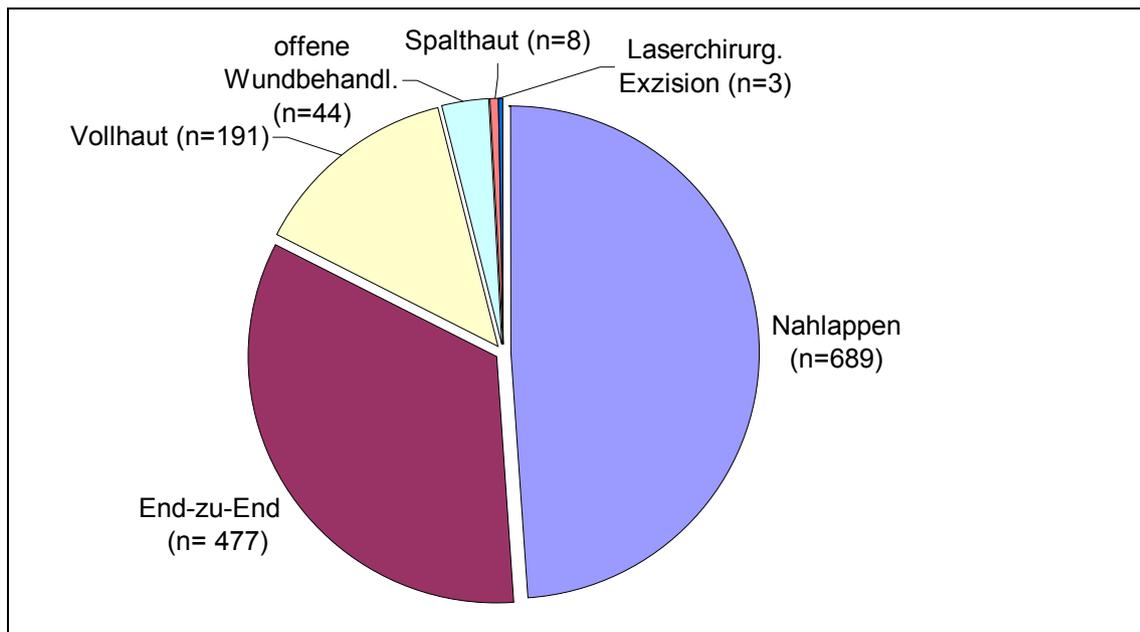
Anzahl	Gesamt	in-sano	non-in-sano
Primärtumor	1412 (100%)	1165 (82,5%)	247 (17,5%)
1. Rezidiv	48 (100%)	25 (52,1%)	23 (47,9%)
Mehrfachrezidive	9 (100%)	2 (22,2%)	7 (77,7%)

#### 4.1.6. Defektdeckung

Die Defektdeckung geschah in 48,8 % (n=689) durch lokale Lappenplastiken. Somit stellt sie die am häufigsten angewandte Methode zum Verschluss der Operationswunde dar. End-zu-End Vereinigung der Wundränder (33,8%) und Transplantation von Vollhaut (13,5%) waren ebenfalls oft angewandte Techniken (Abb. 11).

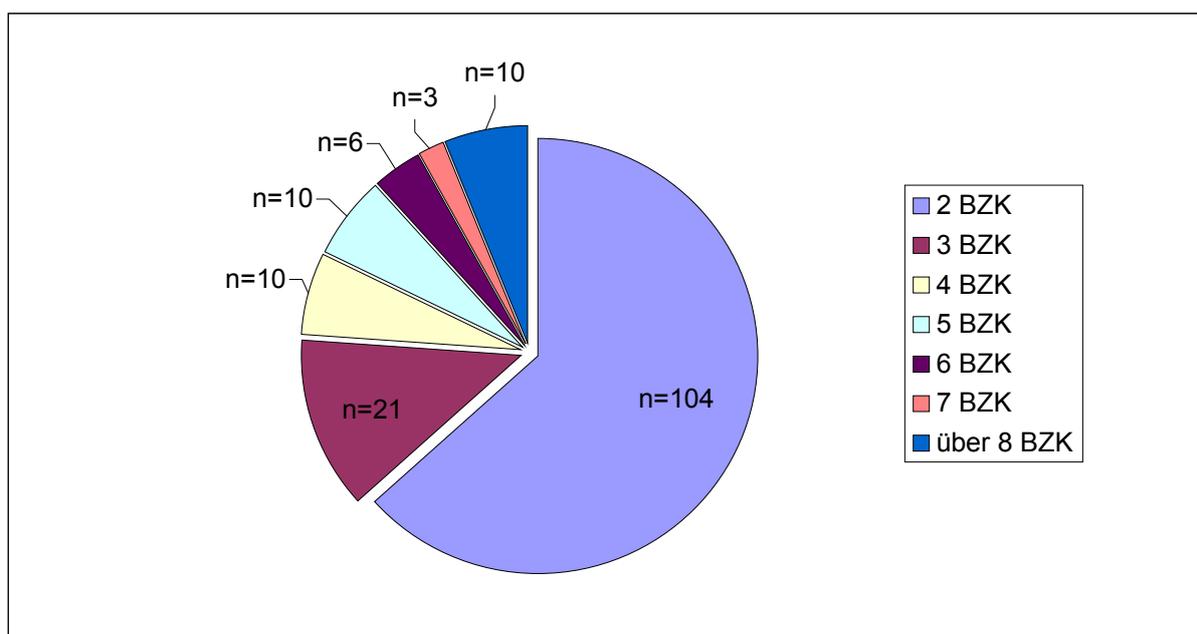
#### 4.1.7. Mehrfacherkrankung

Eine Mehrfacherkrankung wird durch das Auftreten eines weiteren Basalzellkarzinoms definiert, das sich unabhängig vom ersten Tumor entwickelt (MARGHOOB et al. 1993). Im untersuchten Datenpool befanden sich 164 (15,7%) Patienten, bei denen mehrfach primäre Basalzellkarzinome aufgetreten waren. Diese Patientengruppe umfasste insgesamt 532 primäre Basalzellkarzinome im Beobachtungszeitraum. Das sind durchschnittlich 3,2 Basalzellkarzinome pro Patient. Ihr Anteil an allen 1412



**Abbildung 11: Verteilung der Defektdeckung der untersuchten primären Basalzellkarzinomen im Zeitraum 1993 – 2003 (n= 1412)**

therapierten primären Karzinomen liegt bei 37,7%. Die meisten Patienten in dieser Gruppe erkrankten an 2 Basalzellkarzinomen. Lediglich 10 Patienten zeigten mehr als 8 Neuerkrankungen. Ein Patient mit insgesamt 18 primären Tumoren stellte den Ausreißer nach oben dar (Abb. 12).



**Abbildung 12: Verteilung der Mehrfacherkrankungen im Zeitraum 1993 – 2003 (164 Patienten, n=532)**

## 4.2. Zusammenhangsanalyse

Im Hauptteil der Arbeit soll nun versucht werden, die Ergebnisse in Relation zueinander zu betrachten, um einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren und einer non-in-sano-Resektion erkennen zu können.

### 4.2.1. Geschlecht, Alter, non-in-sano-Resektion und Rezidiv

Der Anteil der unvollständig entfernten Basalzellkarzinome war in den jüngeren Altersgruppen erhöht. Bei Patienten im Alter von 21 bis 30 Jahren waren drei der 11 Tumoren nicht komplett entfernt worden. Auch bei den 31 bis 40 Jahre alten Patienten musste eine höhere non-in-sano-Rate als im Durchschnitt festgestellt werden.

**Tabelle 2: Die non-in-sano-Resektion und das Alter der Patienten**

		<b>Gesamt</b>	<b>in-sano</b>	<b>non-in-sano</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b> <b>%</b>	<b>1412</b> <b>100%</b>	<b>1165</b> <b>82,5%</b>	<b>247</b> <b>17,5%</b>
21-30 Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>12</b> 100%	9 75%	3 25% 1,2%
31-40-Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>14</b> 100%	11 78,6%	3 21,4% 1,2
41-50 Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>70</b> 100%	63 90%	7 10% 2,8%
51-60 Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>185</b> 100%	158 85,4%	27 14,6% 10,9%
61-70 Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>341</b> 100%	279 81,8%	62 18,2% 25,1%
71-80 Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>474</b> 100%	394 83,1%	80 16,9% 32,4%
81-90 Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>282</b> 100%	229 81,2%	53 18,8% 21,5%
91-100 Jahre	Anzahl % von Alter des Pat. % von non-in-sano	<b>34</b> 100%	22 64,7%	12 35,3% 4,9%

In den Altersgruppen über 91 Jahre zeigt sich eine deutliche Abweichung vom Mittelwert nach oben, insgesamt erreichen diese Unterschiede in den Werten jedoch kein Signifikanzniveau (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,087$ ,  $\alpha<0,05$ , Tab. 2).

Im untersuchten Kollektiv sind Männer und Frauen gleich häufig von der unvollständigen Tumorentfernung betroffen. Bei 114 (17,04%) von 669 Basalzellkarzinomen männlicher Patienten wurde eine histologische Schnittrandbeteiligung festgestellt. Bei weiblichen Patienten war dies bei 133 (17,9%) von 743 Basalzellkarzinomen der Fall.

#### **4.2.2. Lokalisation, non-in-sano-Resektion und Auftreten von Rezidiven**

Zwar traten an der Nase mehr als ein Drittel (34,4%) aller inkompletten Resektionen auf. Jedoch entwickelten sich in diesem Bereich auch 28,5% aller aufgetretenen Basalzellkarzinome, so dass eine Häufung der non-in-sano-Resektion hier nicht erkennbar war.

Ein vermehrtes Auftreten war aber vor allem im Bereich des Ohres zu erkennen. In dieser Region misslangen anteilig die meisten der Tumorentfernungen. Dies geschah in 28,9% (n=11) der Fälle. An der Nase waren es anteilig 21,1%, periorbital 17,4% und an der Schläfe 16,7% (Tab. 3). Die geringste non-in-sano-Rate zeigte sich in der perioralen Region. Dort betrug sie 11,59%. Die Wange war mit 13,8% unvollständig entfernten Tumoren ebenso vergleichbar seltener betroffen. Die Häufigkeit der unvollständigen Tumorentfernung zeigte insgesamt gesehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalisation des Tumors (Chi-Quadrat-Test,  $\chi^2=0,132$ ,  $\alpha<0,05$ ).

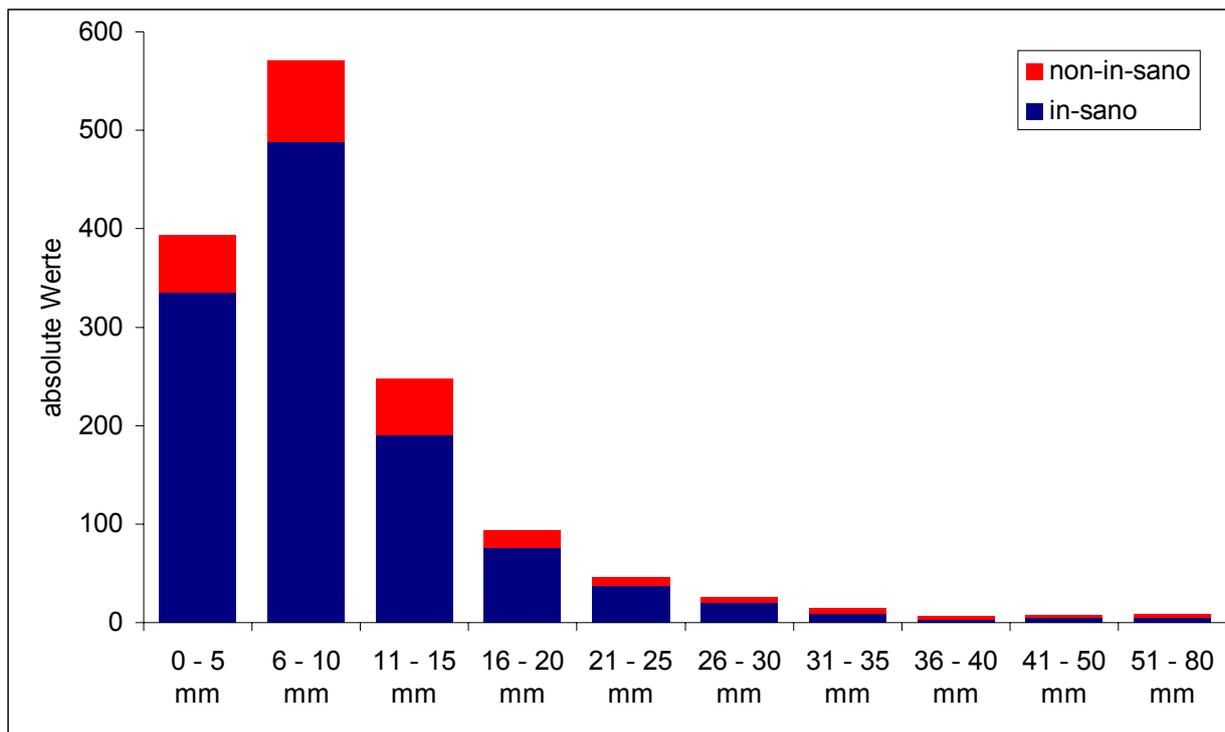
Bei den Rezidiven war die Stirn vorherrschend. 6,6% der dort aufgetretenen Tumoren entwickelten ein Rezidiv. Basalzellkarzinome am Ohr rezidierten ebenfalls häufiger als die Tumoren anderer Regionen. Dort zeigten 5,3% ein Rezidiv.

**Tabelle 3: Häufigkeit der non-in-sano-Resektion an verschiedenen Lokalisationen im untersuchten Zeitraum 1993 – 2003 (primäre Basalzellkarzinome, n=1412)**

		<b>Gesamt</b>	<b>in-sano</b>	<b>non-in-sano</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b> <b>%</b>	<b>1412</b> <b>100%</b>	<b>1165</b> <b>82,5%</b>	<b>247</b> <b>17,5%</b>
Skalp	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>124</b> 100%	104 83,9%	20 16,1% 8,1%
Stirn	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>136</b> 100%	113 83,1%	23 16,9% 9,3%
Schläfe	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>167</b> 100%	139 83,2%	28 16,8% 11,3%
Wange	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>195</b> 100%	168 86,2%	27 13,8% 10,9%
Periorbital	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>166</b> 100%	137 82,5%	29 17,5% 11,7%
Ohr	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>38</b> 100%	27 71,1%	11 28,9% 4,5%
Nase	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>403</b> 100%	318 78,9%	85 21,1% 34,4%
Perioral	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>138</b> 100%	122 88,4%	16 11,6% 6,5%
Hals	Anzahl % von Lokalisation des Tumors % von non-in-sano	<b>45</b> 100%	37 82,2%	8 17,8% 3,2%

#### **4.2.3. Tumorgroße, non-in-sano-Resektion und Rezidiv**

Es wurden 83,9% der 0 - 5 mm und 84,8% der 6 - 10 mm großen Tumoren vollständig entfernt. Je größer der Tumor war, umso höher war die Rate der nicht vollständig entfernten Basalzellkarzinome. Dies zeigte sich bei den Größen über 10 mm deutlich. Neoplasien von 10 - 20 mm wurden nur zu 76% vollständig entfernt. Ab einer Größe von 31 mm Durchmesser war ein deutlicher Anstieg der non-in-sano-Rate zu registrieren. Ab dieser Tumordimension konnten in nahezu der Hälfte aller Fälle Tumorroste in den Schnitträndern bestätigt werden (Abb.13, 14).



**Abbildung 13: Anteil der non-in-sano-Resektion in unterschiedlichen Tumorgrößen (primäre Basalzellkarzinome, n=1412)**

Der durchschnittliche Tumordurchmesser war bei non-in-sano-Resektion signifikant größer als bei im Gesunden entfernten Basalzellkarzinomen (Mann-Whitney-U-Test,  $u=0,001$ ,  $p=0,05$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass bei kleineren Tumoren eine deutlich höhere Chance besteht, diese im Gesunden zu entfernen.

