

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Plastische
Operationen

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der Tumorresektion von Basalzellkarzinomen
und kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich - eine unizentrische
retrospektive Analyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dr. med. Sven Nahrstedt
aus Osterburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 23.09.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung und Ziel der Dissertation.....	1
2 Das Basalzellkarzinom	2
2.1 Epidemiologie	2
2.2 Ätiologie.....	2
2.3 Pathogenese	3
2.4 Klinik	4
2.5 Klassifikation.....	4
2.5.1 TNM-Klassifikation.....	4
2.5.2 Klinische Klassifikation	5
2.5.3 Histologische Klassifikation	6
2.5.4 Klassifikation nach Rezidivrisiko.....	6
2.6 Diagnostik.....	7
2.7 Therapie	8
2.7.1 Operative Therapie	8
2.7.2 Topische Therapie	9
2.7.3 Externa	10
2.7.4 Photodynamische Therapie (PDT)	11
2.7.5 Lokal destruierende Verfahren	12
2.7.6 Strahlentherapie	12
2.7.7 Systemtherapie.....	13
2.8 Prävention und Nachsorge.....	15
3 Das kutane Plattenepithelkarzinom.....	17
3.1 Epidemiologie	17
3.2 Ätiologie.....	17
3.3 Pathogenese	19
3.4 Vorläuferläsionen.....	19
3.4.1 Aktinische Keratose	19

3.4.2	Morbus Bowen.....	21
3.5	Klinik.....	22
3.6	Metastasierung.....	22
3.7	Diagnostik.....	23
3.8	Histologie.....	24
3.9	Klassifikation.....	25
3.9.1	TNM-Klassifikation.....	25
3.9.2	UICC-Stadieneinteilung.....	27
3.10	Therapie des Primärtumors.....	28
3.10.1	Operative Therapie.....	28
3.10.2	Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	29
3.10.3	Therapie der regionären Lymphknotenmetastasen.....	29
3.10.4	Strahlentherapie und postoperative Radiatio.....	29
3.10.5	Therapie des lokalen bzw. loko-regionären Rezidivs.....	30
3.10.6	Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms.....	30
3.10.7	Checkpoint-Inhibitoren.....	31
3.10.8	Chemotherapie.....	32
3.10.9	EGFR-Inhibition.....	32
3.10.10	Neoadjuvante Therapieansätze.....	32
3.11	Nachsorge.....	33
3.12	Prognose.....	34
3.13	Prophylaxe.....	35
3.13.1	Allgemeine Primärprävention.....	35
3.13.2	Allgemeine Sekundärprävention.....	35
3.13.3	Spezielle Maßnahmen zur Prophylaxe.....	35
4	Material und Methoden.....	37
4.1	Patientenkollektiv.....	37
4.2	Datenerfassung.....	37
4.2.1	Lokalisation.....	38
4.2.2	Ausbildungsstand des Operators.....	38

4.2.3	Verwendung einer Lupenbrille	38
4.2.4	Verdachtsdiagnose/ präoperative histologische Sicherung	38
4.2.5	Primärresektion vs. Nachresektion	39
4.2.6	Histologische Auswertung	40
4.3	Statistische Methoden	40
4.3.1	Speicherung und Aufbereitung des Datenmaterials	40
4.3.2	Statistische Auswertung des Datenmaterials	42
5	Ergebnisse	45
5.1	Primärresektionen	45
5.1.1	Primärresektion von Basalzellkarzinomen.....	48
5.1.2	Primärresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen.....	56
5.1.3	Primärresektion von Carcinoma in situ	63
5.2	Nachresektionen.....	64
5.2.1	Nachresektion von Basalzellkarzinomen.....	65
5.2.2	Nachresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen.....	67
5.2.3	Nachresektion von Carcinoma in situ	68
6	Diskussion	69
6.1	Auswertung des Patientenkollektivs	69
6.1.1	Patientenalter.....	69
6.1.2	Geschlecht.....	69
6.2	Vollständigkeit der Tumorresektion	70
6.3	Tumorlokalisierung	72
6.4	Verwendung einer Lupenbrille.....	74
6.5	Präoperative (Verdachts-) Diagnose	74
6.6	Ausbildungsstand des Operateurs	77
6.7	Nachresektionen.....	78
6.8	Ein Beitrag zur Qualitätssicherung	79
7	Zusammenfassung	81
8	Literaturverzeichnis	83

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALA	Aminolaevulinsäure
BCC	Basalzellkarzinom
BK	Berufskrankheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cis	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Duration of Response
EADO	European Association of Dermato-Oncology
EDF	European Dermatology Forum
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray
HHI	Hedgehog-Inhibitoren
HNSCC	Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome
HPV	Humane Papillomviren
HV	Hautveränderung
KIN	keratinozytäre intraepidermale Neoplasie
lfBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
MAL	Methylaminolevulinat
mBCC	metastasiertes Basalzellkarzinom
MKC	mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
M-Status	Metastasenstatus nach TNM-Tumorklassifikation
mTOR	mechanistic target of rapamycin
Nd:YAG	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat
N-Status	Lymphknotenstatus nach TNM-Tumorklassifikation
OP	Operation
PDT	photodynamische Therapie
PD-1	programmed cell death protein 1
PEC	Plattenepithelkarzinom

PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit CT
PTCH	Protein Patched Homolog
p-Wert	Signifikanzwert
RAS	rat sarcoma
R-Status	Residualtumorstatus nach TNM-Tumorklassifikation
R0	Kein Residualtumor
R1	Residualtumor
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
SMO	Smoothened-Rezeptor
SPSS	Statistik- und Analyse-Software
S2k-Leitlinie	medizinische konsensbasierte Leitlinie
S3-Leitlinie	medizinische Leitlinie mit der höchstmöglichen Qualitätsstufe
TNM-Klassifikation	Tumor-/Nodus-/Metastasen-Klassifikation
T-Status	Tumorausdehnung nach TNM-Tumorklassifikation
TP	Tumorsuppressorprotein
UICC	Union internationale contre le cancer
UV-Strahlung	ultraviolette Strahlung
V.a.	Verdacht auf
vs.	Versus
WHO-Klassifikation	Weltgesundheitsorganisation-Klassifikation
z. B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional
5-FU	5-Fluorouracil
%	Prozent
>	größer als
≥	größer oder gleich wie
<	kleiner als
≤	kleiner oder gleich wie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufteilung der Primärtumorresektionen nach Entität.....	45
Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei Primärtumorresektion	46
Abbildung 3: Altersverteilung bei Primärtumorresektion	46
Abbildung 4: Lokalisationsverteilung der primär resezierten kutanen Malignome	47
Abbildung 5: Primärresektionen BCCs nach Lokalisation.....	48
Abbildung 6: Primärresektionen BCCs nach Geschlecht.....	50
Abbildung 7: Primärresektionen BCCs nach Verwendung einer Lupenbrille	51
Abbildung 8: Primärresektionen BCCs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose.....	53
Abbildung 9: Primärresektionen BCCs nach Ausbildungsstand des Operators.....	55
Abbildung 10: Primärresektionen PECs nach Lokalisation	56
Abbildung 11: Primärresektionen PECs nach Geschlecht	58
Abbildung 12: Primärresektionen PECs nach Verwendung einer Lupenbrille	59
Abbildung 13: Primärresektionen PECs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose	61
Abbildung 14: Primärresektionen PECs nach Ausbildungsstand des Operators.....	62
Abbildung 15: Primärresektionen Cis	63
Abbildung 16: Aufteilung der Tumornachresektionen nach Entität	64
Abbildung 17: Altersverteilung Nachresektionen.....	65
Abbildung 18: Nachresektionen BCCs	65
Abbildung 19: Nachresektionen BCCs nach Geschlecht	66
Abbildung 20: Nachresektionen PECs	67
Abbildung 21: Nachresektionen Cis	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Basalzellkarzinoms nach Rezidivrisiko nach (9, 10, 19, 22).....	7
Tabelle 2: UICC-Klassifikation des kutanen Plattenepithelkarzinoms.....	27
Tabelle 3: Erfasste Kategorien mit Merkmalsausprägungen.....	41
Tabelle 4: Primärresektionen BCCs nach Lokalisation	49
Tabelle 5: Primärresektionen BCCs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose	53
Tabelle 6: Primärresektionen PECs nach Lokalisation	57
Tabelle 7: Primärresektionen PECs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose	61