8 von 20 Rezidiven, die unter 5 mm groß waren, waren nicht vollständig entfernt worden. Das entspricht einem Anteil von 40 %. Bei den Basalzellkarzinomen, die einen Durchmesser von 6 – 10 mm aufwiesen, hatten 7 von 18 (38,5%) eine Schnitt- randinfiltration durch den Tumor. Die rezidivierenden Neoplasien mit Durchmessern von über 16 mm hatten alle, bis auf ein Rezidiv, einen tumorpositiven Schnitttrandbefund aufgewiesen.

**Tabelle 4: Tumorgrößen von primären und Rezidivtumoren in Abhängigkeit vom Resektionserfolg (n=1469) in cm**

	Primäre Tumoren	Rezidive
in – sano	0,97 ±0,73	0,83 ±0,74
non-in-sano	1,2 ±0,96	1,54 ±1,29

**Tabelle 5: Häufigkeiten der non-in-sano-Resektion bei unterschiedlichen Tumorgößen (primäre Tumoren, n=1412)**

		<b>Gesamt</b>	<b>in-sano</b>	<b>non-in-sano</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b> <b>%</b>	<b>1412</b> <b>100%</b>	<b>1165</b> <b>82,5%</b>	<b>247</b> <b>17,5%</b>
0 – 5 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>388</b> 100%	335 85,1%	58 14,9% 23,5%
6 – 10 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>571</b> 100%	488 85,5%	83 14,5% 33,6%
11 – 15 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>248</b> 100%	191 77,0%	57 23,0% 23,1%
16 - 20 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>94</b> 100%	76 80,9%	18 19,1% 7,3%
21 – 25 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>46</b> 100%	37 80,4%	9 19,6% 3,6%
26 – 30 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>26</b> 100%	20 76,9%	6 23,1% 2,4%
31 – 35 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>14</b> 100%	9 64,3%	5 35,7% 2,0%
36 – 40 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>7</b> 100%	3 42,9%	4 57,1% 1,6%
41 – 50 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>8</b> 100%	5 62,5%	3 37,5% 1,2%
51 – 80 mm	Anzahl % von TumorgroÙe % von non-in-sano	<b>10</b> 100%	6 60%	4 40% 1,6%

Der mittlere Tumordurchmesser war signifikant größer bei den inkomplett entfernten Rezidiven (Mann-Whitney-U-Test,  $u=0,045$ ,  $p=0,05$ ). All diese Ergebnisse zeigen, dass sich das Risiko einer non-in-sano-Resektion mit steigendem Tumordurchmesser deutlich erhöht.

Auch die primären Tumoren, die ein späteres Rezidiv entwickelten, waren durchschnittlich größer, als die rezidivfrei gebliebenen Basalzellkarzinome. Der mittlere Durchmesser der rezidivfreien Tumoren betrug 0,99 cm, der rezidivierender Basalzellkarzinome 1,42 cm. Der Unterschied war signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $u=0,021$ ,  $p=0,05$ ).

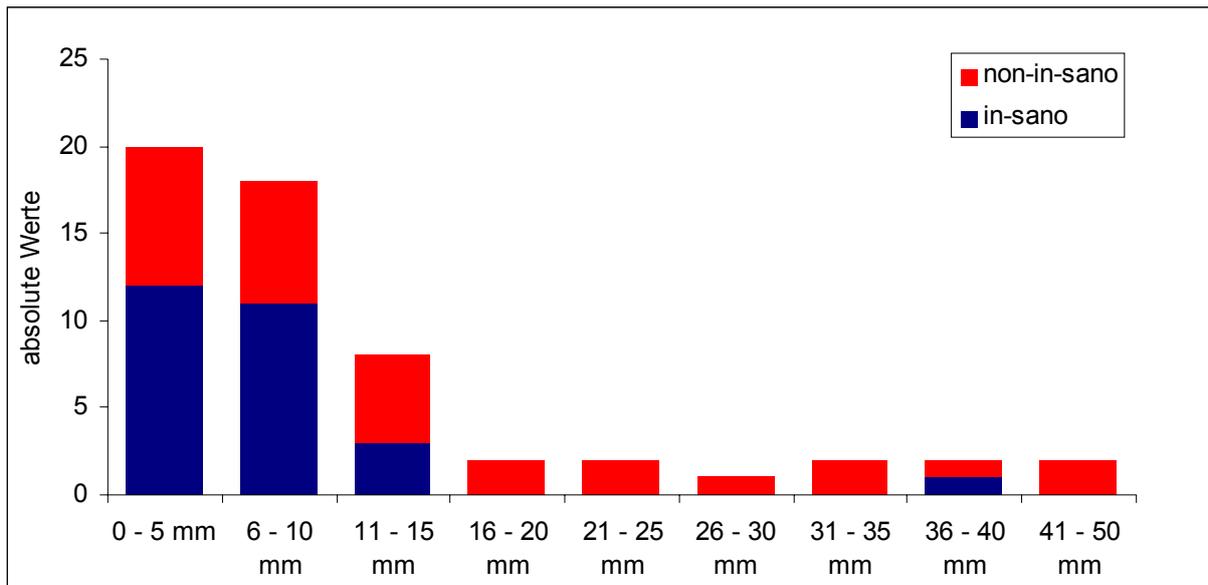


Abbildung 14: Resektionserfolg in Abhängigkeit von der Tumorgöße (Rezidive, n= 57)

#### 4.2.4. Histologischer Tumortyp, non-in-sano-Resektion und Rezidiv

Betrachtet man die absoluten Zahlen, waren mit 164 Fällen die meisten unvollständigen Resektionen beim soliden Basalzellkarzinom zu finden. Grund dafür war sein sehr häufiges Vorkommen. Anteilig wurde es jedoch mit 14,7% am seltensten inkomplett entfernt. Die Entfernung bei multifokalen und metatypischen Basalzellkarzinomen erwies sich als am schwierigsten (Tab. 6).

Tabelle 6: Häufigkeit der non-in-sano-Resektion nach Tumortyp im Zeitraum 1993 – 2003 (Primärtumoren, n=1412)

		Gesamt	in-sano	non-in-sano
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>1412</b>	<b>1165</b>	<b>247</b>
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>82,5%</b>	<b>17,5%</b>
solides Basalzellkarzinom	Anzahl	1117	953	164
	% von histolog. Tumortyp	100%	85,3%	14,7%
morpheaartiges Basalzellkarzinom	Anzahl	70	52	18
	% von histolog. Tumortyp	100%	74,3%	25,7%
multifokales Basalzellkarzinom	Anzahl	131	90	41
	% von histolog. Tumortyp	100%	68,7%	31,3%
Metatypisches Basalzellkarzinom	Anzahl	27	16	11
	% von histolog. Tumortyp	100%	59,3%	40,7%
Misch- und Sonderformen	Anzahl	67	54	13
	% von histolog. Tumortyp	100%	80,6%	19,4%

Statistisch lässt sich der Zusammenhang zwischen dem Tumortyp und der Häufigkeit der non-in-sano-Resektion beweisen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,000$ ;  $\alpha<0,05$ ). Von den 247 non-in-sano resezierten Basalzellkarzinomen rezidierten die Misch- und Sonderformen (38,5%) sowie die metatypischen (18,2%) Tumoren anteilig am häufigsten (Tab. 7). Die wenigsten Rezidive waren bei multifokalen Tumoren zu verzeichnen. Hier traten lediglich vier der 41 non-in-sano resezierten Basalzellkarzinome wieder auf.

**Tabelle 7: Rezidivhäufigkeit der histologischen Subtypen nach non-in-sano Resektion**

Anzahl	non-in-sano	Rezidiv	Anteil
<b>Gesamt</b>	<b>247</b>	<b>35</b>	<b>14,2%</b>
solides Basalzellkarzinom	164	21	12,8%
morpheaartiges Basalzellkarzinom	18	3	16,6%
multifokales Basalzellkarzinom	41	4	9,8%
metatypisches Basalzellkarzinom	11	2	18,2%
Misch- und Sonderformen	13	5	38,5%

#### **4.2.5. Infiltration in andere Gewebe, non-in-sano-Resektion und Rezidiv**

In der histologischen Untersuchung wiesen 49 Primärtumoren eine Infiltration in benachbarte Strukturen wie Knochen, Muskulatur und Nervenfasern auf. Am häufigsten kam es dabei zum Eindringen in Muskelgewebe. Dies war bei 47 der 49 (95,9%) Tumoren nachzuweisen. Ein primärer Tumor hatte sowohl Muskulatur als auch Knochen infiltriert. Perineurales Eindringen der Tumorzellen zeigte sich ebenfalls in einem Fall. War eine Nachbarstruktur vom Tumor betroffen, ist eine signifikante Häufung der non-in-sano-Resektion zu sehen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,004$ ;  $\alpha<0,05$ ).

**Tabelle 8: Abhängigkeit der non-in-sano-Resektion von der Infiltration in Nachbarstrukturen (Primärtumoren, n=1412)**

		<b>Gesamt</b>	<b>Infiltration</b>	<b>keine Infiltration</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>1412</b>	<b>49</b>	<b>1363</b>
in-sano	Anzahl	<b>1165</b>	33	1132
	% von in-sano	100%	2,8%	97,2%
	% von Infiltration	<b>82,5%</b>	67,3%	83,1%
non-in-sano	Anzahl	<b>247</b>	16	231
	% von non-in-sano	100%	6,5%	93,5%
	% von keine Infiltration	<b>17,5%</b>	32,7%	16,9%

Sechs der 47 (12,8%) primären Basalzellkarzinome, die ein Rezidiv entwickelt hatten, zeigten ein Eindringen in Muskulatur oder Knochen. Eine Muskelinfiltration war in fünf, eine Knochen- und Muskelinfiltration war in einem Fall zu erkennen. Insgesamt waren anteilig mehr Rezidive nach primärer Infiltration in Nachbarstrukturen zu erkennen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,000$ ;  $\alpha<0,05$ ).

**Tabelle 9: Abhängigkeit der Rezidiventwicklung von der Infiltration in Nachbarstrukturen (Primärtumoren, n=1412)**

		<b>Gesamt</b>	<b>Infiltration</b>	<b>keine Infiltration</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>1412</b>	<b>49</b>	<b>1363</b>
Primärtumor ohne Rezidivbildung	Anzahl	<b>1365</b>	43	1322
	% von Primärtumor	100%	3,2%	96,8%
	% von Infiltration	<b>96,7%</b>	87,8%	97%
Primärtumor mit Rezidivbildung	Anzahl	<b>47</b>	6	41
	% von Primärtumor	100%	12,8%	87,2%
	% von keine Infiltration	<b>3,3%</b>	12,2%	3%

#### **4.2.6. Defektdeckung und non-in-sano-Resektion**

Basalzellkarzinome, bei deren Entfernung der Operateur sich für die offene Wundbehandlung entschieden hatte, zeigten die anteilig häufigsten unvollständigen Resektionen. Von 44 Primäroperationen, die vorerst nicht plastisch gedeckt worden waren, war bei 14 (31,8%) Resektaten ein Schnittrandbefall durch den Tumor nachweisbar. Vor der Transplantation von Spalthaut wurde ebenfalls ein hoher Anteil nicht im Gesunden entfernt. Allerdings standen nur 8 Fälle zur Auswertung zur Verfügung.

Bei der End - zu - End Vereinigung der Wundränder wurden lediglich 57 von 477 (11,9%) operierten Tumoren unvollständig entfernt. Nahlappenplastiken zeigen mit 119 von 689 (17,2%) hier eine mittlere Rate. Insgesamt waren signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Verschlussstechniken und der non-in-sano-Resektion auszumachen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,004$ ;  $\alpha<0,05$ ; Tab. 10).

**Tabelle 10: Häufigkeiten der non-in-sano-Resektion im Zusammenhang mit verschiedenen Verschlussstechniken im Zeitraum 1993 – 2003 (primäre Tumoren, n=1412)**

		<b>Gesamt</b>	<b>in-sano</b>	<b>non-in-sano</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>1412</b>	<b>1165</b>	<b>247</b>
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>82,5%</b>	<b>17,5%</b>
End - zu - End	Anzahl	477	420	57
	% von Art des Defektverschlusses	100%	88,1%	11,9%
Vollhaut	Anzahl	191	136	55
	% von Art des Defektverschlusses	100%	71,2%	28,8%
Nahlappen	Anzahl	689	570	119
	% von Art des Defektverschlusses	100%	82,7%	17,3%
offene Wundbehandlung	Anzahl	44	30	14
	% von Art des Defektverschlusses	100%	68,2%	31,8%
Laserchirurgische Exzision	Anzahl	3	3	
	% von Art des Defektverschlusses	100%	100%	
Spalthaut	Anzahl	8	6	2
	% von Art des Defektverschlusses	100%	75%	25%

Die Tumorgöße, die Anlass für die gewählte Verschlussstechnik war, sollte hier genannt werden. Die Durchschnittsgröße bei End - zu - End Verschlüssen betrug 0,75 cm, vor Nahlappenplastiken 1,02 cm. Bei der Verwendung eines Vollhauttransplantats war der Tumor im Schnitt 1,51 cm groß und damit am größten. Wenn sich der Operateur zur offenen Wundbehandlung und zum sekundären Verschluss entschlossen hatte, war der Tumor im Schnitt 1,41 cm groß gewesen.

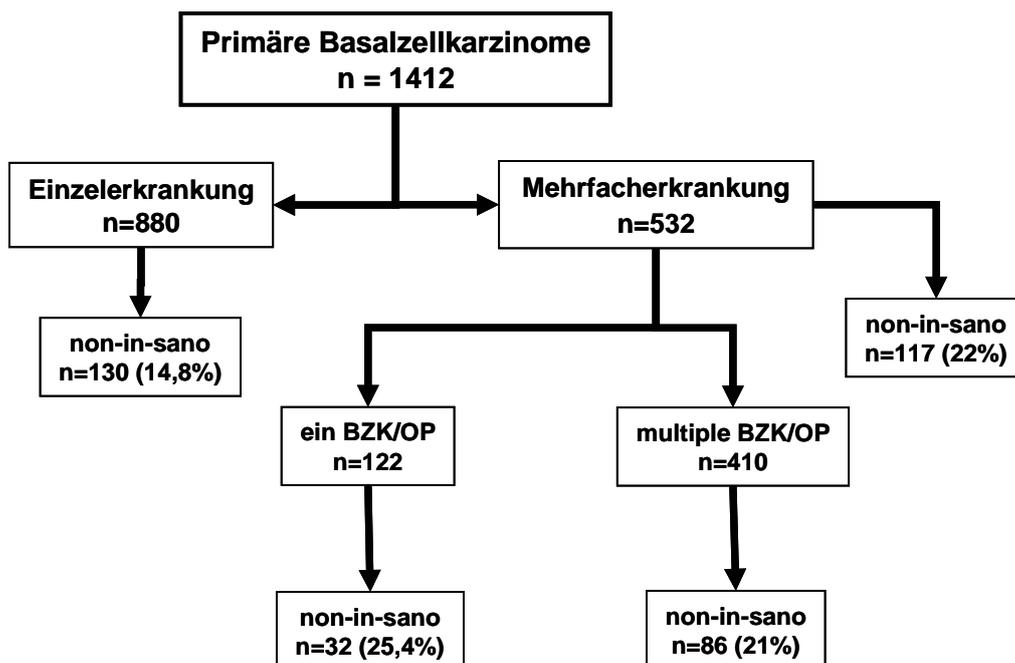
#### 4.2.7. Mehrfacherkrankungen und non-in-sano-Resektion

Es kam bei 117 von 532 Mehrfacherkrankungen zu einer inkompletten Tumorentfernung. Das entspricht einem Anteil von 22%. Dem gegenüber standen 130 (14,8%) nicht im Gesunden entfernte Basalzellkarzinome von 880 Patienten, die jeweils an einem Tumor erkrankten. Es wurden signifikant mehr unvollständige Tumorentfernungen bei Patienten mit mehreren primären Basalzellkarzinomen nachgewiesen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,001$ ,  $\alpha<0,05$ ).

Für eine weiterführende Analyse untersuchte der Verfasser diejenigen Fälle der Mehrfacherkrankungsgruppe gesondert, bei denen mehrere Tumoren in einer Operation exzidiert wurden. Dies war bei 130 der insgesamt 164 Patienten der Fall. Bei ihnen wurden 410 Basalzellkarzinome in 158 Operationen entfernt. Es wurden jeweils zwei oder mehr Läsionen behandelt. Eine inkomplette Resektion musste bei 86 (21%) dieser 410 operierten Basalzellkarzinome bestätigt werden.