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Hauttumore gehören zu den häufigsten malignen Tumoren des Menschen. Gerade in den Industrieländern ist in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme zu beobachten. Der Kopf-Halsbereich stellt dabei aufgrund der Sonnenexposition eine typische Prädilektionsstelle für kutane Tumore dar. Dabei ist das Basalzellkarzinom der häufigste und das kutane Plattenepithelkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor des Hautorgans.

Die Therapie der Wahl besteht in der vollständigen chirurgischen Exzision mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung und dem primären Ziel der vollständigen Entfernung des Tumors mit adäquatem Sicherheitsabstand (R0-Situation). Dabei ist das Gesicht mit seiner komplexen Anatomie und seiner ästhetischen und funktionellen Bedeutung nicht nur für die Chirurgen bei Tumorexzisionen eine Herausforderung. Auch für die Patienten stellt ein chirurgischer Eingriff im Gesichtsbereich eine besondere Belastungssituation dar. Besonders im Kopf-Halsbereich muss somit zwischen einer Exzision mit größerem Sicherheitsabstand und potenziellen funktionellen und ästhetischen Einschränkungen für den Patienten und einer sparsameren Exzision, einhergehend mit einem höheren Risiko für eine R1-Situation und der folgenden Notwendigkeit der Nachresektion, kritisch abgewogen werden.

Das Ziel dieser Studie war daher die Identifikation möglicher Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der Tumorexzision (R0-/R1-Resektion) von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich. Die Nullhypothese geht davon aus, dass keiner der untersuchten Faktoren einen Einfluss auf die histopathologische Vollständigkeit einer Tumorexzision hat.

In einem retrospektiven Studiendesign wurden alle Fälle von Hauttumorexzisionen der Jahre 2015 bis 2022 aus der Abteilung für Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Bundeswehrzentralkrankenhauses in Koblenz ausgewertet. Dabei wurden folgende Daten untersucht: Patientengeschlecht, Patientenalter, Tumorentität, Tumorlokalisierung im Kopf-Halsbereich, Vollständigkeit der Tumorexzision (R0-/R1-Resektion), Ausbildungsstand des Operateurs, Verwendung einer Lupenbrille, Verdachtsdiagnose und das Vorhandensein einer präoperativen histologischen Sicherung des Tumors.

Die gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit sollen der Verbesserung der Patientenbehandlung im Hinblick auf die Exzision von Hauttumoren im Kopf-Halsbereich dienen.

2 Das Basalzellkarzinom

2.1 Epidemiologie

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Hautorgans (1, 2) und macht dabei einen Anteil von circa 75 % aller Hautkrebsfälle aus (3). Basalzellkarzinome betreffen vor allem Menschen höheren Lebensalters. So manifestieren sich über 90 % aller Basalzellkarzinome zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr. In Deutschland betrug das mittlere Erkrankungsalter von Basalzellkarzinom-Patienten im Jahr 2014 laut Krebsstatistik 72 Jahre, wovon etwa 52 % der Fälle männliche Patienten waren (4). Seit einigen Jahrzehnten kommt es weltweit zu steigenden Inzidenzraten. Für Europa steigt die jährliche Inzidenzrate um etwa 5,5 % pro Jahr (2). Diese Zunahme lässt sich vermutlich auf die häufigere histopathologische Diagnosesicherung, eine vermehrte Registrierung in Krebsregistern, eine alternde Bevölkerung und eine vermehrte Sonnenexposition zurückführen (5). Dabei ist eine exakte Erfassung erschwert, da Basalzellkarzinome nicht meldepflichtig sind und beim Auftreten von mehreren Basalzellkarzinomen bei einem Patienten häufig nur der erste Tumor registriert wird (6). In Deutschland beträgt die Inzidenz über 200 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr (4). In den südlichen Staaten der USA, in Australien und Neuseeland liegt die Inzidenz aufgrund der Intensität der Sonneneinstrahlung um ein Mehrfaches höher (2, 7). Bei Personen mit heller Haut wird das durchschnittliche Lebenszeitrisiko an einem Basalzellkarzinom zu erkranken auf etwa 30 % geschätzt (8). Das lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinom (lfBCC) ist beschrieben als ein Tumor, bei dem eine vollständige Entfernung (R0-Resektion) aufgrund der Beteiligung lebenswichtiger oder funktionell wichtiger Strukturen nicht sicher erreicht werden kann (9, 10). Die Häufigkeit des lfBCC wurde mit 0,8 % aller Basalzellkarzinomfälle angegeben (11). Metastasenbildung beim Basalzellkarzinom ist äußerst selten und wird mit einer Rate von 0,028 bis 0,55 % angegeben (12). Es besteht jedoch die Möglichkeit einer Unterschätzung, da keine standardisierte Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt wird.

2.2 Ätiologie

Bei der Entstehung eines Basalzellkarzinoms spielen sowohl Umweltfaktoren sowie Phänotyp und Genotyp eines Individuums eine wichtige Rolle (5). Die UV-Strahlung ist der wichtigste externe Risikofaktor. Besonders häufige Sonnenbrände in jungen Jahren und die Verwendung von Solarien erhöhen deutlich das Risiko für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen (5). Dies erklärt, weshalb mehr als 90 % der Basalzellkarzinome im

sonnenexponierten Kopf-Halsbereich auftreten, wovon wiederum Nase und Wangen am häufigsten betroffen sind. So konnte gezeigt werden, dass Außenbeschäftigte mit hoher beruflicher UV-Exposition im Vergleich zu Personen mit geringer oder moderater beruflicher UV-Exposition ein signifikant höheres Risiko haben an einem Basalzellkarzinom zu erkranken (13). Weitere externe ätiologische Faktoren sind ionisierende Strahlen, Arsen, oder Unfall- und Verbrennungsnarben. Zudem haben Patienten mit systemischer Immunsuppression, beispielsweise Organtransplantierte, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein bis zu 6-fach erhöhtes Risiko ein Basalzellkarzinom zu entwickeln (9, 10, 14). Interne Risikofaktoren ein Basalzellkarzinom zu entwickeln sind ein heller Hauttyp, fortgeschrittenes Alter (> 60 Jahre), eine positive Familien- und/oder Eigenanamnese sowie Genodermatosen, wie das Basalzellkarzinom-Syndrom (= Gorlin-Goltz-Syndrom) oder Xeroderma pigmentosum (3, 9, 10). Aufgrund der genannten Risikofaktoren kommt es häufig beim selben Patienten zur Ausbildung multipler Basalzellkarzinome. So entwickeln circa ein Drittel aller Patienten mit Zustand nach vollständiger Resektion eines Basalzellkarzinoms mindestens ein Weiteres (15). Zusätzlich zu den bereits genannten Risikofaktoren scheinen bestimmte Besonderheiten in der Lokalisation, die auf embryonale Fusionslinien zurückzuführen sind, eine Rolle zu spielen. Diese Besonderheiten können die Häufigkeit von Basalzellkarzinomen in Regionen mit geringerer UV-Exposition erklären, wie zum Beispiel dem Auginnenwinkel, der Nasolabialfalte, den Nasenflügeln oder der retroaurikulären Falte (2, 5).

2.3 Pathogenese

Die zumeist UV-induzierten genetischen Mutationen führen zur Entstehung von Basalzellkarzinomen. Dabei kommt es in den meisten Fällen auf molekularer Ebene zu einer abnormen Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs, der eine wichtige Funktion bei der Organogenese, der Erhaltung von Stammzellen und der Gewebsregeneration einnimmt (16, 17). So finden sich bei sporadisch auftretenden Basalzellkarzinomen in circa 90 % somatische Mutationen im Protein Patched Homolog 1-Gen (PTCH1-Gen) und in circa 10 % im Smoothened-Rezeptor-Gen (SMO-Gen). Beide fungieren als Signaltransduktoren im Hedgehog-Signalweg (16). Neben den sporadisch auftretenden Basalzellkarzinomen gibt es auch Syndrom-Erkrankungen, wie das Gorlin-Goltz-Syndrom, das Bazex-Dupre-Christol-Syndrom, das Rombo-Syndrom, Xeroderma pigmentosum oder okulokutaner Albinismus, die mit einem vermehrten Auftreten von Basalzellkarzinomen assoziiert sind (9). Beim Gorlin-Goltz-Syndrom, einer seltenen, autosomal dominant vererbten Multisystemerkrankung, liegt eine Keimbahnmutation, zumeist im PTCH1-Gen, seltener im PTCH2-Gen, vor. In bis zu 40

% der Fälle kann das Syndrom auch de novo entstehen. Weitere Merkmale des Gorlin-Goltz-Syndroms sind Keratozysten im Kieferbereich vor dem 20. Lebensjahr, palmares oder plantares Pitting, eine Verkalkung der Falx cerebri, das Auftreten eines Medulloblastoms sowie eine positive Familienanamnese (18). Neben dem Hedgehog-Signalweg können weitere Signalwege, Tumorsuppressorgene sowie Protoonkogene, wie Tumorsuppressorprotein 53 (TP53) und die „rat sarcoma“ (RAS)-Protoonkogenfamilie bei der Pathogenese des Basalzellkarzinoms involviert sein. Zuletzt wurden zahlreiche weitere beteiligte Gene identifiziert (16, 17).

2.4 Klinik

Das Basalzellkarzinom zeigt ein initial langsames, kontinuierliches Wachstum mit lokaler Infiltration und Destruktion des betroffenen Gewebes. Die früher verwendete Bezeichnung „semimaligne“ ist heute obsolet und aus onkologischer Sicht fahrlässig, da sie zu einer Fehleinschätzung des malignen Charakters dieses Tumors verleitet. So können ausgedehnte Tumore per continuitatem Knorpel und Knochen infiltrieren und können bei zu später Behandlung oder nach unzulänglicher Therapie zu einer ausgedehnten Gewebedestruktion oder gar zum Tode führen. Klinisch imponiert das Basalzellkarzinom als knotiger, hautfarbener Herd mit glänzender, perlmuttartiger Oberfläche und feinen Teleangiektasien. Mit Größenzunahme des initial meist knotigen Basalzellkarzinoms kommt es zur zentralen Einebnung und Ulzeration mit der Bildung des charakteristischen polyzyklischen Randwalls (9, 10).

2.5 Klassifikation

2.5.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation hat für das Basalzellkarzinom aufgrund seines vor allem lokal destruktiven Wachstums und der Tatsache, dass es sehr selten zu der Ausbildung von Metastasen kommt, klinisch keine wesentliche Bedeutung. Die T-Klassifikation ist dabei zu allgemein und der N- und M-Status sind in mehr als 99 % der Fälle negativ. Daher erfolgt die Klassifikationen beim Basalzellkarzinom nach dem klinischen Erscheinungsbild, dem histologischen Subtyp und dem Rezidivrisiko (9).

2.5.2 Klinische Klassifikation

Je nach Ausprägung der klinischen Erscheinungsformen sind die Subtypen noduläres, superfizielles, pigmentiertes, sklerodermiformes und ulzeriertes Basalzellkarzinom zu nennen. Am häufigsten ist der noduläre Subtyp (19). Das noduläre Basalzellkarzinom tritt typischerweise in der Region von Nase und Wangen auf. Es wächst äußerst langsam, meist über einen Zeitraum von 1 bis 2 Jahren, und erfordert eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Compound-Nävi und senilen Talgdrüsenhyperplasien. Das superfizielle Basalzellkarzinom präsentiert sich flach und erreicht oft einen horizontalen Durchmesser von mehreren Zentimetern. Mittig zeigt sich gewöhnlich eine leichte Schuppung, die von einem schmalen Randbereich mit charakteristischen Teleangiektasien umgeben ist. Häufig tritt das superfizielle Basalzellkarzinom auf der Haut des Rumpfes auf (Rumpfhaut-Basalzellkarzinom). Dort kann es als Einzelläsion mit Ähnlichkeiten zum Morbus Bowen, einer Psoriasis-Plaques sowie einem nummulären Ekzem auftreten. Das pigmentierte Basalzellkarzinom erscheint aufgrund der starken melanozytären Pigmentierung in Braun- bis Tiefschwarz-Tönen und ist eine wichtige Differenzialdiagnose zum malignen Melanom. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom wächst sehr flach und ist im Randbereich schwer abzugrenzen. Es kann klinische Ähnlichkeiten zur zirkumskripten Sklerodermie und narbige Einziehungen aufweisen. Therapeutische Herausforderungen ergeben sich beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom durch Tumorausläufer, die histologisch weit über den klinisch sichtbaren Rand hinausreichen können. Unter den klinischen Formen ist das sklerodermiforme Basalzellkarzinom die Seltenste. Dies führt zu häufigen Fehldiagnosen und eine adäquate Behandlung wird oft erst spät eingeleitet. Ulzerierte Basalzellkarzinome lassen sich in zwei Formen einteilen. Das *Ulcus rodens*, auch bekannt als *Basalioma exulcerans*, kann entweder von Anfang an ulzeriert wachsen oder sich aus einem großen nodulär-zystischen Basalzellkarzinom entwickeln. Die zentrale Ulzeration ist von einem erhöhten Randbereich umgeben, der meist leicht unterminiert ist und Teleangiektasien aufweisen kann. Das Wachstum verläuft vorwiegend horizontal. Im Gegensatz dazu dringt das *Ulcus terebrans*, auch bekannt als *Basalioma terebrans*, früh in die Tiefe vor und infiltriert angrenzende Strukturen wie Knorpel, Knochen und Muskulatur. Eine besondere Form ist das metatypische Basalzellkarzinom, das sich histologisch zwischen dem Basalzellkarzinom und dem Plattenepithelkarzinom befindet. Im Vergleich zu anderen Basalzellkarzinomformen zeigt es ein aggressiveres und schnelleres Tumorwachstum und neigt stärker zur Metastasierung (9, 10, 19).