Betrachtet man nun die 34 Patienten, bei denen zwar mehrfach Basalzellkarzinome auftraten, aber nur ein Tumor pro Operation therapiert wurde, so stellte sich hier eine non-in-sano-Rate von 25,4% (31/122) dar (Organigramm 1). Es zeigt sich kein signifikant häufigeres Auftreten von Resektionsmisserfolgen in einer der beiden Gruppen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,299$ ;  $\alpha<0,05$ ).

Organigramm 1: Mehrfacherkrankungen und ihre Häufigkeiten der non-in-sano-Resektionen



### 4.3. Non-in-sano-Resektion und Rezidiv

#### 4.3.1. Rezidiventwicklung nach non-in-sano-Resektion

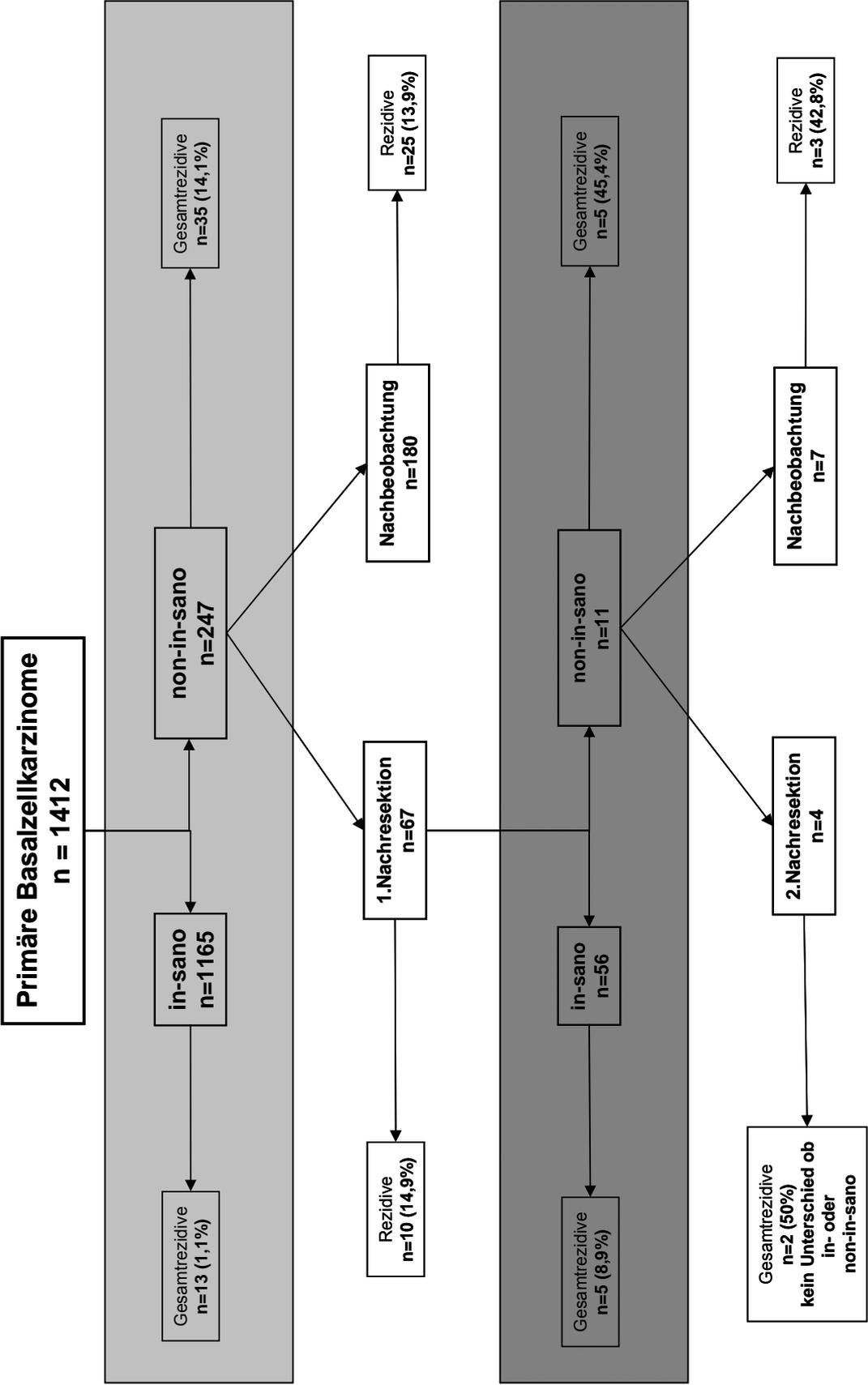
Innerhalb des Beobachtungszeitraums traten bei 41 Patienten **48** Erstrezidive, vier Zweit-, drei Dritt-, zwei Viert- und ein Fünftrezidiv auf. Die Gesamtrezidivquote betrug **4,04%**. Das erste Rezidiv trat durchschnittlich nach 30,6 Monaten auf. Die Heilungsrate nach der Behandlung primärer Basalzellkarzinome betrug 96,6%, die Rezidivquote primärer Tumoren war damit **3,4%**. Nach der Behandlung des 1. Rezidives sank die Heilungsrate auf **91,7%**. Eine Signifikanz war nicht zu erkennen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,07$ ;  $\alpha<0,05$ ).

Von 1165 primär im Gesunden operierten Tumoren rezidierten lediglich 13 Tumoren. Das entspricht einem Anteil von 1,1%. Dagegen traten von **247** zuerst unvollständig entfernten primären Basalzellkarzinomen **35 (14,2%)** wieder auf. Ein eindeutiger statistischer Zusammenhang war hier auszumachen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,000$ ;  $\alpha<0,05$ ). Das Risiko, nach einer nicht erfolgreichen chirurgischen Behandlung erneut an diesem Tumor zu erkranken, war damit **12,9fach** höher als nach der primär vollständigen Resektion.

In 67 der 247 Fälle mit non-in-sano-Resektion fiel die Entscheidung zur Nachresektion. Danach war eine Gesamtrezidivrate von **14,9% (10/67)** zu verzeichnen. Verglichen mit der Rezidivrate von **13,9% (25/180)** bei den lediglich nachbeobachteten Tumoren ist keine Korrelation zwischen den beiden Patientengruppen und dem Auftreten von Rezidiven auszumachen (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,835$ ;  $\alpha<0,05$ ). Statistisch betrachtet macht es damit keinen Unterschied, ob man den Patienten nach einer non-in-sano-Resektion einer erneuten Resektion unterzieht oder ihn nur nachbeobachtet.

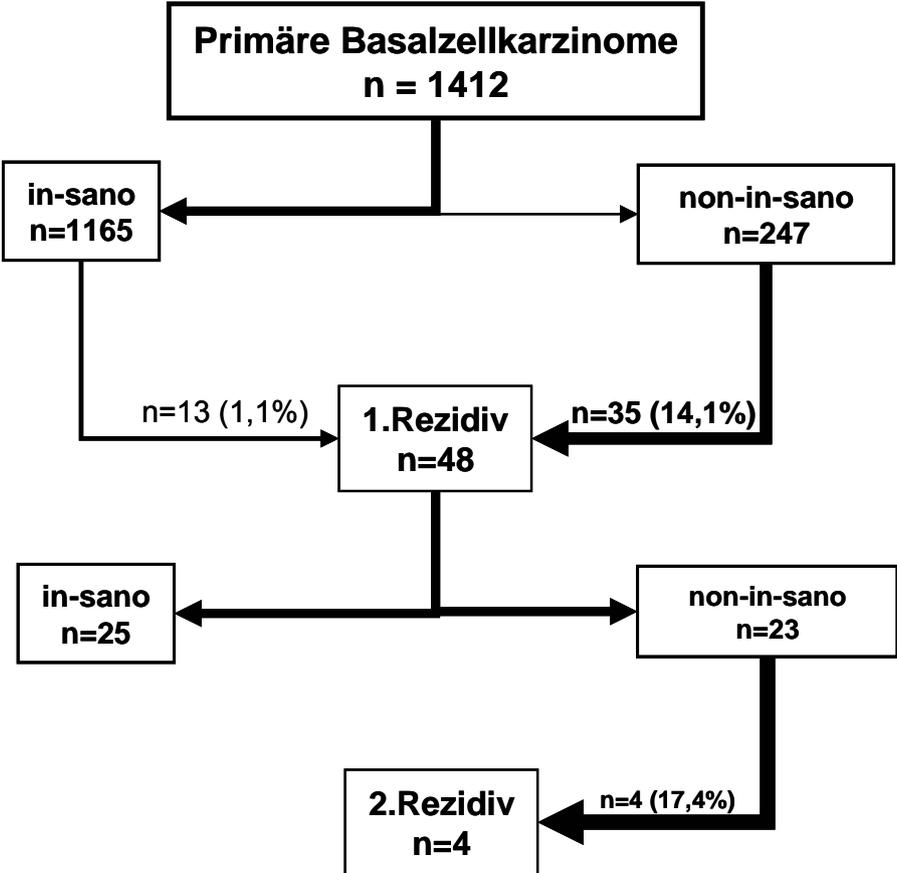
War die erneute Operation in dieser Gruppe jedoch erfolgreich, kam es bei 52 von 56 (91,1%) Basalzellkarzinomen nicht zu einem Rezidiv. Nur in 5 (8,9%) Fällen trat der Tumor trotzdem wieder auf. Vergleicht man die Rezidivquote dieser erfolgreich nachresezierten Neoplasien mit der Quote der Nachbeobachtungsgruppe, zeigten sich hier ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,330$ ;  $\alpha<0,05$ ). Misslang jedoch auch die Nachresektion, rezidierten 5 von 11 Tumoren im weiteren Verlauf der Behandlung (Organigramm 2).

Organigramm 2: Behandlungsverlauf und Rezidivhäufigkeiten im Zeitraum 1993 – 2003 (n=1469)



Nach einem Resektionserfolg zeigten sich, wie vorn beschrieben, signifikant weniger Rezidive als nach der primären non-in-sano-Resektion. 48 primäre Rezidive entwickelten sich aus 1412 operierten Basalzellkarzinomen. 25 dieser 48 ersten Rezidive konnten im Gesunden entfernt werden. Aus ihnen entwickelte sich kein weiteres Rezidiv. Die 23 Rezidive, die primär nicht vollständig entfernt werden konnten, rezidierten in 4 Fällen.

Organigramm 3: Resektionserfolg und darauf folgende Rezidiventwicklung



#### 4.3.2. Non-in-sano-Resektion, Anzahl der tumorinfiltrierten Absetzungsränder und Rezidiventwicklung

Die 247 non-in-sano resezierten Basalzellkarzinome gruppieren wir nach der Anzahl der tumorinfiltrierten Schnittränder und betrachteten die jeweils daraus entstehenden Rezidive. Es wurden in 164 Fällen jeweils ein Absetzungsrand tumorpositiv gewertet, bei 43 jeweils zwei, bei 28 jeweils drei und in 12 Fällen jeweils 4 und mehr Resektionsränder. Bei einem und zwei infiltrierten Rändern liegt die Rezidivrate innerhalb des Schwankungsbereichs der non-in-sano-Gruppe von 10%.

Waren in 3 Schnittflächen Tumorreste nachgewiesen worden, rezidierten 5 von 28 (17,8%). Bei 4 und mehr infiltrierten Rändern waren es sogar 8 von 12 (67%) (Tab. 11).

**Tabelle 11: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der infiltrierten Schnittränder**

		Gesamt	Anzahl infiltrierter Schnittränder			
			1	2	3	4 & 5
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>247</b>	<b>164</b>	<b>43</b>	<b>28</b>	<b>12</b>
	<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>66,4%</b>	<b>17,4%</b>	<b>11,3%</b>	<b>4,9%</b>
Primärtumor ohne Rezidivbildung	Anzahl	213	147	39	23	4
	% von Primärtumor	100%	69%	18,3%	10,8%	1,9%
Primärtumor mit Rezidivbildung	Anzahl	34	17	4	5	8
	% von Rezidiv	100%	50%	11,8%	14,7%	23,5%

Die primären, non-in-sano resezierten Basalzellkarzinome, die im weiteren Verlauf ein Rezidiv entwickelten, besaßen durchschnittlich mehr tumorinfiltrierte Schnittränder als die ohne Rezidiv. Die Anzahl der tumorpositiven Schnittränder korrelierte mit der Rezidiventwicklung (Mann-Whitney-U-Test;  $u=0,003$ ;  $p=0,05$ ).

#### 4.3.3. Non-in-sano-Resektion, Lokalisation der tumorinfiltrierten Schnittränder und Rezidiventwicklung

Wies der histologische Bericht eine Tumorinfiltration des basalen Resektionsrandes aus, traten 3 von 28 Tumoren wieder auf. Dies entsprach 10,7%. In 182 Tumoroopera-

tionen war der laterale Rand betroffen. Davon rezidierten 23 (12,6%) Basalzellkarzinome. Häufiger traten Rezidive nach Infiltration beider Schnittflächen, dem basalen und lateralen Rand, auf. Hier rezidierten 8 der 37 (21,6%) Basalzellkarzinome (Tab. 12).

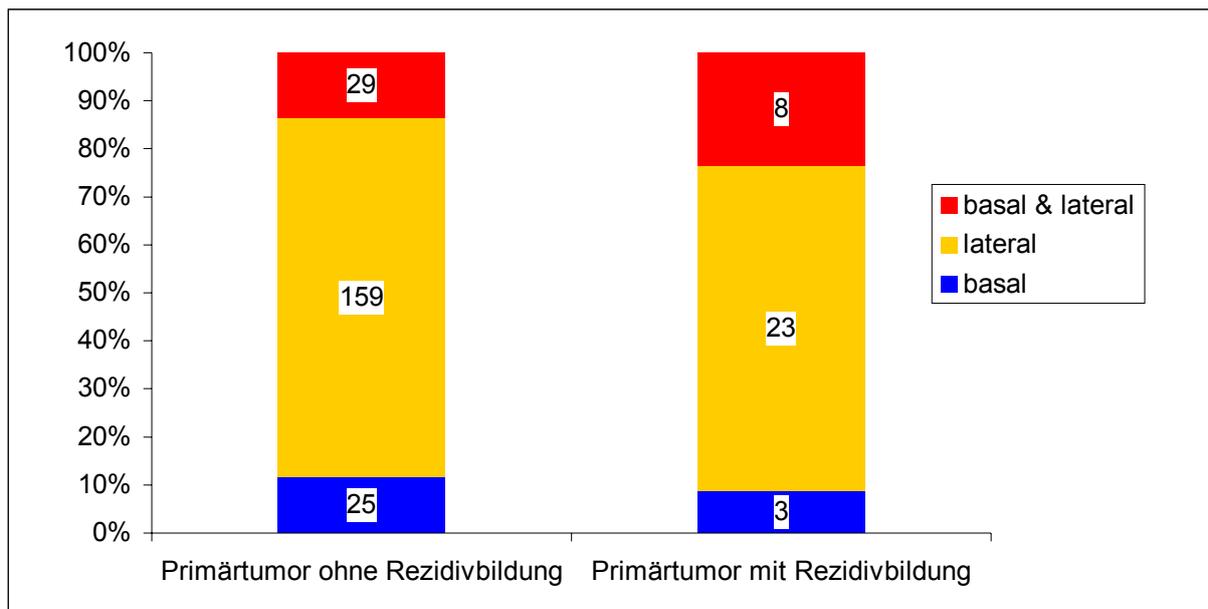
**Tabelle 12: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der infiltrierten Schnittländer primärer Basalzellkarzinome**

		Gesamt	Lokalisation des tumorinfiltrierten Schnittlandes		
			basal	lateral	basal & lateral
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b> <b>%</b>	<b>247</b> <b>100%</b>	<b>28</b> <b>11,3%</b>	<b>182</b> <b>73,7%</b>	<b>37</b> <b>15%</b>
Primärtumor ohne Rezidivbildung	Anzahl	<b>213</b>	25	159	29
	% von Primärtumor	<b>100%</b>	11,7%	74,6%	13,6%
	% von Lokalisation des tumorinfiltrierten. Schnittlandes	<b>86,2%</b>	89,3%	87,4%	78,4%
	Anzahl	<b>34</b>	3	23	8
Primärtumor mit Rezidivbildung	% von Rezidiv	<b>100%</b>	8,8%	67,6%	23,5%
	% von Lokalisation des tumorinfiltrierten. Schnittlandes	<b>13,8%</b>	10,7%	12,6%	21,6%

Im Vergleich der nicht rezidivierenden zu den rezidivierenden non-in-sano resezierten Basalzellkarzinome entstanden mehr Rezidive bei einer Tumordinfiltration sowohl des lateralen als auch basalen Schnittlandes. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test;  $\chi^2=0,311$ ;  $\alpha<0,05$ ; Abb. 15).

#### 4.3.4. Tumorzellennachweis im Nachresektat

67 der 247 primär nicht vollständig entfernten Basalzellkarzinome wurden nachreseziert. In der histologischen Untersuchung konnte der Pathologe nur bei einem Drittel (23/67) Fällen Tumorreste im Nachresektat finden. Davon waren 12 Tumoren in-sano reseziert, bei 11 Basalzellkarzinomen war erneut eine Schnittlandinfiltration zu erkennen. Die restlichen 44 (65,7%) Tumoren zeigten keinerlei Tumorreste in der zweiten Gewebeprobe. 5 (41,7%) der 12 nachträglich vollständig entfernten Tumoren rezidierten trotzdem im weiteren Verlauf. Bei den 11 Nachresektaten mit Randinfiltration kam es ebenfalls zu 5 (45,5%) Rezidiven.



**Abbildung 15: Anteil der infiltrierten Schnittränder bei rezidivierenden und nicht rezidivierenden primären Basalzellkarzinomen**

#### 4.3.5. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan – Meier

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 65,15 Monaten (1 bis 132 Monate). Damit wurde der Patient durchschnittlich fast fünfeneinhalb Jahre nachkontrolliert. Durch die teils sehr kurzen Nachbeobachtungszeiten war eine Aussage über die Rezidiventwicklung nicht ohne weiteres möglich. Um die reale Rezidiventwicklung einzuschätzen, war deshalb die Verwendung mathematischer Theorien, wie der Kaplan – Maier – Methode notwendig. Mit ihr war es möglich, eine Überlebenswahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt (hier bis zur Rezidiventstehung) zu berechnen. Grundidee dieser Methode ist es, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren und nicht feste Beobachtungsintervalle vorgegeben sind. Ein neues Zeitintervall wird definiert, wenn ein Rezidiv aufgetreten ist (ZIEGLER 2002).

Angewendet auf die hier vorliegenden Daten zeigte sich folgendes Bild: Die erwartete Rezidivhäufigkeit primärer Basalzellkarzinome betrug 4,4%. Zudem untersuchten wir die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit nach erfolgreicher und nicht erfolgreicher Primäroperation. War diese in-sano, blieb der Patient zu 98,3% rezidivfrei nach 132 Monaten. War die Primäroperation nicht erfolgreich, stieg die Rezidivwahrscheinlichkeit auf 16,8%.

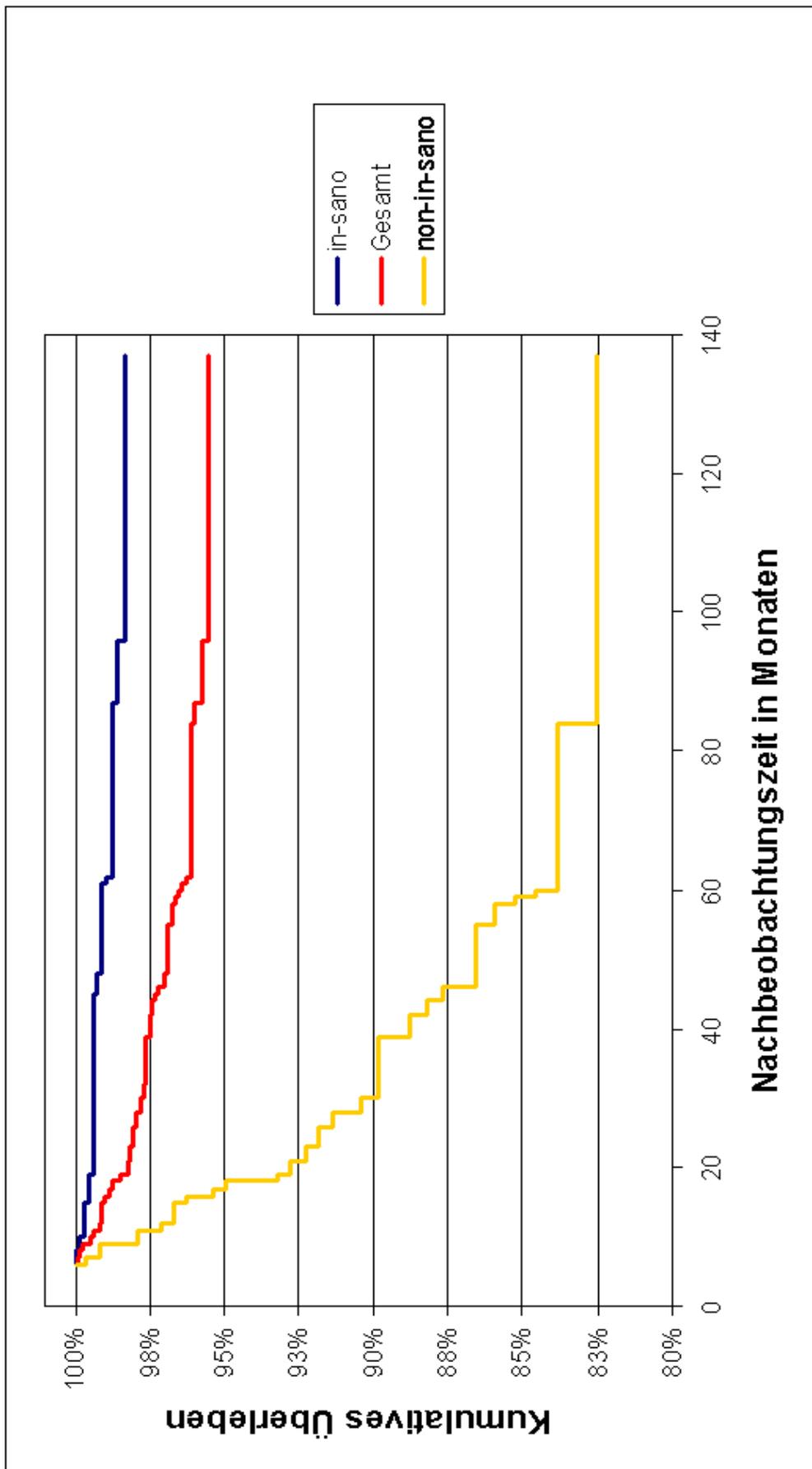


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan–Meier (1412 Primär-, 57 Rezidivtumoren)

## 5. Diskussion

### 5.1. Betrachtungen zur Alters- und Geschlechterverteilung und der non-in-sano-Resektion

In der vorliegenden Studie erfolgte die retrospektive Untersuchung von 1044 Patienten. Der Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs lag bei 71,1 Jahren. Aktuelle Untersuchungen von Boulinguez (2004), Tam Dieu (2002), Scrivener (2002), Hsuan (2004) und Laloo (2000) zeigen vergleichbare Zahlen. Diese Studien weisen Altersdurchschnitte von 65 bis 77 Jahren auf. Die größte Anzahl an Neuerkrankungen liegt im untersuchten Krankengut mit 474 im Alter von 71 bis 80 Jahren. Heckmann et al. (2002) unterstützen diese Aussage mit ihren Ergebnissen. Dort wird die höchste Inzidenz im Alter von 71 Jahren erreicht. Eine ältere Studie von Weigl (1987) aus unserer Einrichtung hatte mit durchschnittlich 65,2 Jahren noch einen niedrigeren Altersdurchschnitt. Diese Darstellungen machen deutlich, dass das Basalzellkarzinom vorwiegend bei älteren Menschen auftritt. Aufgrund der immer höheren Lebenserwartung der Gesellschaft ist mit einem weiter steigenden Neuerkrankungsalter sowie höheren Patientenzahlen zu rechnen. Damit steigt auch die medikoökonomische Bedeutung dieses Tumors.

Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens von Basalzellkarzinomen getrennt nach Geschlecht, zeigt sich eine signifikant höhere Anzahl weiblicher Patienten. Die Verteilung Männer zu Frauen betrug in dieser Untersuchung 1:1,18. Scivener (2002) beschreibt in seiner Studie anhand von 10.245 Patienten einen etwas geringeren Unterschied von 1:1,09, jedoch ebenfalls ein Überwiegen der weiblichen Patienten. Für ihn ist die höhere Lebenserwartung von Frauen der Grund für die Geschlechtsunterschiede bei der Inzidenz des Basalzellkarzinoms.

Eine weitere Ursache für das häufigere Auftreten bei Frauen könnte der verringerte männliche Bevölkerungsanteil als Folge des 2. Weltkrieges sein. Im untersuchten Patientengut ist der Unterschied gerade in den Jahrgängen der heute Achtzigjährigen besonders hoch. Letztendlich war diese Altersgruppe sogar deshalb ausschlaggebend für die signifikant höhere Inzidenz des Tumors bei weiblichen Patienten.

In den Jahrgängen der unter Siebzijährigen, die vom Krieg und der damit verbundenen Verschiebung der Geschlechtsverteilung verschont wurden, verändert sich die Situation. Hier liegt die höhere Inzidenz bei den Männern. Eine niederländische Untersuchung zeigt ein ähnliches Bild (COEBERGH 1991). Sie beschreibt signifikant mehr Neuerkrankungen bei Männern im Alter von 45 bis 75 Jahren. In den älteren Jahrgängen zeigt sich dann eine Umkehrung.

Bereinigt man die Statistik also vom verfälschenden Einfluss der Jahre 1939 bis 1945, sind die Männer deutlich häufiger vom Basalzellkarzinom betroffen. Andere wissenschaftliche Erhebungen zeigen vergleichbare Ergebnisse (STAPLES 1998, HOCHMANN & LANG 1999, BATRA 2002, SPRAUL 2002, SMEETS 2004).

Eine geschlechtsabhängige Häufung der unvollständig entfernten Tumoren konnte die vorliegende Untersuchung nicht erkennen. Auch Kumar (2000) kann keinerlei signifikante Unterschiede bei den Resektionsraten von Männern und Frauen bestätigen. In der Untersuchung von Spraul et al. (2000) zeigten Männer jedoch häufiger unvollständig entfernte Tumoren als Frauen. Ihrer Vermutung nach, lag dies an den durchschnittlich größeren Tumoren bei Männern. Mögliche Ursache dafür ist ein anderes Körperbewusstsein bei Frauen. Das äußert sich in einer früheren Tumordetektion und damit kleineren Tumoren.

Innerhalb der Altersgruppen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch interessante Unterschiede. Obwohl keine statistische Korrelation erkennbar war, schienen junge Patienten im Alter von 21 bis 30 und sehr alte von 91 bis 100 hierbei tendenziell ein höheres Risiko einer unvollständigen Resektion zu besitzen. Non-in-sano-Raten von 25% bei den jungen und 35,3% bei den älteren Patienten wiesen darauf hin. Mögliche Erklärungen für die hohe Zahl bei jüngeren Patienten liefern Lefel et al. (1991) mit ihrer Studie. Sie entdeckten bei jungen Patienten vermehrt aggressiv wachsende Basalzellkarzinome. Aufgrund des seltenen Auftretens in jüngeren Jahren warnen sie vor Fehldiagnosen und der damit verbundenen Gefahr der inkompletten Entfernung und Rezidivierung. Ihre Studie zeigt deutlich häufiger undifferenzierte Wachstumsformen bei Frauen und Männern unter 35 als bei Menschen höheren Alters. Unterstützung erhalten sie von Cox (1992). Er empfiehlt eine lange Nachbeobachtung junger Basaliompatienten, da sie ein hohes Risiko für Zweittumoren und Lokalrezidive besitzen.

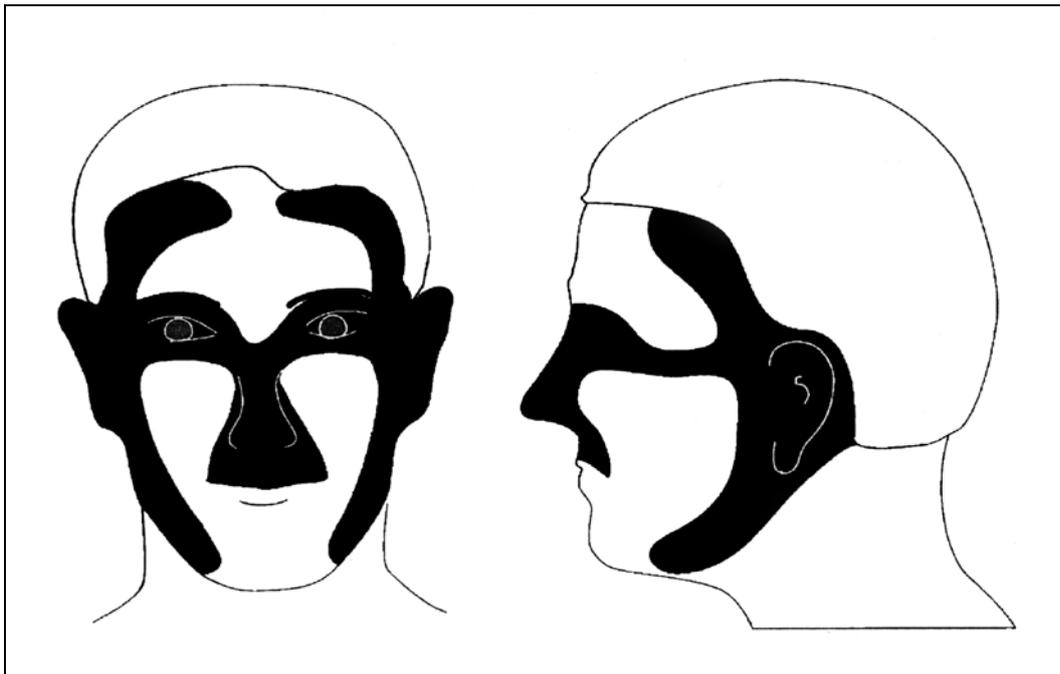
Milroy et al. (2000) bestätigen die von Leffel et al (1991) befürchtete erhöhte non-in-sano-Rate bei jungen Patienten. Dies erklären sie jedoch mit der Wichtigkeit einer guten postoperativen Ästhetik, die häufig in zu geringen Sicherheitsabständen bei der Entfernung des Tumors resultiert. Im Gegensatz zu Leffel (1991) konnten Milroy et al. (2000) jedoch keine signifikanten Unterschiede im Wachstumsmuster der Basalzellkarzinome verschiedener Altersgruppen feststellen. Das vermeintlich aggressivere Verhalten führen sie auf eine geringere DNA-Reparaturfähigkeit dieser Patienten zurück, wodurch sich der histologisch gleiche Tumor schneller ausbreiten kann. Unterstützung erhält ihre Studie von den Ergebnissen Batra et al. (2002). Die Forscher konnten bei Patienten unter 35 Jahren ein deutlich geringeres subklinisches Tumorstadium nachweisen. Dies führten sie auf den durchschnittlich kleineren Tumordurchmesser bei jüngeren Patienten zurück, deren Aufmerksamkeit für Veränderungen im Gesichtsbereich möglicherweise höher war als bei älteren Patienten.

## **5.2. Betrachtungen zur Lokalisation und non-in-sano-Resektion**

Zwei Drittel aller hier untersuchten Basalzellkarzinome traten im Bereich des Mittelgesichts auf. Damit war dieser Gesichtsteil signifikant häufiger betroffen als die anderen Regionen. Andere Studien fanden eine ähnliche Verteilung in ihrem Krankengut (WEIGL 1987, GRÜN et al. 1999, SMEETS 2004). Wichtigster Einflussfaktor der Entstehung ist für Rassner et al. (1993) zweifellos die chronische UV-B Lichtexposition. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass das Auftreten von Basaliomen nicht streng mit den Regionen der stärksten Lichtbelastung übereinstimmt. Heckmann und Kollegen (2002) teilen diese Ansicht. Sie fanden heraus, dass Schläfe und Wange fünfmal mehr UV-B Strahlung aufnehmen als die orbitale Region, diese jedoch häufiger vom Basalzellkarzinom betroffen ist. Ihre Vermutung ist nun, dass Parameter wie eine veränderte Oberflächenbeschaffenheit und geringere Dicke der Haut in betroffenen Bereichen einen nicht unbedeutenden Effekt auf die Genese des Basalzellkarzinoms haben. Dies hat Einfluss auf die Expression von Metallproteasen wie Kollagenasen, die für die Tumorexpansion wichtig sind (GOSLEN 1986).