2.5.3 Histologische Klassifikation

Das typische histologische Muster des Basalzellkarzinoms zeichnet sich durch Tumorstränge aus, die ähnlich wie Drüsen oder Follikel angeordnet sind. Diese Stränge zeigen an ihrem Rand eine palisadenartige Anordnung der Tumorzellen, die sich eng aneinanderreihen. Die Zellen weisen Ähnlichkeiten mit den basalen Zellen der Epidermis auf und besitzen große ovale hyperchromatische Kerne mit schmalen Zytoplasma. Aufgrund ihrer starken Basophilie heben sich die Tumorzellen des Basalzellkarzinoms deutlich vom umgebenden Gewebe ab. Zwischen den Strängen des Basalzellkarzinoms befindet sich das bindegewebige Stroma. In histologischer Hinsicht lassen sich zahlreiche verschiedene Untertypen identifizieren (19). Folgenden histologischen Subtypen wird ein niedriges Rezidivrisiko zugeschrieben: superfiziell, nodulär, pigmentiert, infundibulozystisch und fibroepithelial. Die weiteren histologischen Unterformen werden mit hohem Rezidivrisiko als aggressiv eingestuft: sklerodermiform, infiltrativ, basosquamös, sarkomatoid und mikronodulär (19). In vielen Fällen können in einem Basalzellkarzinom mehrere histologische Subtypen nachgewiesen werden (20). Andererseits besteht bei Stanzbiopsien die Möglichkeit, dass der aggressive Subtyp nicht miterfasst wird (20, 21).

2.5.4 Klassifikation nach Rezidivrisiko

Neben klinischer und histologischer Klassifizierung wird das Basalzellkarzinom nach dem Rezidivrisiko unterteilt. Die entscheidenden Kriterien hierfür sind, neben dem histologischen Subtyp, das Vorliegen eines perineuralen Wachstumsmusters, die Tumorlokalisation, der horizontale Tumordurchmesser, die Tumorbegrenzung sowie eine positive Anamnese bezüglich des Vorhandenseins eines Lokalrezidivs oder einem Zustand nach Bestrahlung (9, 10, 22). Lokalisationen, welche mit einem hohem Rezidivrisiko assoziiert sind (H-Zone) umfassen das zentrale Gesicht (periorbital, Augenlider, Augenbrauen, Nase, Oberlippe, Kieferwinkel, Schläfen, Ohren, prä- und postaurikulär), die Genitalien, die Hände und die Füße. Lokalisation, welche mit einem moderaten Rezidivrisiko assoziiert sind (M-Zone) beinhalten die Wangen, die Stirn, das Kinn, die Unterlippe, die behaarte Kopfhaut und den Hals. Der Rumpf und die Extremitäten gehören zu den Lokalisationen, welche mit einem niedrigen Rezidivrisiko assoziiert sind (L-Zone) (9, 22).

Tabelle 1: Klassifikation des Basalzellkarzinoms nach Rezidivrisiko nach (9, 10, 19, 22)

Tabelle 1 zeigt die Kriterien zur Einteilung des Basalzellkarzinoms nach Rezidivrisiko in Basalzellkarzinome mit hohem und Basalzellkarzinome mit niedrigem Rezidivrisiko. Die Kriterien für die Einteilung sind der horizontale Tumordurchmesser, die Tumorkalisation, die Tumorbegrenzung, das Vorliegen eines Lokalrezidivs, der histologische Subtyp, der Zustand nach Bestrahlung in der Region und das Vorliegen eines perineuralen Wachstumsmusters.

	Hohes Rezidivrisiko	Niedriges Rezidivrisiko
Horizontaler Tumordurchmesser und Lokalisation	H-Zone > 6 mm M-Zone > 10 mm L-Zone > 20 mm	H-Zone < 6 mm M-Zone < 10 mm L-Zone < 20 mm
Begrenzung	Schlecht definiert	Gut definiert
Lokalrezidiv	Ja	Nein
Histologischer Subtyp	<ul style="list-style-type: none"> • sklerodermiform • infiltrativ • basosquamös • mikronodulär • sarkomatoid 	<ul style="list-style-type: none"> • nodulär • superfiziell • pigmentiert • infundibulozystisch • fibroepithelial
Tumor auf Radioderm	Ja	Nein
Perineurales Wachstum	Ja	Nein

2.6 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose eines Basalzellkarzinoms lässt sich anhand der markanten morphologischen Kriterien zumeist klinisch stellen. Um die Diagnose abzusichern, sollte eine histologische Untersuchung durch (Exzisions-) Biopsie durchgeführt werden. Im histopathologischen Befund sollten stets die Informationen zum histologischen Subtyp, zur Dicke des Tumors und zu den Tumorrändern enthalten sein. Diese Informationen sind von wesentlicher Bedeutung für das weitere therapeutische Vorgehen (9, 10). In wenigen Ausnahmefällen kann nach kritischer Abwägung durch den erfahrenen Behandler und nach ausführlicher Aufklärung des Patienten auf eine histopathologische Diagnosesicherung verzichtet werden, wenn anhand klinischer oder nichtinvasiver Verfahren ein Basalzellkarzinom mit hoher Sicherheit vermutet werden kann, insbesondere wenn eine topische Therapie geplant ist und der Erfolg dieser Therapie im Sinne eines vollständigen Rückgangs des Hauttumors in der Nachsorge auch nachgewiesen werden kann. Diese wenigen Ausnahmen betreffen superfizielle und kleine noduläre Basalzellkarzinome mit einem horizontalen Durchmesser von weniger als 1 cm an Lokalisationen mit einem geringen

Rezidiv-Risiko (3, 9, 10). Die klinische Diagnose von Basalzellkarzinomen kann durch den Einsatz nichtinvasiver Untersuchungstechniken verbessert werden. Dabei sind insbesondere die Dermatoskopie, die optische Kohärenztomographie und die konfokale Laserscanmikroskopie zu erwähnen. Zu beachten ist jedoch, dass die optische Kohärenztomographie und konfokale Laserscanmikroskopie spezifische technische Geräte und Fachkenntnisse erfordern (9, 10). Bei bestehendem lfBCC, bei Verdacht auf Metastasenbildung oder auf perineurales Wachstum wird weiterführende Diagnostik mittels Schnittbildgebung (Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)) empfohlen. Zusätzlich sollte bei der Diagnose eines Basalzellkarzinoms eine umfassende klinische Untersuchung der gesamten Haut durchgeführt werden, da das Risiko für weitere epitheliale Hauttumore erhöht ist (9, 10).