In diesem Zusammenhang sollte der Begriff „H – Zone“ erwähnt werden. Einige Autoren bezeichnen damit einen Bereich im Gesicht, den sie als Hochrisikoregion für

die non-in-sano-Resektion und die Entstehung von Rezidiven einstufen (THISSEN 1999, SMEETS et al. 2004, Abb. 17). Im Patientengut von Breuninger und Dietz (1991) scheint der Grund für die Konzentration der non-in-sano-Resektion in der „H-Zone“ im histologischen Tumortyp zu liegen. Ihren Ergebnissen nach ist in diesen Regionen des Gesichts ein vermehrter Anteil sklerosierender Basalzellkarzinome festzustellen. Diese tragen bekanntlich ein erhöhtes Risiko zur non-in-sano-Resektion und zur Rezidiventwicklung (KOPLIN and ZAREM 1980).



**Abbildung 17: Die H-Zone (nach SMEETS et al. 2004)**

Die Lokalisation des Basalzellkarzinoms im Gesicht war in der vorliegenden Untersuchung kein aussagekräftiger Einflussfaktor auf die non-in-sano-Resektion. Für so genannte Risikoregionen wie Nase und periorbitaler Bereich war im Gegensatz zu den Ergebnissen von Robinson (2000), Nagore (2001) und Wilson et al. (2004) kein statistischer Zusammenhang zu sehen. Die gute Kenntnis des Gesichtschirurgen um die dortigen topographischen Gegebenheiten und die Rekonstruktionsmöglichkeiten ist möglicherweise der Grund dafür.

Viele Autoren konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Ort des Auftretens und einer vermehrten Misserfolgsrate ausmachen (ROBINSON 2000, NAGORE 2001, WILSON 2004). Im Krankengut von Griffiths (1999) waren 13% der periorbitalen und 12% der nasalen Basalzellkarzinome nicht vollständig entfernt worden. Der

Durchschnitt lag bei 7%. Beeindruckende Zahlen liefert eine Studie über 141 periokuläre Basalzellkarzinome (SPRAUL et al. 2000). Lediglich 47,6% der dort auftretenden Tumoren konnte im gesunden Gewebe entfernt werden. Da nur 15,7% dieser Tumoren rezidierten, vermuten Spraul und Kollegen eine falsche Diagnosestellung des Pathologen oder die Nekrose der verbleibenden Tumormassen.

Auch Griffiths (1999) vermutet, dass die periorbitale Region besondere Schwierigkeiten bei der pathohistologischen Aufarbeitung verursacht. Das wiederum führt seiner Meinung nach zu Fehleinschätzungen des Resektionsrandes. Grund für diese Annahme war die geringe Anzahl verbleibender Tumorzellen im Nachresektat periorbitaler Tumoren in seiner Studie. Lediglich bei einem Viertel der dort nachresezierten Basalzellkarzinome gelang ein Tumornachweis.

Die Studie von Batra (2002) fand die höchsten non-in-sano-Raten in den Gesichtsrregionen, wo Haut direkt über Knochen oder Knorpel liegt. Im Gegensatz zu Breuninger (1991), der unterschiedlich häufig auftretende histologische Subtypen für höhere non-in-sano-Resektionen verantwortlich macht, vermutet Batra, dass ein unbemerktes unterminierendes Tumorwachstum entlang des Perichondriums und Periosts eine wichtige Einflussgröße ist. Diese Auffassung wird auch von Hochmann und Lang (1999) geteilt. Es entsteht, wie bei einem Eisberg, ein kleiner, klinisch sichtbarer Tumor, der aber eine große unterminierende Ausbreitung besitzt (HOCHMANN und LANG 1999). Während das unterminierende Wachstum bei 90% aller Tumoren nicht mehr als 1 Millimeter beträgt, sind bei den restlichen 10% Unterschiede von bis zu 19 Millimetern zu beobachten (EPSTEIN 1973). Andere Autoren äußern ähnliche Vermutungen (LANG and MAIZE 1986, MOHS 1978). Sie halten eine Penetration des Tumors in die „embryonic fusion planes“ für möglich. Diese Zonen, die durch das Verschmelzen der einzelnen Gesichtswülste bei Gesichtsentwicklung entstehen, besitzen ihrer Meinung nach gegenüber dem Tumorwachstum eine geringe Resistenz (LANG und MAIZE 1986).

Auch die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete, nicht signifikante Häufung der unvollständigen Resektionen am Ohr ließe sich hiermit erklären. Weitere Gründe hierfür sind möglicherweise die ästhetisch schwierige Defektdeckung am Ohr und der Mangel an geeignetem Ersatzmaterial. Die entstehenden Defekte wurden in nahezu

allen Fällen durch End-zu-End Vereinigung geschlossen. Das daraus entstehende Problem einer schlechten postoperativen Ästhetik ließ den Chirurgen möglicherweise bei der Wahl eines ausreichenden Sicherheitsabstandes zögern. Auch andere Regionen wie beispielsweise die Nase waren hiervon betroffen.

Kumar et al. (2000) machen neben dem Ohr den Skalp als Risikoregion aus. Ihre Vermutung ist, dass der Tumor im Skalpbereich, durch Haare überdeckt, länger unbemerkt wachsen kann. Somit wäre er im Durchschnitt größer als Basalzellkarzinome im sichtbaren Bereich und daher schwieriger zu entfernen.

Auf die besonderen anatomischen Merkmale des inneren Augenwinkels weisen Pieh et al. (1999) hin. Sie erklären das Auftreten von schwierig zu beherrschenden Basalzellkarzinomen mit einer schnellen Tiefeninvasion des Tumors und dem nahen lacrimalen System, das unbedingt erhalten werden sollte. Daten aus der vorliegenden Studie zeigen ebenfalls den inneren Augenwinkel als Risikoregion. Obwohl nicht signifikant unterschiedlich sind 20,4% der Basalzellkarzinome am inneren Lidwinkel non-in-sano reseziert worden. Drei der vier Zweitrezidive besaßen ihre Lokalisation an Nasenwurzel und innerem Augenwinkel und unterstreichen damit die These von Spraul et al. (2000). Die meisten Autoren kommen letztlich zu dem Schluss, dass die ästhetische Wertigkeit einer Region und nahe liegende anatomisch relevante Strukturen direkten Einfluss auf das Problem der non-in-sano-Resektion haben (SPRAUL et al. 2000).

### **5.3. Tumorgröße, non-in-sano-Resektion und Rezidiv**

Basalzellkarzinome im Gesicht werden zumeist früh erkannt und können dadurch bei noch geringer Größe entfernt werden. Die vorliegenden Ergebnisse lassen diese Schlussfolgerung zu. 959 der 1412 untersuchten Primärtumoren waren im Durchmesser nicht größer als 10 mm und insgesamt 92,1% nicht größer als 20 mm. Die Untersuchung von Kumar und Kollegen (2000) kommt zu nahezu identischen Ergebnissen. Bei ihnen waren 91% von 879 Tumoren unter 20 mm im Durchmesser.

Viele Studien konnten einen direkten Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Resektionserfolg ausmachen (KOPLIN und ZAREM 1980, KUMAR 2000, BATRA 2002). Wir konnten ebenfalls zeigen, dass sich die mittleren Tumordurchmesser der in-sano und der non-in-sano-Resektion signifikant unterscheiden. Größere Tumoren

wurden also deutlich häufiger unvollständig entfernt. Ursächlich dafür scheint die größere unterminierende Ausbreitung des Tumors zu sein, die mit steigender Tumorfäche zunimmt (BREUNINGER und DIETZ 1991). Die Ergebnisse zeigen, dass ein höherer Sicherheitsabstand bei größeren Tumoren notwendig und sinnvoll ist. Den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Dermatologischen Gesellschaft, die bei Tumordurchmessern unter 2 cm einen Sicherheitsabstand von 3 - 5 mm empfehlen (BREUNINGER und GARBE 2005), sollte entsprochen werden. Größere Tumoren und solche mit klinisch sklerodermiformem Erscheinungsbild sollten jedoch 5 - 10 mm im Gesunden abgesetzt werden, in Einzelfällen sogar 15 mm.

Der Zusammenhang zwischen Größe des Primärtumors und dem Risiko der Rezidiventwicklung wurde von Breuninger und Kollegen (1992) nachgewiesen. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Basalzellkarzinome, die später ein Rezidiv entwickelten, eine im Mittel doppelt so große Tumorfäche hatten, als die Basalzellkarzinome, die nicht rezidierten. Eine Korrelation zwischen diesen Faktoren bestätigt auch die vorliegende Studie. Mit 1,4 cm zu 1 cm ist der mittlere Durchmesser von im Verlauf rezidivierenden Basalzellkarzinomen signifikant größer als der Durchmesser nicht rezidivierender (Mann-Whitney-U-Test,  $u=0,021$ ,  $\alpha<0,05$ ). Smeets und Kollegen (2004) sahen in ihrer Studie von nach der mikrographischen Methode nach Mohs operierten Basalzellkarzinomen bei über drei Zentimeter großen Tumoren ebenfalls eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit als bei kleineren Tumoren (8% vs. 4%).

#### **5.4. Histologische Subtypen, non-in-sano-Resektion und Rezidiventwicklung**

Das solide Basalzellkarzinom stellt die häufigste Differenzierungsform dieses Tumors dar. Im hier untersuchten Krankengut wurden 79,1% aller untersuchten Neoplasien diesem Subtyp zugeordnet. Multifokale Tumoren mit 8,2% und sklerodermiforme (morpheaartige) Tumoren mit 4,8% spielten eine untergeordnete Rolle. Diese Verteilung ist über die Jahrzehnte hinweg gleich geblieben. Weigl (1987) konnte mit 75,8% soliden Tumoren und 8% sklerodermiformen Subtypen eine ähnliche Verteilung aufzeigen. Biesterfeld (1994), der eine gut nachvollziehbare Klassifikation der Basalzellkarzinome vornahm, hat abweichende Zahlen. Multizentrische und sklerodermiforme Tumoren hatten bei ihm einen Anteil am Krankengut von jeweils 15%.

Unterschiede in der histologischen Klassifizierung machen einen Vergleich der vorliegenden mit anderen Arbeiten schwierig. Als Beispiel sind die vom Pathologen als metatypisch bezeichneten Neoplasien zu nennen. Diese erstmals 1922 von Darier und Férrand beschriebenen Basalzellkarzinome konnten zu einem hohen Anteil von 40% nur unvollständig entfernt. Viele Autoren lehnen die metatypischen Basalzellkarzinome jedoch als Subtyp ab (BIESTERFELD 1994, STADLER und HARTWIG 2003,). Sie bezeichnen solche Fälle als „Basalzellkarzinome mit epidermoider Differenzierung“, die kein von den soliden Tumoren abweichendes biologisches Verhalten aufweisen würden. Die davon noch abgrenzbaren Fälle wären dann Plattenepithelkarzinome. Die hohe non-in-sano-Rate solcher Tumoren bestätigt zumindest ein aggressiveres Verhalten der bei uns so eingeteilten Basalzellkarzinome.

Nach Koplin und Zarem (1980) gibt es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der non-in-sano-Resektion und der Histologie des Tumors. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Aussage. Es sind sklerodermiforme, multifokale und metatypische Basalzellkarzinome, bei denen mit einer erhöhten non-in-sano-Rate zu rechnen ist. Auch eine squamöse Differenzierung scheint Einfluss auf die non-in-sano-Rate zu haben (KUMAR 2000). Ein höherer Anteil unvollständig entfernter sklerodermiformer, multifokaler und metatypischer Tumoren zeigte sich dann auch in der Rezidivgruppe. Hier traten anteilig mehr nicht solide Wachstumsformen auf als bei primären Basalzellkarzinomen. In diesem Zusammenhang stellten Lang und Maize (1986) die Frage, ob das rezidivierende Basalzellkarzinom von Beginn an aggressiver wächst als das nicht rezidivierende, oder ob sich diese Aggressivität erst bei der Rezidiventwicklung einstellt. Histologische Merkmale, wie die unregelmäßige Palisadenstellung der Tumorzellen, mikronoduläres und infiltrierendes Wachstum drücken ein aggressiveres Wachstum aus. Ihren Ergebnissen nach zeigen sich diese Eigenschaften vermehrt bei rezidivierenden Basalzellkarzinomen.

Damit wären die hohen Rezidivraten bei schon zuvor rezidivierten Basalzellkarzinomen durch die Therapie bedingt. Aggressivere Tumorvarianten würden durch den schwieriger zu erreichende Resektionserfolg chirurgische selektiert und somit bei den Rezidiven vermehrt auftreten.

Die Studie von Boulinguez und Kollegen (2004) zeigt jedoch, dass sich bei wieder auftretenden Tumoren ein invasiveres Wachstumsmuster entwickelt. 24% der initial

nicht aggressiven und 31% der initial aggressiven Tumoren bildeten im weiteren Verlauf histologische Merkmale, die auf ein infiltrierenderes Wachstum schließen ließen. Lang und Maize (1986) vertreten die Ansicht, dass einige solide Basalzellkarzinome genauso aggressiv und destruierend wachsen können wie infiltrierende Subtypen. Jedoch ist für sie klar, dass der Anteil dieser aggressiven soliden Basalzellkarzinome an deren Gesamtzahl relativ gering ist. Anhand der hier gefundenen Ergebnisse kann keine statistische Aussage darüber gemacht werden. Allerdings zeigten sich bei den Mehrfachrezidiven überwiegend solide Basalzellkarzinome, was die Ansicht von Lang und Maize (1986) unterstützt.

In der vorliegenden Studie war das Risiko, ein Rezidiv nach non-in-sano-Resektion zu entwickeln, bei den Misch- und Sonderformen am höchsten. Verantwortlich dafür könnten die Mischtumoren mit soliden und morpheaartigen Tumoranteilen sein. Hier wurde möglicherweise aufgrund des soliden Grundcharakters des Tumors ein zu konservativer Therapieweg eingeschlagen.

Die von den Verfassern vermuteten vermehrten Rezidive bei morpheaartigen und metatypischen Basalzellkarzinomen waren ebenfalls zu sehen. Unterstützung finden diese Resultate bei Kumar (2000), der auf das infiltrierendere Wachstum metatypischer Basalzellkarzinome hinwies. Breuninger et al. (1992) sahen signifikant häufiger Tumorreste bei non-in-sano entfernten morpheaartigen Basalzellkarzinomen, mit dem Ergebnis einer erhöhten Rezidivrate.

### **5.5. Defektdeckung, non-in-sano-Resektion und Rezidiventwicklung**

Die Deckung des Defektes hatte im untersuchten Patientenkollektiv keinen direkten Einfluss auf den Resektionserfolg, da sie ein der Tumorentfernung folgender Operationsschritt ist. Klar ist jedoch, dass der Operateur sich vor der Tumorentfernung darüber Gedanken machen muss, wie er den entstehenden Defekt verschließt. Dabei ist die Entscheidung stark von den anderen hier getesteten Variablen abhängig. Es haben die Größe und der damit resultierende Defekt, die Lokalisation und das klinische Erscheinungsbild des Tumors großen Einfluss auf die Art der verwendeten Verschlussstechnik. Letztendlich liegt die Entscheidung aber beim Operateur, für welche Art der Rekonstruktion er sich entscheidet. Daher war die Herstellung eines Zusammenhanges zwischen der non-in-sano-Resektion und der Defektdeckung und eine Bewertung nicht einfach und möglicherweise auch nicht sinnvoll.

Als Beispiel soll hier der End-zu-End-Verschluss dienen, dem in der vorliegenden Untersuchung die geringsten non-in-sano-Resektionen vorausgingen. Er wird hauptsächlich bei kleineren Tumoren angewendet (LINNBACH 2001). Die Untersuchung hinsichtlich der Tumorgöße zeigte, dass kleinere Tumoren grundsätzlich ein geringeres Risiko zur unvollständigen Entfernung tragen. Die geringere Zahl der non-in-sano-Resektionen beim End-zu-End-Verschluss war daher wohl eher der durchschnittlich geringeren Tumorgöße geschuldet als dem gewählten plastischen Defektverschluss.

Die Vollhauttransplantation wird zumeist bei größeren Tumoren und an bestimmten Lokalisationen, wie beispielsweise der Nase, eingesetzt (LINNBACH 2001). Dies zeigt auch die vorliegende Studie, wo dieser Art der Rekonstruktion der größte mittlere Tumordurchmesser von 1,51 cm vorausging. Auch hier waren möglicherweise die von Linnbach genannten Faktoren ursächlich für die mit 28,8% sehr hohen Resektionsmisserfolge. Wilson et al. (2004) hingegen konnten keine Unterschiede bei den non-in-sano-Raten der einzelnen Defektdeckungsarten erkennen. Jedoch wurden in ihrer Studie größere Lappenplastiken und komplexe Rekonstruktionen nur von erfahrenen Chirurgen durchgeführt, was möglicherweise Einfluss auf die Statistik hat.

Ein Diskussionspunkt beim Wundverschluss ist die Frage nach dem Zeitpunkt des selbigen. An unserer Einrichtung wurde im Untersuchungszeitraum in 1368 Fällen der sofortige Wundverschluss durchgeführt. Vorteile dieser Methode sind das für den Patienten angenehmere einzeitige Vorgehen und der geringere Personal- und Kostenaufwand. Problematisch wird der primäre Wundverschluss im Fall der non-in-sano-Resektion. Zum einen ist die Identifikation der betroffenen Stelle durch schon durchgeführte Lappenplastiken und Hautverschiebungen schwierig (NIEDERHAGEN et al. 2000). Zum anderen sind zur Deckung der Nachresektion gegebenenfalls weitere Verschlussstechniken notwendig, die die postoperative Ästhetik beeinträchtigen. Von manchen Autoren wird daher bei bestimmten Tumoren das zweizeitige Vorgehen empfohlen (PIEH et al. 1999, GRÜN et al. 1999). Dabei soll ein Wundverschluss erst stattfinden, wenn tumorfreie Resektionsgrenzen bestätigt wurden. Grün et al. (1999) empfehlen diese Praxis bei großen Tumoren, Rezidiven und Basalzellkarzinomen in anatomisch ungünstigen Regionen.

Im vorliegenden Krankengut wurden lediglich 44 Fälle in einer solchen Weise therapiert. Dabei fällt auf, dass nahezu ein Drittel dieser zweizeitig behandelten Tumoren nicht im Gesunden entfernt wurde. Das waren signifikant mehr als der Durchschnitt. Als Erklärung ist eine von Albom (1977) geäußerte Vermutung denkbar. Für ihn ist die verzögerte Defektdeckung in den Fällen sinnvoll, bei denen der Operateur trotz Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes Zweifel an der vollständigen Entfernung des Tumors hat. Somit entschied sich der Operateur in unseren 44 Fällen völlig zu Recht zum zweizeitigen Vorgehen, da diese Tumoren häufiger einen Randbefall zeigten. Nach Eingang des Histologieberichtes war dann gegebenenfalls eine Entfernung von Tumorrestgewebe möglich, ohne einen schon gedeckten Defekt wieder öffnen zu müssen. Bei tumornahen wichtigen anatomischen Strukturen ist mit dieser Prozedur vielleicht öfter deren Erhalt möglich, wenn man deren Entfernung erst bei einer histologisch nachgewiesenen Infiltration vornimmt (NIEDERHAGEN 2000).

## **5.6. Die Mehrfacherkrankung - eine therapeutische Herausforderung?**

Im ausgewerteten Krankengut befanden sich 164 Patienten, die an mehr als einem Basalzellkarzinom erkrankt waren. Dies entsprach einem Anteil von 15,7% am Gesamtkollektiv. Der Anteil an den primären Tumoren lag sogar bei 37,7% (532/1412). Anhand dieser Daten liegt die Vermutung nahe, dass bei einmal erkrankten Patienten vermehrt weitere Basalzellkarzinome auftreten. Die Studie von Marghoob et al. (1993) bestätigt diese Beobachtung. Das kumulierte 5-Jahresrisiko an einem weiteren oder mehr Basalzellkarzinomen betrug in ihrer Studie 45,2%.

Wilson und seine Kollegen (2004) beschrieben eine signifikant höhere Zahl an inkompletten Tumorentfernungen, wenn mehrere Tumoren in einer Operation exzidiert wurden. Der erhöhte Zeitdruck, unter dem der Chirurg in diesen Fällen steht, war für sie die einzig mögliche Erklärung dafür. Wir konnten in der vorliegenden Studie genau wie Wilson et al. (2004) signifikant mehr non-in-sano-Resektionen bei Mehrfacherkrankungen ausmachen. Betrachtet man die Ergebnisse genauer, so zeigte sich jedoch bei simultanen Entfernungen mehrerer Tumoren eine niedrigere non-in-sano-Rate als bei Mehrfachtumoren, die getrennt entfernt wurden. Dieser Unterschied zeigte aber keine Signifikanz. Nahe beieinander liegende Einzeltumoren waren hier

möglicherweise der Grund. In diesem Fall konnten die Tumoren wie ein Einzeltumor exzidiert und gedeckt werden. Zwei Gründe sind hier diskussionswürdig. Zum einen muss das mögliche Auftreten von aggressiv wachsenden Tumoren bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen untersucht werden. Zum anderen verleitet das durch multiple Exzision geringere Angebot an gesundem Gewebe zum plastischen Defektverschluss den Chirurgen vielleicht zu einem geringeren Sicherheitsabstand, was in höheren non-in-sano-Raten resultiert.

### **5.7. Betrachtungen zur non-in-sano-Resektion und dem Rezidiv**

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden 247 der 1412 (17,5%) primären Basalzellkarzinome inkomplett entfernt. Im Vergleich zu Studien von Gooding (1965) mit 5,5%, Richmond und Davie (1987) mit 7,88%, Pascal et al. (1981) mit 11,6% sind hier anteilig deutlich mehr non-in-sano-Resektionen aufgetreten. Da das jeweilige Studiendesign stark voneinander differiert, fällt ein Vergleich jedoch schwer. Pascal und Kollegen (1981) beschränkten beispielsweise ihre Untersuchung auf Basalzellkarzinome ohne Knocheninfiltration. Ebenso schlossen sie multifokale Tumoren aus, von denen in der vorliegenden Studie über 30% unvollständig entfernt wurden.

Hauben et al (1982) finden mit 20,7% eine ähnliche Rate inkomplett entfernter Tumoren. Verwunderlich ist allerdings ihre Rezidivrate nach vollständiger Tumorentfernung, die mit 22,8% nahezu identisch mit den 25,6% Rezidiven nach inkompletten Exzisionen war.

„Verantwortlich für ein Tumorrezidiv sind nicht eliminierte Tumorreste“. Diese Aussage von Petres und Rompel (1993) ist grundlegend für das Verständnis der Rezidiventwicklung. Entfernt man alle Zellen eines Basalzellkarzinoms, so ist eine Heilungsrate von 100% zu erwarten (SCHUBERT 2000). Tatsächlich kann jedoch eine pathologisch bestätigte vollständige Resektion keine Garantie für die Rezidivfreiheit geben (ZIMMERMANN 2001). Dies bestätigen auch die hier gefundenen Ergebnisse. Von 1165 primären Basalzellkarzinomen, die in der vorliegenden Studie primär im Gesunden entfernt wurden, rezidierten 13 (1,1%). Die Literatur zeigt hierzu mit 0% bis 1,3% Rezidiven vergleichbare Ergebnisse (PASCAL et al. 1968, WILSON 2004, FOO 1990). Mögliche Erklärungen für solche Fälle sind bei der pathologischen Aufarbeitung zu suchen. Einzelne kleine Tumornester, die sich in nicht untersuchten Schnitt-

rändern befinden, können eine Ursache für Rezidive sein, die nach einer scheinbaren in-sano-Resektion auftreten (DIXON et al. 1989). Sarma et al. (1984) vermuteten, dass Zweittumoren, die an der gleichen Stelle wie der Ersttumor auftreten, als Rezidiv fehlinterpretiert werden könnten. Dies ist ihrer Meinung nach im Fall der adäquaten als auch der inadäquaten Resektion möglich.

Betrachtet man die Rezidivhäufigkeit nach unvollständigen Entfernungen, so waren im untersuchten Krankengut signifikante Unterschiede auszumachen. Das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, war bei unvollständigen Resektionen um den Faktor 12,9 höher als nach der vollständigen Tumorentfernung. Viele Studien zeigen ähnlich signifikante Differenzen. Pascal et al. (1968) machten hier eine Erhöhung der Rezidivrate auf 33% aus. Andere Forscher beschrieben 26% bis 67% Rezidive (DE SILVA 1985, SUSSMANN 1996, ZIMMERMANN 2001, NAGORE et al. 2003). Bemerkenswert ist hier die Studie von Nagore et al. (2003). Sie untersuchten das Rezidivrisiko von Basalzellkarzinomen nach in-sano- und non-in-sano-Resektion. Zwar konnten sie ebenfalls ein höheres Risiko zur Rezidiventwicklung bei non-in-sano-Resektion ausmachen, fanden jedoch keinen signifikanten Unterschied zur in-sano-Resektion.

Sarma et al. (1984) stellten sich die Frage, ob die Information vom Pathologen „Tumor nicht im Gesunden entfernt“ gleichbedeutend mit Tumorresiduen im Gewebe ist. Dafür untersuchten sie die Nachexzise von tumorpositiven Schnitträndern und fanden nur in 7% der Fälle Tumorreste. Als Erklärung vermuteten sie, dass der Tumor genau bis zum Absetzungsrand reicht oder aber einzelne Zellen und kleinste Tumorzellenverbände im Nachexziseat vom Pathologen nicht aufgespürt werden können. Bielewicz und Kollegen (1992) waren mit der mikrographischen Chirurgie nach Mohs in der Lage, in 55% der Fälle Tumorreste im Nachexziseat zu finden. Auch sie vermuteten, dass die pathologische Untersuchungsmethode in Studien, die weniger verbleibende Tumorzellen finden, nicht alle Schnittränder abdeckt. Die vorliegende Studie zeigte vergleichbare Ergebnisse. Lediglich 34% der Nachresektate enthielten Tumorreste.

Viele Autoren halten auch die Spontanregression der in situ verbleibenden Tumorreste bei der Wundheilung für möglich (HAUBEN et al. 1982, SARMA 1984, BIELEY 1992, BREUNINGER 1992). Dafür gibt es auch in der vorliegenden Arbeit wichtige Hinweise. Zum einen konnten lediglich bei 23 von 67 (34,3%) nachresezierten Tumo-

ren Tumorreste nachgewiesen werden. Andererseits trat nach unvollständiger Resektion ein relativ geringer Anteil der Tumoren wieder auf. Lediglich 35 der 247 (14,2%) unvollständig entfernten Tumoren rezidierten. Die Spontanregression der verbleibenden Tumorreste scheint ursächlich dafür, dass nicht alle dieser non-in-sano entfernten Tumoren wieder auftraten. In einer Untersuchung von Zimmermann et al. (2001) rezidierten 58% der inkomplett entfernten Tumoren nicht. Laut Breuninger et al. (1992) ist die Zahl dieser spontan zerfallenden Basaliomreste vom histologischen Typ, der zurückgebliebenen Tumormasse und dem klinischen Tumordurchmesser abhängig. Während in ihrer Studie 71% der soliden Tumoren spontan regredierte, waren es nur 19% der fibrosierenden Basalzellkarzinome. Die Abmessung der fibrosierenden, sklerodermiformen Tumoren ist klinisch zumeist schwieriger einzuschätzen. Dadurch sind größere in situ verbleibende Tumorreste denkbar. Somit sind die Aussagen von Breuninger et al. (1992) nachvollziehbar, die bei fibrosierenden Tumoren bedeutend höhere Rezidivraten fanden als beim soliden Typ.

Insgesamt gesehen kam es in der vorliegenden Untersuchung zu deutlich weniger Rezidiven als wir erwarteten. Eine ältere Arbeit aus unserer eigenen Einrichtung hatte noch 34% Rezidive nach unvollständiger Tumorentfernung ausgewiesen (WEIGL 1987). Damit stimmt sie mit den Angaben von Pascal et al. (1968) überein, der 33% Rezidive nach non-in-sano Entfernungen beschrieb. Eine Erklärung für die jetzt geringere Zahl ist schwerlich zu finden. Der eventuell zu geringe Nachbeobachtungszeitraum ist ein Lösungsansatz. Andererseits ist eine möglicherweise verbesserte histologische Detektion auch kleinerer Tumorverbände im Schnitttrand denkbar, die dem Pathologen früher entgangen sind. Die damit als Misserfolg gewerteten Entfernungen rezidierten aufgrund geringer verbleibender Tumormassen im Nachhinein seltener. Einen Hinweis auf genauere pathologische Ergebnisse ist die geringere Rezidiventwicklung in untersuchten Krankengut, die nach vollständiger Resektion, die bei Weigl (1987) noch 6,7%, jetzt 1,1% betrug.

Die Infiltration von Basalzellkarzinomen in Nachbarstrukturen wie Knochen, Knorpel, Muskel und Nervengewebe ist ein seltenes Ereignis. Schubert und Müller (1997) beschrieben einen Anteil von 0,5% Basalzellkarzinomen mit Knochenbeteiligung an seinem Gesamtkrankengut. Das Eindringen von Tumorzellen in das Perineurium ist nach Niazi und Lamberty (1993) ebenfalls nicht häufig. In ihrem Krankengut mit 3355 Tumoren betraf dies 6 (0,178%) Tumoren. Die hier vorliegende Studie findet ähnliche

Ergebnisse. Lediglich 49 Tumoren hatten Nachbarstrukturen infiltriert, darunter eine Knochenbeteiligung (0,07%) und eine perineurale Infiltration (0,07%).

Es konnte gezeigt werden, dass signifikant mehr Basalzellkarzinome mit Nachbarstrukturinfiltration non-in-sano reseziert wurden. Auch rezidivierten Tumoren mit beteiligten Nachbarstrukturen signifikant häufiger. Das Eindringen in Nachbarstrukturen, was häufig nur bei eindeutig malignen Tumoren wie dem Plattenepithelkarzinom zu sehen ist, ist besonders im Vorfeld metastasierender Basalzellkarzinome zu sehen (SNOW 1993, Berlin 2002). Daher erscheint eine besondere Beachtung derjenigen Basalzellkarzinome notwendig, um mögliche aggressive Wachstumsformen zum frühest möglichen Zeitpunkt therapieren zu können.

Die Anzahl der vom Pathologen tumorpositiv gewerteten Schnittränder hat Einfluss auf die Rezidiventwicklung. Der vorliegenden Studie nach betrug die durchschnittliche Anzahl befallener Schnittränder primärer Tumoren mit nachfolgendem Rezidiv 2,1. Nicht rezidivierende non-in-sano resezierte Basalzellkarzinome hatten im Mittel nur 1,5 tumorbefallene Schnittränder. Obwohl sie es vermuteten, konnten Wilson et al. (2004) jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede des Rezidivverhaltens in Abhängigkeit zur Anzahl befallener Schnittränder erkennen.

Keinen Einfluss scheint dagegen die Lokalisation der infiltrierten Schnittränder auf das Rezidivverhalten in der hier vorliegenden Studie zu haben. Es macht also keinen Unterschied, ob Tumorresiduen in lateralen oder basalen Resektionsflächen verbleiben (PASCAL 1968, WILSON 2004). Sind aber sowohl die laterale als auch die basale Fläche betroffen besteht ein höheres Risiko für eine Rezidivierung (BREUNINGER et al. 1992, RICHMOND 1987). Wir fanden zwar ebenfalls mehr Rezidive nach Infiltration von basaler und lateraler Schnittfläche, konnten jedoch keine Signifikanz nachweisen.