2.7 Therapie

2.7.1 Operative Therapie

Die Therapie der ersten Wahl jedes Basalzellkarzinoms ist die komplette chirurgische Exzision einschließlich aller subklinischen Ausläufer. Dabei sollte ein funktionell und ästhetisch zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden (9, 10). Die vollständige operative Entfernung von Basalzellkarzinomen ist die Therapie mit der geringsten Anzahl von Rezidiven (23), wobei Rezidivraten von 2 % bis 8 % nach 5 Jahren angegeben werden (3). Im Hinblick auf die operative Vorgehensweise gibt es hauptsächlich zwei Methoden: die konventionelle Exzision mit einem risikoadaptierten Sicherheitsabstand von 4 bis 10 mm und mit einfacher histologischer Aufarbeitung in mehreren Querschnitten (konventionelle Histologie) sowie die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) mit einer schrittweisen, gewebesparenden Operationstechnik und einer systematischen Überprüfung der Randschnitte. Der Begriff MKC umfasst verschiedene Techniken wie die Mohs-Chirurgie, die Münchner Methode oder die 3D-Histologie (z. B. Tübinger Torte) (9, 10, 24). Dabei wird die Anwendung der MKC-Methode insbesondere bei Basalzellkarzinomen mit einem hohen Rezidivrisiko, rezidivierenden Basalzellkarzinomen, multizentrisch wachsenden Tumoren und Basalzellkarzinomen an kritischen anatomischen Stellen empfohlen, bei denen eine gewebesparende Operation von Bedeutung ist (9, 10, 24). Eine Studie, die die konventionelle Exzision mit der MKC verglich, zeigte nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bei primären Basalzellkarzinomen im Gesicht (4,4 % vs. 12,2 % Rezidive) und bei rezidivierenden Basalzellkarzinomen im Gesicht (3,9 % vs. 13,5 % Rezidive), dass die MKC der konventionellen Exzision hinsichtlich der Rezidivrate überlegen war (25). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die MKC aufgrund der gewebesparenden Operationstechnik in vielen

Fällen zu einem besseren kosmetischen Ergebnis führt. Es ist jedoch zu beachten, dass die MKC nur in spezialisierten Zentren verfügbar und mit deutlich höheren personellen und finanziellen Ressourcen verbunden ist (26).

Die konventionelle Exzisionsmethode in Kombination mit histologischer Schnittrandkontrolle ist die am häufigsten durchgeführte (23). Es ist jedoch zu beachten, dass bei dieser Methode lediglich eine stichprobenartige Überprüfung der Schnittränder durchgeführt wird, was potenziell zu einer simulierten R0-Resektion führen kann. Die empfohlenen Sicherheitsabstände bei dieser Methode variieren je nach Rezidivrisiko. Gemäß der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie „Basalzellkarzinom der Haut“ (2018), wird bei einem niedrigen Rezidivrisiko ein Sicherheitsabstand von 3 bis 5 mm empfohlen, während bei einem hohen Rezidivrisiko ein Sicherheitsabstand von ≥ 5 mm empfohlen wird (3, 9, 10). Das Rezidivrisiko für solide Basalzellkarzinome mit einer Größe von < 2 cm, die mit konventioneller Exzision und einem Sicherheitsabstand von 3 mm entfernt werden, liegt unter 3 % (27). Nach einer unvollständigen Exzision (R1-Resektion), die mit einer Häufigkeit von 4,7 % bis 24 % angegeben wird, wird in erster Linie eine Nachresektion empfohlen. Insbesondere bei Basalzellkarzinomen mit einem hohen Rezidivrisiko sollte dies durch die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie erfolgen (3, 9, 10). Bei Basalzellkarzinomen mit einem geringen Rezidivrisiko können bei einer R1-Resektion auch nichtoperative Verfahren, unter engmaschiger klinischer Nachsorge, in Betracht gezogen werden (9, 10). Bei lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, bei denen eine vollständige Entfernung (R0-Resektion) nicht sicher erreicht werden kann, sollte in einem interdisziplinären Tumorboard die Durchführbarkeit einer Operation geprüft und gegen nicht-operative Therapiealternativen abgewogen werden (9, 10). Sämtliche Alternativen zur chirurgischen Exzision sind letztlich „blinde Verfahren“, da keine komplette histopathologische Aufarbeitung herangezogen wird.

2.7.2 Topische Therapie

Laut der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie „Basalzellkarzinom der Haut“ (2018) besteht die Möglichkeit Basalzellkarzinome mit einem niedrigen Rezidivrisiko und einer Tumordicke ≤ 2 mm auch mit lokalen Behandlungsverfahren zu behandeln. Im Vergleich zur Operation wird jedoch nur eine eingeschränkte Empfehlung dafür ausgesprochen. Zu den lokal angewendeten Therapien gehören im Wesentlichen Imiquimod, 5-Fluorouracil (5-FU), die photodynamische Therapie (PDT), die Kryochirurgie und die Lasertherapie (9, 10).

2.7.3 Externa

Imiquimod ist ein Medikament aus der Gruppe der Immunreaktionsmodulatoren. Es ist zur Behandlung von superfiziellen Basalzellkarzinomen mit einem Durchmesser ≤ 2 cm bei immunkompetenten Erwachsenen zugelassen (28). Die Anwendung erfolgt in Form einer 5%igen Creme, die einmal täglich an 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von insgesamt sechs Wochen aufgetragen wird. Insbesondere in Niedrig-Risiko-Lokalisationen kann Imiquimod eine sinnvolle Alternative zur Operation bei superfiziellen Basalzellkarzinomen darstellen (9, 10). Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören lokale Entzündungsreaktionen sowie in seltenen Fällen grippeähnliche Symptome (28). Eine randomisiert kontrollierte Studie von Williams et al. aus dem Jahr 2017 verglich die Wirksamkeit von Imiquimod mit der Operation bei superfiziellen und nodulären Basalzellkarzinomen. Nach einer Nachverfolgungszeit von 3 und 5 Jahren war Imiquimod mit einer rezidivfreien Rate von 82 % nach 3 Jahren bzw. 81 % nach 5 Jahren deutlich weniger effektiv im Vergleich zur Operation (99 % bzw. 98 %) (29). Aktuell ist Imiquimod zur Therapie des nodulären Basalzellkarzinoms in Europa nicht zugelassen, da die verfügbaren Daten zur Behandlung von nodulären Basalzellkarzinomen mit Imiquimod insgesamt sehr begrenzt sind (3).

Der Antimetabolit 5-FU ist zur Behandlung von superfiziellen Basalzellkarzinomen zugelassen, wenn chirurgische oder radiologische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind. Die Anwendung erfolgt in Form einer 5%igen Creme, die zweimal täglich für einen Zeitraum von 4 Wochen aufgetragen wird. Als mögliche Nebenwirkung werden lokale Entzündungsreaktionen beobachtet. In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von topischem 5-FU im Vergleich zu Imiquimod und MAL-PDT (Photodynamische Therapie mit Methylaminolevulinat) bei superfiziellen Basalzellkarzinomen untersucht. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 3 und 5 Jahren zeigte sich, dass 5-FU im Vergleich zu Imiquimod weniger wirksam war, während es der PDT nicht unterlegen war (30).

Aktuell wird die Verwendung topischer Hedgehog-Inhibitoren (HHI) zur Therapie von Basalzellkarzinomen untersucht. In einer Phase-II-Studie wurde die topische Anwendung von Patidegib bei Patienten mit Basalzellkarzinom-Syndrom untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Anwendung von Patidegib das Auftreten von Basalzellkarzinomen verhindern oder zumindest deren Schweregrad reduzieren konnte. Interessanterweise traten dabei nicht die üblichen Nebenwirkungen der HHI-Klasse wie Haarverlust, Geschmacksverlust oder Muskelkrämpfe auf (31).