Diese von Breuninger et al. (1992) und Richmond (1987) beschriebene Häufung lässt sich möglicherweise auf die grundsätzliche Tatsache zurückführen, dass die Infiltration von zwei Schnitträndern per se schon ein höheres Risiko in sich birgt.

Unterschiedliche Meinungen sind über die Notwendigkeit der Nachresektion bei non-in-sano-Resektionen zu finden. Viele Autoren empfehlen ein weiteres chirurgisches Engagement (KOPLIN 1980, HÄRLE 1993, ROBINSON 2000). Sie begründen dies

mit einer weniger extensiven Chirurgie und deutlich geringeren Rezidivraten. Jedoch ist auch nach einer Nachexzision mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen als nach sofortiger Entfernung im Gesunden (ZIMMERMANN 2001). Die besten Chancen zur kompletten Tumorentfernung bestehen also bei der ersten Resektion. Die eigene Untersuchung unterstützt diese Aussage. Sie zeigt sogar, dass das weitere Vorgehen keinen Einfluss mehr auf die Rezidivhäufigkeit hatte. Mit Rezidivraten von 14,9% bei Nachresektion und 13,9% bei Nachbeobachtung war kein signifikanter Unterschied in den Therapieverfahren auszumachen. Die Ursache könnte in einer unterschiedlichen Wertigkeit der histologischen Diagnose liegen, Tumorreste als letzte Ausläufer im Schnitttrand oder Tumorreste als Zeichen einer Absetzung mitten durch einen Ausläufer, der auch jenseits des Schnitttrandes im Gewebe weiter besteht. Hauben et al. (1982) fanden ihrerseits eine höhere Rezidivrate nach der Nachresektion eines unvollständig entfernten Tumors. In ihrer Studie bildeten 10 der 17 nachbehandelten Tumoren ein Rezidiv aus, während keiner der 22 nachbeobachteten Basalzellkarzinome wieder auftrat. Im Kontrast dazu stehen die Ergebnisse von Richmond und Davie (1987). Keiner der sieben nachresezierten Tumoren ihrer Studie zeigte ein Rezidiv. Jedoch waren 23 der 60 (38,3%) von einem Rezidiv betroffen. Insgesamt muss man allerdings die Frage nach dem Auswahlkriterium stellen, dass den Chirurgen veranlasst, eine Nachresektion durchzuführen. Es ist zu vermuten, dass hier eine individuelle Selektion stattfand, die zu solch unterschiedlichen Ergebnissen führt. Eine generelle Aussage ist anhand der relativ geringen Patientenzahl schwer möglich.

Autoren wie Sussmann und Liggins (1996) halten ein „wait and see“ Prozedere für eine akzeptable Lösung. Sie begründen dies mit der Tatsache, dass nur cirka ein Drittel der nicht im Gesunden entfernten Basalzellkarzinome rezidiviert und man damit 70% der Patienten vor einem unnötigen Eingriff bewahren kann.

Ein auf den Patienten abgestimmtes Konzept, in dem auch die hier gefundenen Faktoren Einfluss finden, ist unserer Meinung nach am besten geeignet, um hohe Heilungsraten zu erreichen. Damit unterstützen wir die Ansicht anderer Autoren, die das weitere Vorgehen nach inkompletter Tumorentfernung von dem Alter des Patienten, seinem medizinischem Grundzustand, der Tumorgroße, dem histologischen Typ, der

Lokalisation und der Infiltration in Nachbarstrukturen, wie Knochen, abhängig machen (NAGORE 2003, WILSON 2004, BOULINGUEZ 2004, SCHUBERT 2000).

Grundsätzlich sollten jedoch alle Patienten mit behandeltem Basalzellkarzinom lange nachbeobachtet werden. Das bestätigt die mittlere Zeit zum Auftreten eines Rezidivs, die in der vorliegenden Studie 30,6 Monate beträgt. Jedoch spielt nicht nur eine mögliche Rezidiventwicklung eine Rolle bei der Nachbeobachtung. Das höhere Risiko, an einem weiteren Basalzellkarzinom zu erkranken, erfordert ebenfalls klinische Kontrollen (Marghoob et al. 1993)

Vor der Auswertung der Daten vermuteten wir, dass rezidivierende Basalzellkarzinome bei der Behandlung problematischer sein würden als primäre Tumoren. Die signifikant höhere Anzahl der non-in-sano-Resektion in den Rezidivgruppen, wo beim ersten Rezidiv 47,9% und bei den Mehrfachrezidiven über 70% der Basalzellkarzinome nicht vollständig entfernt wurden, unterstützt unsere These. Allerdings unterscheiden sich die Heilungsraten der Primärtumoren mit 96,6% und die der Rezidive mit 91,6% nicht signifikant. Auch Koplin et al. (1980) sind der Ansicht, dass Rezidivtumoren bei der Behandlung nicht problematischer sind als primäre Basalzellkarzinome. Sie berichten über mehrere Studien, bei denen die Heilungsraten von Rezidiven denen von Primärtumoren ebenbürtig sind. Trotzdem empfehlen sie die Verwendung der Mikrographischen Chirurgie nach Mohs in Risikoregionen wie dem inneren Augenwinkel.

Die oben gezeigte Rezidivrate von 4,04% ist nicht die wahrscheinliche Rezidivquote, die auftreten würde, wenn alle Patienten gleich lang nachbeobachtet worden wären. Die Gründe dafür liegen einerseits im retrospektiven Charakter der Studie, wodurch die 100%ige Nachverfolgung der behandelten Patienten nicht möglich war. Weiterhin flossen in diese Studie nur Informationen der Rezidive ein, die innerhalb des Beobachtungszeitraums vom 1.1.1993 bis zum 31.12.2003 auftraten. Somit ist klar, dass das Operationsdatum die Länge der Nachbeobachtungszeit bestimmt. Ein weiterer Grund für eine verkürzte Nachbeobachtungszeit ist der Tod des Patienten aus anderen Gründen. Aufgrund dieser kürzeren Nachbeobachtung hat derjenige Patient eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass bei ihm das Ereignis, hier das Rezidiv, eintritt.

Problematisch wird es dann, wenn ein Rezidiv aus den genannten Gründen nicht mit in die Studie einfließt. Dieser Fehler kann mit der Kaplan-Meier-Methode behoben werden. Die so berechnete Rezidivhäufigkeit für das gesamte Kollektiv liegt mit 4,4% allerdings nahe an der hier gefundenen Rezidivrate (4,04%). Grund dafür ist die mit durchschnittlich 65,15 Monaten lange Nachbeobachtungszeit. Zusammenfassend zeigt Abbildung 18 diejenigen Faktoren, bei denen ein statistischer Zusammenhang mit der non-in-sano-Resektion und dem Auftreten von Rezidiven bestand.

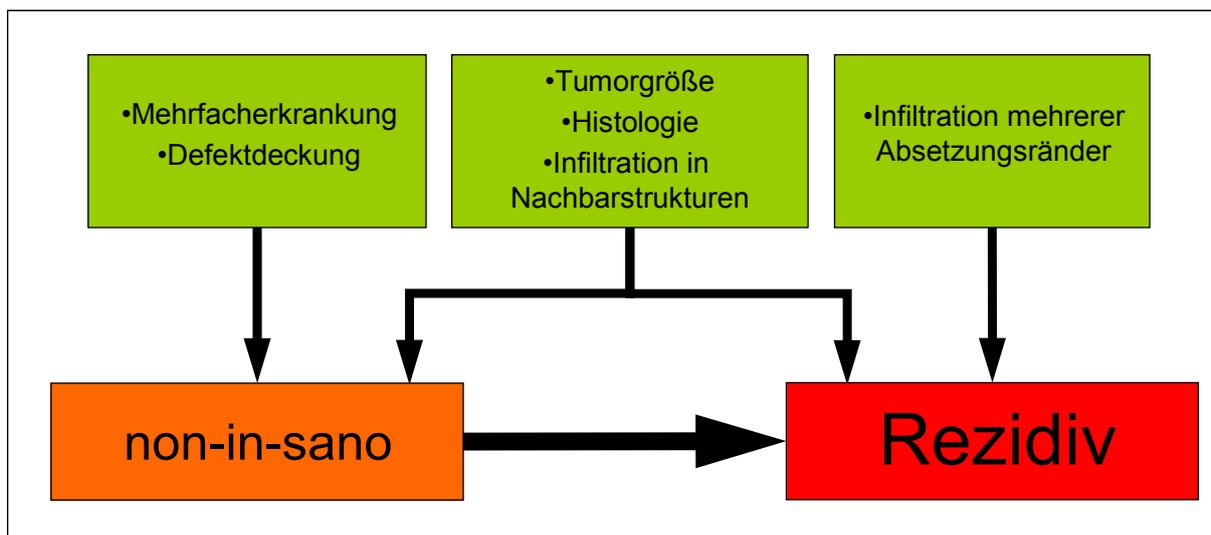


Abbildung 18: bestimmende Einflussgrößen der non-in-sano-Resektion und dem Rezidiv

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Faktoren zu finden, die bei der Behandlung von Basalzellkarzinomen entscheidenden Einfluss auf die non-in-sano-Resektion, die Rezidiventwicklung und das weitere Management der Rezidive haben. Dabei wurden besonders auf die Korrelation zwischen der unvollständigen Entfernung eines Tumors und der darauf folgenden Rezidivhäufigkeit geachtet und die Ergebnisse mit der Literatur verglichen.

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von 1412 primären Basalzellkarzinomen durchgeführt. Der Altersdurchschnitt der Patienten von 71,1 Jahren zeigt, dass das Basalzellkarzinom vorwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen ist. Frauen sind signifikant häufiger betroffen. Der Tumor trat bevorzugt im Mittelgesicht auf, hier im Besonderen an der Nase. Über 65% der Tumoren waren kleiner als 1 cm im Durchmesser, nur vereinzelt kam es zu Tumorgößen von über 5 cm. Der überwiegende Anteil der Basalzellkarzinome war solid (79,1%). Andere Tumorhistologien hatten eine Häufigkeit von unter 10%, sie traten jedoch bei den Rezidiven vermehrt auf.

Die unvollständige Tumorentfernung geschah bei 247 (17,5%) von 1412 primären Basalzellkarzinomen. Rezidiverkrankungen wurden mit 47,5% deutlich häufiger non-in-sano reseziert. An unserer Einrichtung wurden die durch die Tumorentfernung entstandenen Defekte vorwiegend durch lokale Nahlappenplastiken gedeckt. Zweithäufigste Methode neben dieser mit 48,8% am häufigsten genutzten Technik war die End – zu – End Vereinigung. 164 Patienten erkrankten mehrfach an primären Basalzellkarzinomen. Diese 15,7% des Gesamtpatientenguts entwickelten 37,7% (n=532) aller primären Basalzellkarzinome.

Die Zusammenhangsanalyse der vorliegenden Daten machte deutlich, dass nach der vollständigen Entfernung von primären Basalzellkarzinomen mit einer 98,3% Rezidivfreiheit zu rechnen ist. Es zeigte sich, dass die non-in-sano-Resektion der bedeutendste Einflussfaktor auf die Rezidiventwicklung des Basalzellkarzinoms ist. Wurde ein Schnittrandbefall durch den Pathologen nachgewiesen, war, unabhängig vom weiteren Prozedere, eine Rezidivfreiheit nur noch in 83% der Fälle wahrscheinlich.

Mehrere untersuchte Faktoren korrelierten signifikant mit der non-in-sano-Resektion. Hierzu gehörten die Tumorgröße, die vorliegende Tumorhistologie, die Infiltration in Nachbarstrukturen, die Art der Defektdeckung und die Therapie von Mehrfacherkrankungen.

Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Tumorgröße auch der Anteil der unvollständig entfernten Tumoren steigt. Morpheeaartige, multifokale und metatypische Tumorhistologien waren vermehrt bei non-in-sano resezierten Basalzellkarzinomen zu finden. Anteilig am häufigsten geschah dies bei den metatypischen (40,7%) und multifokalen (31,3%) Tumoren. Signifikant höhere non-in-sano-Raten konnte diese Untersuchung ebenfalls bei Infiltration des Tumors in Nachbarstrukturen, wie Knochen, Muskulatur oder Perineurium nachweisen.

Andere untersuchte Variablen hatten statistisch keinen Einfluss auf die unvollständige Resektion des Tumors. Hierzu gehören das Alter und Geschlecht des Patienten sowie die Lokalisation des Tumors.

Faktoren, die die Rezidiventwicklung nach non-in-sano-Resektion beeinflussen, waren die Tumordinfiltration mehrerer Absetzungsränder, die Tumorhistologie, die Tumorgröße des primären Basalzellkarzinoms und die Infiltration in Nachbarstrukturen. Tumoren, die ein späteres Rezidiv entwickelten, zeigten durchschnittlich mehr infiltrierte Absetzungsränder als nicht rezidivierende. Ferner war ihr Tumordurchmesser durchschnittlich größer als der Durchmesser nicht rezidivierender Basalzellkarzinome. Multifokale, morpheartige, metatypische Basalzellkarzinome oder Infiltration des Tumors in Nachbarstrukturen führten ebenfalls vermehrt zu Rezidiven.

Ausgestattet mit diesem Wissen, kann der Operateur unter Beachtung der allgemeinen Probleme des zumeist geriatrischen Patientengutes möglicherweise eine bessere Entscheidung zugunsten der Nachresektion oder einer langen Nachbeobachtung fällen.

## 7. Literatur

1. Albom MJ: Surgical gems: the management of recurrent basal-cell carcinomas. Please, no grafts or flaps at once. *J Dermatol Surg Oncol* 3 (1977) 382-384
2. Avril MF, et al.: Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 76 (1997) 100-106
3. Batra RS, Kelley LC: Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 138 (2002) 1043-1051
4. Berlin JM, Warner MR, Bailin PL: Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral axillary lymphadenopathy: report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg* 28 (2002) 1082-1084
5. Bielek HC, et al.: The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 26 (1992) 754-756
6. Biesterfeld S: Morphologische Einteilung und tumorbiologische Konzepte beim Basalzellkarzinom der Haut. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 18 (1994) 105-108
7. Binns JH, Sherriff HM: Low incidence of recurrence in excised but non-irradiated basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg* 28 (1975) 133-134
8. Bisson MA, et al.: Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *Br J Plast Surg* 55 (2002) 293-297
9. Boulinguez S, et al.: Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol* 151 (2004) 623-626
10. Braun-Falco O: Maligne epitheliale Tumoren im Gesichtsbereich. In: *Plastische Chirurgie des Kopf- und Halsbereichs und der weiblichen Brust*. G. Thieme, Stuttgart, 1975
11. Breuninger H, Rassner G, Undeutsch W: Operative Behandlung von Basaliomen mit errechnetem Sicherheitsabstand und histologischer Randkontrolle. *Hautarzt* 35 (1984) 303 - 307
12. Breuninger H, Flad P, Rassner G: Depth of invasion of basaliomas. *Z Hautkr* 64 (1989) 191-196
13. Breuninger H, Dietz K: Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17 (1991) 574-578

14. Breuninger H, et al.: Quantitative Analyse der Rezidivierung bzw. Spontanregression von in situ belassenen Basaliomanteilen. *Hautarzt* 43 (1992) 561-565
15. Breuninger H, Garbe C: Basalzellkarzinom. *Hautarzt* 49 (1998) 15-19
16. Breuninger H, Garbe C: Basalzellkarzinom - Interdisziplinäre Leitlinien. AWMF online (2005) 1-15
17. Campolmi P, et al.: Superpulsed CO2 laser treatment of basal cell carcinoma with intraoperative histopathologic and cytologic examination. *Dermatol Surg* 28 (2002) 909-911; discussion 912
18. Casson P: Basal cell carcinoma. *Clin Plast Surg* 7 (1980) 301-311
19. Chiller K, et al.: Efficacy of curettage before excision in clearing surgical margins of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 136 (2000) 1327-1332
20. Coebergh JW, et al.: Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. *Br J Dermatol* 125 (1991) 353-359
21. Cotran RS: Metastasizing basal cell carcinomas. *Cancer* 14 (1961) 1036-1040
22. Cox NH: Basal cell carcinoma in young adults. *Br J Dermatol* 127 (1992) 26-29
23. De Silva SP, Dellon AL: Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol* 28 (1985) 72-74
24. Diepgen TL, Mahler V: The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146 Suppl 61 (2002) 1-6
25. Dieu T, Macleod AM: Incomplete excision of basal cell carcinomas: a retrospective audit. *ANZ J Surg* 72 (2002) 219-221
26. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH: Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 11 (1989) 222-232
27. Dubin N, Kopf AW: Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 119 (1983) 373-377
28. Dummer R, et al.: Imiquimod in basal cell carcinoma: how does it work? *Br J Dermatol* 149 Suppl 66 (2003) 57-58
29. Ehlers G: Zur Klinik der Basalzellepitheliome unter Berücksichtigung statistischer Untersuchungen. *Z Hautkr* 41 (1965) 226-238
30. English DR, et al.: Incidence of non-melanocytic skin cancer in Geraldton, Western Australia. *Int J Cancer* 73 (1997) 629-633

31. Epstein E: How accurate is the visual assessment of basal carcinoma margins? *Br J Dermatol* 89 (1973) 37-43
32. Ernst K, Hundeiker M: Indikationen der kryochirurgischen Behandlung bei Basaliomen der Kopf - und Halsregion. In: *Das Basaliom: Klinik und Therapie*. Springer Verlag, Berlin, 1993, S. 207-212
33. Farmer ER, Helwig EB: Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases. *Cancer* 46 (1980) 748-757
34. Foo CL, Tan SH, Tan KC: Basal cell carcinoma of the head and neck region--a five-year study (1984-88). *Ann Acad Med Singapore* 19 (1990) 182-185
35. Fung TT, et al.: Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (2002) 1119-1122
36. Gallagher RP, et al.: Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of non-melanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 131 (1995) 164-169
37. Goldberg LH: Basal cell carcinoma. *Lancet* 347 (1996) 663-667
38. Gooding CA, White G, Yatsunami M: Significance of marginal extension in excised basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 273 (1965) 923-924
39. Goslen JB, Bauer EA: Basal cell carcinoma and collagenase. *J Dermatol Surg Oncol* 12 (1986) 812-817
40. Griffiths RW: Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *Br J Plast Surg* 52 (1999) 24-28
41. Grün A, et al.: Die chirurgische Therapie des Gesichtshautbasalioms. *Chirurg* 70 (1999) 265-269
42. Hall VL, et al.: Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 37 (1986) 33-34
43. Halling F: Maligne Gesichtshauttumoren - Ambulante Therapie und neue Wege der Krebsvorsorge. *Mund Kiefer Gesichtschir* 6 (2002) 27-33
44. Hauben DJ, et al.: The biologic behavior of basal cell carcinoma: Part I. *Plast Reconstr Surg* 69 (1982) 103-109
45. Hauben DJ, et al.: The biologic behavior of basal cell carcinoma: analysis of recurrence in excised basal cell carcinoma: Part II. *Plast Reconstr Surg* 69 (1982) 110-116
46. Härle F: *Atlas der Hauttumoren im Gesicht*. Hanser, München Wien, 1993

47. Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B: Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. *Arch Dermatol* 138 (2002) 1494-1497
48. Hochmann M, Lang P: Skin cancer of the head and neck. In: *Otolaryngology for the internist*, 1999, S. 261-282
49. Holmkvist KA, Rogers GS, Dahl PR: Incidence of residual basal cell carcinoma in patients who appear tumor free after biopsy. *J Am Acad Dermatol* 41 (1999) 600-605
50. Holubar K: Das Basaliom. In: *Nicht entzündliche Dermatosen: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten*. Springer, 1975, S. 235
51. Holubar H: Basaliome. In: *Dermatologie in Praxis und Klinik Bd. 5*. Thieme, Stuttgart, New York, 1981, S. 21-41
52. Horlock N, Grobbelaar AO, Gault DT: Can the carbon dioxide laser completely ablate basal cell carcinomas? A histological study. *Br J Plast Surg* 53 (2000) 286-293
53. Hsuan JD, et al.: Small margin excision of periocular basal cell carcinoma: 5 year results. *Br J Ophthalmol* 88 (2004) 358-360
54. Iyer S, et al.: Treatment of basal cell carcinoma with the pulsed carbon dioxide laser: a retrospective analysis. *Dermatol Surg* 30 (2004) 1214-1218
55. Jakob A: Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eye-lids and other parts of the face. *Dublin Hosp Rep* 4 (1827) 232-239
56. Kaufmann R: Chemotherapie beim Basaliom. In: *Das Basaliom: Klinik und Therapie*. Springer Verlag, Berlin, 1993, S. 213-220
57. Koplín L, Zarem HA: Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 65 (1980) 656-664
58. Krompecher E: Der drüsenartige Oberflächenkrebs. *Beitr. Pathologie* 28 (1900) 1-41
59. Kumar P, et al.: Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *Br J Plast Surg* 53 (2000) 563-566
60. Lalloo MT, Sood S: Head and neck basal cell carcinoma: treatment using a 2-mm clinical excision margin. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 25 (2000) 370-373

61. Lang PG, Jr., Maize JC: Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. *J Am Acad Dermatol* 14 (1986) 186-196
62. Lang PG, Jr., McKelvey AC, Nicholson JH: Three-dimensional reconstruction of the superficial multicentric basal cell carcinoma using serial sections and a computer. *Am J Dermatopathol* 9 (1987) 198-203
63. Lawrence CM: Mohs surgery of basal cell carcinoma--a critical review. *Br J Plast Surg* 46 (1993) 599-606
64. Lear JT, Smith AG: Basal cell carcinoma. *Postgrad Med J* 73 (1997) 538-542
65. Leffell DJ, et al.: Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol* 127 (1991) 1663-1667
66. Linnbach H: Plastische Deckung von Defekten nach Basaliomexzision im Kopf-Hals-Bereich - vierzigjährige Erfahrung an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie in Halle. *Med. Diss. Halle* (2001) 70 S.
67. Mahrle G: Die Histopathologie des Basalioms. In: *Das Basaliom: Klinik und Therapie*. Springer Verlag, Berlin, 1993, S. 81-90
68. Marchac D: *Surgery of the basal cell carcinoma of the face*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1988,
69. Marghoob A, et al.: Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 28 (1993) 22-28
70. Marks R, et al.: Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 44 (2001) 807-813
71. Miller DL, Weinstock MA: Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 30 (1994) 774-778
72. Milroy CJ, et al.: Aggressive basal cell carcinoma in young patients: fact or fiction? *Br J Plast Surg* 53 (2000) 393-396
73. Mohs FE: Chemosurgery: A microscopally controlled method of cancer excision. *Archives of Surgery* 42 (1941) 61-71
74. Nagore E, et al.: Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17 (2003) 167-170
75. Niazi Z, Lamberty B: Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg* 46 (1993) 156-157
76. Niederhagen B, et al.: Staged operations for basal cell carcinoma of the face. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38 (2000) 477-479

77. Oram Y, et al.: Histologic patterns of basal cell carcinoma based upon patient immunostatus. *Dermatol Surg* 21 (1995) 611-614
78. Pascal RR, et al.: Prognosis of "incompletely excised" versus "completely excised" basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 41 (1968) 328-332
79. Petres J, Rompel R: Operative Therapie des Basalioms - Erfahrungen und Ergebnisse. In: *Das Basaliom: Klinik und Therapie*. Springer Verlag, Berlin, 1993, S. 133-144
80. Pieh S, et al.: Long-term results after surgical basal cell carcinoma excision in the eyelid region. *Br J Ophthalmol* 83 (1999) 85-88
81. Ponten F, et al.: Molecular pathology in basal cell cancer with p53 as a genetic marker. *Oncogene* 15 (1997) 1059-1067
82. Ramachandran S, et al.: The rate of increase in the numbers of primary sporadic basal cell carcinomas during follow up is associated with age at first presentation. *Carcinogenesis* 23 (2002) 2051-2054
83. Rapini RP: On the definition of Mohs surgery and how it determines appropriate surgical margins. *Arch Dermatol* 128 (1992) 673-678
84. Rassner G, Schlagenhauff B, Breuninger H: Der klinische Variantenreichtum der Basaliome und seine Bedeutung. In: *Das Basaliom*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1993, S. 3-12
85. Richmond JD, Davie RM: The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 40 (1987) 63-67
86. Robinson JK, Fisher SG: Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol* 136 (2000) 1318-1324
87. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr.: Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 15 (1989) 424-431
88. Runger TM: Molekulargenetische Aspekte der Basaliomentstehung. In: *Das Basaliom: Klinik und Therapie*. Springer Verlag, Berlin, 1993, S. 59-62
89. Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG: Observations on the inadequately excised basal cell carcinomas. *J Surg Oncol* 25 (1984) 79-80
90. Schubert J, Müller A: Basaliome mit Einbruch in den Knochen: Probleme und Prognose. *Mund Kiefer GesichtsChir* 1 (1997) 44-46
91. Schubert J: Basaliome. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 (2000) 169-176

92. Schweitzer VG: PHOTOFRIN-mediated photodynamic therapy for treatment of early stage oral cavity and laryngeal malignancies. *Lasers Surg Med* 29 (2001) 305-313
93. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B: Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 147 (2002) 41-47
94. Sebastian G, Scholz A: Ergebnisse und Erfahrungen nach 15 Jahren Kryochirurgie des Basalioms. In: *Das Basaliom: Klinik und Therapie*. Springer Verlag, Berlin, 1993, S. 203-206
95. Shumack S, et al.: Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 138 (2002) 1165-1171
96. Smeets NW, et al.: Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 151 (2004) 141-147
97. Smith SP, Grande DJ: Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17 (1991) 26-30
98. Snow S, et al.: Metastatic basal cell carcinoma. *Cancer* 73 (1994) 328-335
99. Spraul C, Ahr W, Lang G: Charakterisierung von 141 periokulären Primärbasaliomen und ihre Rezidivhäufigkeit nach chirurgischer Exzision. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217 (2000)
100. Stadler R, Hartwig C: *Basalzellkarzinom*. Springer, Berlin, 2003, 560-567
101. Staples M, Marks R, Giles G: Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer* 78 (1998) 144-148
102. Steinat D: Bewertung der photodynamischen Diagnostik mit 5 - Aminolävulin-säure beim Basalzellkarzinom durch 3-D-Histologie. *Med. Diss. Tübingen* (2004) 124 S.
103. Stockfleth E, Sterry W: New treatment modalities for basal cell carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 160 (2002) 259-268
104. Sussman LA, Liggins DF: Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust N Z J Surg* 66 (1996) 276-278
105. Swanson NA, Grekin RC, Baker SR: Mohs surgery: techniques, indications, and applications in head and neck surgery. *Head Neck Surg* 6 (1983) 683-692

106. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol 135 (1999) 1177-1183
107. Thissen MR, et al.: Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. Dermatol Surg 26 (2000) 759-764
108. Tritsch H: Häufigste Hautgeschwulst. Das Basaliom. Dtsch Ärzteblatt 74 (1977) 573-580
109. Vuyk HD, Lohuis PJ: Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. Clin Otolaryngol Allied Sci 26 (2001) 265-273
110. Weigel S: Das Basaliom im Gesicht - Untersuchungen zur Rezidivhäufigkeit. Med. Diss. Halle (1987) 98 S.
111. Wheeland RG, et al.: Carbon dioxide laser vaporization and curettage in the treatment of large or multiple superficial basal cell carcinomas. J Dermatol Surg Oncol 13 (1987) 119-125
112. Wilson AW, et al.: Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. Br J Oral Maxillofac Surg 42 (2004) 311-314
113. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch MedWochenschr 127 (2002) 14-16
114. Zimmermann A, Klauß V: Prädiktoren für Basaliomrezidive der Augenlider und der periorbitalen Region. Ophthalmologe 98 (2001) 555-559

## 8. Thesen

1. Die chirurgische Therapie ist trotz neuer nicht chirurgischer Möglichkeiten weiterhin die bevorzugte und aus onkologischen Gründen empfohlene Methode der Tumorentfernung.
2. Aufgrund der zumeist lokal begrenzten Eingriffe, die auch bei multimorbiden Patienten gut durchführbar sind, ist die Indikation für eine primäre Radiotherapie und „blinde“ Therapieverfahren sehr eng zu stellen.
3. Bei ausreichender Radikalität ist nach chirurgischer Therapie primärer Basalzellkarzinome eine 97%ige Erfolgsquote erreichbar.
4. Rezidive treten auch nach in-sano-Resektion auf, nur ein kleiner Teil der non-in-sano-Resektionen rezidiert tatsächlich.
5. Rezidive sind nicht signifikant schwieriger zu entfernen. In Einzelfällen kommt es jedoch zur Mehrfachrezidivierung mit Zerstörung wichtiger anatomischer Strukturen.
6. Der operative Sicherheitsabstand ist der Tumorgöße anzupassen. Bei kleinen, soliden Tumoren sind 3-5 mm zu empfehlen, während bei Tumoren mit einem Durchmesser über zwei Zentimeter und nicht solidem Erscheinungsbild 5 – 10 mm Sicherheitsabstand sinnvoll sind.
7. Ein standardisiertes, primär zweizeitiges Vorgehen zur besseren Detektion verbleibender Tumorreste ist zur weiteren Verbesserung der Heilungschancen geeignet. Dies sollte bei Basalzellkarzinomen mit naher Lagebeziehung zu wichtigen anatomischen Strukturen, Tumorgößen über zwei Zentimeter, morpheartigen, multifokalen, metatypischen Tumorhistologien und Rezidiven das Vorgehen der Wahl darstellen.

8. Die Entfernung des Tumors in funktionell und ästhetisch sensiblen Bereichen wie dem Gesicht sollte von chirurgisch ausgebildeten Operateuren durchgeführt werden, die mit den Möglichkeiten der plastischen Rekonstruktion vertraut sind.
9. Um eine Senkung der Rezidivraten zu erreichen, ist eine baldige Nachresektion bei 3 oder mehr infiltrierten Schnittträndern, einem Tumordurchmesser über 2 cm, nichtsolider Tumorhistologie und einer Tumordinfiltration in Nachbarstrukturen zu empfehlen.
10. Ein „wait and see“ Prozedere ist im geriatrischen multimorbiden Krankengut vertretbar.
11. Die langjährige Nachbeobachtung ist notwendig, um Rezidive und mögliche Zweittumoren frühzeitig erkennen zu können.

## 9. Lebenslauf

### Angaben zur Person :

Name: Eichentopf  
Vorname: Conrad  
geboren: 05.01.1980  
Geburtsort: Merseburg  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung :

9/1986 – 8/1988 Grundschule Löbejün  
9/1988 – 8/1991 Grundschule „Am Rosengarten“ Halle  
9/1991 – 1/1995 Sportgymnasium Halle  
2/1995 – 7/1998 Adolf Reichwein Gymnasium Halle  
7/1998 Abitur

### Wehrdienst :

11/1998 – 8/1999 Wehrdienst in Hammelburg

### Studium :

10/1999 – 10/2004 Studium der Zahnmedizin  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
24.11.2004 Approbation als Zahnarzt

### Berufstätigkeit :

12/2004 – 7/2005 Vorbereitungsassistent  
Zahnarztpraxis Dipl. - Stom. D. Wolf  
Holleben  
8/2005 – 9/2006 Vorbereitungsassistent  
Gemeinschaftspraxis Dr. med. B. Hundeshagen,  
Dr. M. Hopfgarten  
Dessau  
Seit 9/2006 Weiterbildungsassistent für Oralchirurgie  
Gemeinschaftspraxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Dr. med. dent. Dr. med. G. Hundeshagen, Dr. med. T. Bauer  
Dessau

## 10. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, Conrad Eichentopf, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

.....

Datum

.....

Unterschrift

## 11. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich in der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

In erster Linie gilt dies für Herrn Prof. Dr. Dr. Johannes Schubert für das Einverständnis zur Erstellung der Dissertation und die zügige Endkorrektur.

Herrn Prof. Dr. Steffen Hauptmann möchte ich für die freundliche Überlassung der histologischen Untersuchungsergebnisse des Pathologischen Institutes danken.

Mein weiterer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. Peter Maurer für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung.

Für die viele Hilfe bei der Suche nach archivierten Krankenakten möchte ich Frau Obst und ihren Kolleginnen danken.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mir die Aus- und Weiterbildung ermöglicht haben und mir jederzeit unterstützend zur Seite standen.