2.7.4 Photodynamische Therapie (PDT)

Die konventionelle Photodynamische Therapie (PDT) mit der topischen Anwendung eines Photosensibilisators wie 5-Aminolaevulinsäure (ALA-PDT) oder Methylaminolevulinat (MAL-PDT) und der nachfolgenden energiereichen Lichtbestrahlung ist zur Behandlung von superfiziellen und dünnen nodulären Basalzellkarzinomen mit einer Tumordicke von weniger als 2 mm in Europa zugelassen, da sowohl die Penetration des Photosensibilisators als auch die Eindringtiefe der Lichtbestrahlung auf wenige Millimeter limitiert ist. Das besondere Prinzip dieser Methode liegt in der selektiven Aufnahme der delta-Aminolaevulinsäure von den Tumorzellen. Die PDT kann als therapeutische Alternative bei multiplen Rumpfhaut-Basalzellkarzinomen vom superfiziellen Typ angewendet werden oder wenn eine Operation aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist (3, 9, 10, 32). Die PDT ist weiterhin eine geeignete Behandlungsoption für Patienten mit einem Basalzellkarzinom-Syndrom. Allerdings sollten basalzelluläre Karzinome, die sich in der fazialen H-Zone befinden, sowie seltene oder aggressive histologische Subtypen und pigmentierte Basalzellkarzinome nicht mit PDT behandelt werden (32). Bei der PDT des Basalzellkarzinoms werden pro Behandlungszyklus üblicherweise zwei Therapiesitzungen im Abstand von einer Woche durchgeführt. Nach 3 Monaten wird das Ansprechen auf die Behandlung bewertet. Falls die Läsionen nur teilweise abgeheilt sind, kann ein weiterer Behandlungszyklus angeschlossen werden. Die PDT gilt als sehr sichere Behandlungsmethode und wird im Allgemeinen gut vertragen. Während der Belichtung kann es zu Schmerzen kommen. Nach der Behandlung tritt in der Regel eine Rötung der Haut (Erythem) sowie Krustenbildung auf, wobei das Erythem mehrere Wochen lang bestehen bleiben kann (33). Die Wirksamkeit der MAL-PDT und der ALA-PDT wurde in zahlreichen Studien bei Niedrig-Risiko-Basalzellkarzinomen untersucht. Dabei wurden Abheilungsraten von 82 % bis 97 % für superfizielle Basalzellkarzinome und von 33 % bis 91 % für noduläre Basalzellkarzinome festgestellt. Es werden jedoch auch Rezidivraten von etwa 22 % für superfizielle Basalzellkarzinome und von bis zu 34 % für noduläre Basalzellkarzinome beschrieben (34, 35). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Collier et al. aus dem Jahr 2018, welche die PDT mit anderen Therapiemöglichkeiten verglich, bestätigte die Wirksamkeit der PDT bei Niedrig-Risiko-Basalzellkarzinomen. Allerdings zeigte sich, dass die PDT im Vergleich zur Operation hinsichtlich Rezidivfreiheit unterlegen ist (33). Wenn nur ein PDT-Zyklus mit zwei Behandlungen angewendet wird, ist selbst Imiquimod wirksamer. Dennoch ist die PDT mit einem besseren kosmetischen Ergebnis und weniger schweren Nebenwirkungen verbunden (32, 33). Daneben können Kombinationstherapien mit Laser und anschließender PDT oder PDT in Kombination mit Imiquimod möglicherweise zu einem verbesserten Ansprechen und einer geringeren Rezidivrate führen (33). Aufgrund der begrenzten Datenlage, der

begrenzten Wirksamkeit und der fehlenden Zulassung spielt die Tageslicht-PDT keine Rolle in der Behandlung des Basalzellkarzinoms (32, 33).

2.7.5 Lokal destruierende Verfahren

Bei kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen kann in Fällen, in denen eine Operation oder andere topische Verfahren kontraindiziert sind, die Kryochirurgie als alternative Therapieoption der zweiten Wahl in Betracht gezogen werden. Die Tiefenwirkung kann dabei, selbst unter Einsatz subkutaner Temperaturfühler, jedoch nur unzureichend kontrolliert werden. Die Leitlinien betonen, dass die Anwendung der Kryotherapie nur für Basalzellkarzinome außerhalb des Gesichts (z. B. Rumpf, Extremitäten) zu empfehlen ist (3, 9, 10). Über die Anwendung von ablativen (CO₂, Er:YAG) und nicht-ablativen (Farbstofflaser, Nd:YAG) Lasern zur lokalen Destruktion von Basalzellkarzinomen gibt es nur begrenzte Daten (3). Allenfalls bei kleinen initialen, superfiziellen und Niedrig-Risiko-Basalzellkarzinomen in unproblematischen Regionen an Rumpf und Extremitäten kann als alternative Therapieoption der zweiten Wahl auch die Methode der Kürettage und Elektrodissektion in Betracht gezogen werden. Es besteht jedoch kein internationaler Konsens über die optimale Vorgehensweise (3). Die Kontrolle auf Rezidive bei diesen Methoden sollte möglichst engmaschig erfolgen. Es ist empfehlenswert, dass Patientenfälle von Basalzellkarzinomen mit einem erhöhten Rezidivrisiko, bei denen eine Operation nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, oder bei solchen, die eine Operation ablehnen, sowie metastasierte Basalzellkarzinome (mBCC) in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden. Das Ziel sollte sein, die Operabilität und Möglichkeit einer Strahlen- oder Systemtherapie zu prüfen (9, 10).

2.7.6 Strahlentherapie

Eine primäre Strahlentherapie ist indiziert für lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinome, bei denen aufgrund einer Beteiligung vitaler oder funktionell wichtiger Strukturen eine vollständige Resektion (R0) nicht möglich ist sowie für Tumore, deren Entfernung aufgrund ihrer Größe und Lage zu einem entstellenden Ergebnis führen würde. Des Weiteren wird eine primäre Strahlentherapie empfohlen, wenn das Alter oder die Komorbiditäten des Patienten gegen eine Operation sprechen oder wenn der Patient eine Operation ablehnt. Eine Strahlentherapie kann adjuvant nach einer unvollständigen Resektion (R1, R2) durchgeführt werden, wenn eine erneute Operation nicht möglich ist oder bei perineuralem Wachstum, um die lokale Tumorkontrolle zu verbessern (3, 9, 10). Je nach Größe, Dicke und Lage des Tumors sowie abhängig davon, ob es sich um einen Primärtumor oder eine R1-

oder R2-Resektion handelt, werden unterschiedliche Bestrahlungsmodalitäten (in der Regel Elektronen, Photonen, Orthovolttherapie) und Bestrahlungsdosen (üblicherweise Gesamtdosen von 45 bis 70 Gray (Gy), verabreicht in Einzeldosen von 3 bis 5 Gy) gewählt. Entscheidend sind die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstands vom makroskopisch sichtbaren Tumorrand von etwa 5 bis 10 mm sowie die Gewährleistung einer für den jeweiligen Tumor ausreichenden Gewebelastwerttiefe. Bei exophytischen Basalzellkarzinomen sollte vor der Bestrahlung der Tumor planiert werden. Dabei zeigen die Rezidivraten nach Strahlentherapie vergleichbare Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Exzision und zur Mohs-Chirurgie (36). Die Verträglichkeit der Strahlentherapie ist im Allgemeinen gut. Kurzfristig kann es zu einer akuten Radiodermatitis kommen, die innerhalb einiger Wochen abheilt. Dennoch sollte die Strahlentherapie aufgrund möglicher langfristiger trophischer Hautschäden und dem seltenen Risiko von Zweitkarzinomen älteren Patienten vorbehalten bleiben. Darüber hinaus sprechen Erkrankungen mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Strahlung, wie das Basalzellkarzinom-Syndrom, Xeroderma pigmentosum oder Lupus erythematoses, gegen die Durchführung einer Strahlentherapie (9, 10, 36).

Ein neues Konzept ist die epidermale Radioisotopentherapie mit Rhenium-188. Diese Form der Brachytherapie wird zur Behandlung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) bis zu einer Tumordicke von 3 mm eingesetzt. Dabei wird das hochenergetische Beta-Strahlen-emittierende Radioisotop Rhenium-188, gebunden an flüssigen Kunststoff, auf die betroffene Läsion aufgetragen. Die Zielbestrahlungsdosis von 50 Gray wird innerhalb von 45 bis 180 Minuten erreicht. In einer retrospektiven Studie mit 55 Läsionen, darunter 32 Basalzellkarzinome, wurde bei allen Fällen nach einer einzigen Sitzung eine vollständige Ansprechrate festgestellt. Es gab keine Rezidive nach 3 bzw. 12 Monaten nach der Therapie. Diese Behandlung, die von Nuklearmedizinern durchgeführt wird, gilt als sicher, effektiv, schnell und schmerzlos (37).

2.7.7 Systemtherapie

2.7.7.1 Chemotherapie

Beim Vorhandensein multipler Basalzellkarzinome, wie z. B. bei der Arsen-Basaliomatose oder der Nävobasaliomatose, kommen neben der chirurgischen Exzision eine ganze Reihe alternativer Behandlungsverfahren zur Anwendung. Dazu gehören die Dermabrasion, die Kürettage, die Kryotherapie, die photodynamische Therapie, Imiquimod sowie die systemische Gabe von Retinoiden. Bei inoperablen oder metastasierten Basalzellkarzinomen kann eine palliative Cisplatin-haltige Chemotherapie in Kombination mit anderen Zytostatika, wie zum Beispiel 5-Fluorouracil, empfohlen werden (10).

2.7.7.2 Hedgehog-Inhibitoren

Der Hedgehog-Signalweg spielt eine wichtige Rolle in der Embryonalentwicklung. Er kontrolliert das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung und steuert dadurch die Gewebeentwicklung. In einem Großteil des adulten Gewebes ist er stillgelegt, kann aber infolge von Verletzungen im Rahmen der Gewebereparatur und Neubildung reaktiviert werden. Bei Basalzellkarzinomen besteht häufig eine abnorme Aktivierung des Hedgehog-Signalweges. Hedgehog-Inhibitoren (HHI), wie Vismodegib und Sonidegib, sind gezielte Hemmer des Smoothend-Rezeptors (SMO), der den Hedgehog-Signalweg auslöst. Dadurch wird das Wachstum der Tumorzellen unterdrückt (38). Vismodegib war der erste verfügbare Hedgehog-Inhibitor und ist zur Behandlung von metastasierten Basalzellkarzinomen sowie lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen zugelassen, wenn eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet sind. Auch Patienten mit dem Basalzellkarzinom-Syndrom, die multiple Basalzellkarzinome aufweisen, können von einer HHI-Therapie profitieren (3). In einer Follow-up-Periode von 39 Monaten konnten Remissionsraten von 49 % für mBCC und 60 % für lfBCC mit einer mittleren Ansprechdauer von 15 bzw. 26 Monaten beobachtet werden (39). Sonidegib ist zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen zugelassen, wenn eine Operation oder Strahlentherapie nicht möglich ist. Das Medikament ist seit 2017 in Deutschland erhältlich. Nach einer Follow-up-Periode von 42 Monaten kam es zu Ansprechraten von 56 % für das lfBCC und 8 % für das mBCC mit einer durchschnittlichen Ansprechdauer von 26 bzw. 24 Monaten (39). Direkte Vergleichsstudien zwischen den beiden Medikamenten liegen nicht vor. Es wird jedoch angenommen, dass Sonidegib und Vismodegib eine ähnliche Wirksamkeit und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen aufweisen. Typische Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe, erhöhte Kreatinkinase-Werte, Geschmacksstörungen, Gewichtsverlust und Haarausfall treten zwar häufig, aber meist in milder Ausprägung auf. Jedoch muss aufgrund von Nebenwirkungen bei bis zu 30 % der Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen werden (38, 39). Zur Bewältigung der Nebenwirkungen werden sowohl kurzfristige Therapiepausen von 2 bis 4 Wochen als auch Dosisanpassungen empfohlen (40). Die neoadjuvante Anwendung von Vismodegib und Sonidegib beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom wird derzeit untersucht. Diese Therapie zielt darauf ab, den Tumor vor der Operation zu verkleinern, um kleinere Resektionen mit geringeren funktionellen und ästhetischen Einbußen zu ermöglichen.

2.7.7.3 Immuncheckpoint-Inhibitoren

Bei Patienten, die entweder eine primäre oder sekundäre Resistenz gegenüber HHI aufweisen oder die Therapie mit HHI aufgrund von zu starken Nebenwirkungen abbrechen mussten, gewinnen in den letzten Jahren auch Immuncheckpoint-Inhibitoren an Bedeutung. PD-1-Inhibitoren sind eine Untergruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren, die als monoklonale Antikörper den PD-1-Rezeptor hemmen. PD-1-Inhibitoren richten sich gegen das Transmembranprotein „Programmed cell death protein 1“ (PD-1). Die Aktivierung dieses Rezeptors vermindert die Immunantwort, indem sie die Aktivität zytotoxischer T-Zellen dämpft. Die Hemmung des Rezeptors führt daher zu einer erhöhten Aktivität des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe und damit auch gegen Tumorgewebe (41, 42). Die Immuntherapie verzeichnet besonders bei Tumoren mit hoher Mutationslast gute Ansprechraten. Erste Daten zur Wirksamkeit von PD-1-Inhibitoren, wie Cemiplimab, Nivolumab und Pembrolizumab, wurden seit 2016 in Form von Fallberichten und Fallserien veröffentlicht (41). In einer Studie von Stratigos et al. im Jahr 2021 wurde der PD1-Antikörper Cemiplimab untersucht. Dabei wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom eingeschlossen, bei denen eine Progression unter HHI aufgetreten ist, nur eine stabile Tumorerkrankung nach 9 Monaten erreicht wurde oder die vorherige Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde. Es zeigte sich bei lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen eine Ansprechrate der Therapie von 31 %. Cemiplimab kann somit eine sinnvolle Therapieoption in der Zweit- oder Drittlinientherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom darstellen (42).

2.8 Prävention und Nachsorge

In der Hautkrebsprävention wird zwischen Primär- und Sekundärprävention unterschieden. Die Primärprävention bezieht sich auf Maßnahmen zur Vermeidung übermäßiger UV-Exposition, während das Ziel der Sekundärprävention darin besteht, Hautkrebs frühzeitig zu erkennen und sein Fortschreiten zu verhindern. Hierbei spielen insbesondere Hautkrebscreenings und regelmäßige Selbstinspektionen eine wichtige Rolle. Ab dem 35. Lebensjahr haben deshalb gesetzlich Krankenversicherte alle zwei Jahre Anspruch auf eine kostenlose Hautkrebsvorsorge. Um mögliche Lokalrezidive zeitnah zu erkennen und das erhöhte Risiko für die Entwicklung von weiteren Basalzellkarzinomen, kutanen Plattenepithelkarzinomen oder Melanomen zu berücksichtigen, werden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten empfohlen, die bereits ein Basalzellkarzinom hatten. Zusätzlich empfiehlt sich die Instruktion des Patienten zur Selbstuntersuchung. Gemäß der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie „Basalzellkarzinom der Haut“ (2018) wird ein

standardisiertes, risikostratifiziertes Vorgehen für diese Nachsorgeuntersuchungen empfohlen. Bei isolierten, chirurgisch therapierten Basalzellkarzinomen sowie niedrigem Rezidivrisiko wird die Kontrolle nach 6 Monaten zum Ausschluss eines Lokalrezidivs mit anschließenden jährlichen Nachsorgeintervallen empfohlen. Bei multiplen Basalzellkarzinomen, hohem Rezidivrisiko, lfBCC, mBCC oder Syndromen wird die Nachsorge alle 3 Monate empfohlen. Falls nach 2 Jahren kein neues Basalzellkarzinom bzw. Rezidiv aufgetreten ist, können die Kontrollen jährlich durchgeführt werden (3, 9, 10).

3 Das kutane Plattenepithelkarzinom

3.1 Epidemiologie

Das kutane Plattenepithelkarzinom, das auch als spinocelluläres Karzinom, Stachelzellkarzinom oder Spinaliom bezeichnet wird, umfasst ca. 20 % aller nicht melanozytären Hauttumore (NMSC) und ist damit der zweithäufigste maligne Hauttumor nach dem Basalzellkarzinom (43, 44). Die Inzidenzrate in Deutschland liegt bei etwa 60 bis 65 Fällen pro 100.000 Einwohner und steigt insbesondere bei älteren Patienten kontinuierlich an. Die meisten Fälle treten zwischen dem siebten und achten Lebensjahrzehnt auf, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei knapp über 70 Jahren (45). Da die Zahl älterer Menschen aufgrund des demographischen Wandels in Deutschland kontinuierlich zunimmt, ist ein weiterer Anstieg der Inzidenz des kutanen Plattenepithelkarzinoms zu erwarten (43, 44), wobei bereits in den letzten vier Jahrzehnten die Inzidenz um das Vierfache angestiegen ist (46, 47). Im Jahr 2016 hatten bereits 21 % aller Personen über 65 Jahre ein kutanes Plattenepithelkarzinom in der Eigenanamnese (44, 48). Im Jahr 2018 wurde in Deutschland nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts bei ungefähr 32,537 Männern und 21,228 Frauen erstmals die Diagnose eines kutanen Plattenepithelkarzinoms gestellt (49). Die Inzidenz ist zudem stark von der geografischen Breite der jeweiligen Region abhängig. In Australien beträgt die Inzidenz sogar 160 Fälle pro 100.000 Einwohner (44). Aufgrund der meist ambulanten Versorgung kutaner Hauttumore ist deren Erfassung in den meisten Krebsregistern häufig unvollständig. Daher fehlen umfassende epidemiologische Daten und die genannten Schätzungen sind mit einer beträchtlichen Unsicherheit behaftet (6). Häufig anzutreffen ist das simultane Auftreten von mehreren nicht-melanozytären Hautkrebsarten und etwa die Hälfte der Patienten entwickeln nach der Primärdiagnose innerhalb des ersten Jahres weitere Hauttumore (48). Wenn es eine nachweisbare berufliche Vorgeschichte gibt, kann eine Anerkennung eines Plattenepithelkarzinoms als Berufskrankheit nach BK 5103 in Betracht gezogen werden (48).

3.2 Ätiologie

Die Ätiologie des kutanen Plattenepithelkarzinoms ist multifaktoriell. Neben einer genetischen oder immunologischen Prädisposition sind primär exogene Auslösefaktoren, allen voran UV-Strahlung, für die Entstehung bedeutsam. Das Erkrankungsrisiko steigt dabei mit der kumulativen UV-Dosis, unabhängig davon, ob die UV-Strahlung von der Sonne, aus

dem Solarium oder anderen künstlichen UV-Quellen stammt (50). Im Jahr 2009 wurde UV-Strahlung aufgrund ihres nachgewiesenen krebserregenden Potenzials von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Gruppe-1-Karzinogen eingestuft (51). Die Plattenepithelkarzinome zeigen dabei eine noch deutlichere Abhängigkeit von UV-B-Strahlung im Vergleich zu Basalzellkarzinomen. Diese Abhängigkeit von UV-B-Strahlung spiegelt sich auch in den Prädilektionsstellen der Tumore auf der Haut wider. Plattenepithelkarzinome treten in etwa 80 % der Fälle an Stellen wie der Kopfhaut, den Ohren, der Stirn, der Nase, den Wangen, der Unterlippe und dem Handrücken auf, die regelmäßig chronischer UV-Licht-Exposition ausgesetzt sind (48). Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen sind hohes Alter, ein heller Hauttyp, das Vorhandensein einer aktinischen Keratose oder nicht-melanozytärer Hauttumore in der Patientenvorgeschichte (4, 52). Ähnlich wie bei der Zellschädigung durch UV-Strahlen können auch chemische Karzinogene, wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Teer, Arsen, Ruß, Mineralöle und Destillationsprodukte, nach jahrelanger Exposition und Latenzzeit die Entwicklung von Präkanzerosen und schließlich invasiven Plattenepithelkarzinomen auslösen. Zusätzlich erhöhen straffe Narben durch Unfälle oder Verbrennungen, chronisch-entzündliche Hauterkrankungen (z. B. chronisch-diskoider Lupus erythematodes) sowie eine langanhaltende Immunsuppression das Risiko für die Entstehung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms. Genetisch bedingte Syndrome mit erhöhter Anfälligkeit oder unzureichender Reparaturfähigkeit von UV-Noxen, wie Xeroderma pigmentosum oder okulokutaner Albinismus, prädisponieren für die Entwicklung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (53). Zudem spielt eine erhöhte Infektionsrate mit kanzerogenen humanen Papillomaviren eine Rolle bei der malignen Transformation der Hautzellen (43, 54, 55). Bei immunsupprimierten Personen, wie beispielsweise Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatischen Erkrankungen, nach Organtransplantation oder bei einer HIV-Infektion, ist das Risiko für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen besonders hoch. Nach einer Organtransplantation sind epitheliale Hauttumore die häufigsten Malignome, die als Langzeitkomplikation der chronischen Immunsuppression auftreten können (56, 57). Das Risiko für diese Tumore ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung etwa um das 65-fache erhöht (57) und steigt mit der Dauer und Intensität der Immunsuppression (58). Nach 20 Jahren Immunsuppression liegt die Inzidenz bei Organtransplantierten zwischen 40 % und 60 %. Darüber hinaus zeigen diese Tumore bei Organtransplantierten ein aggressiveres Wachstumsverhalten mit erhöhter Tendenz zu infiltrativem Tumorwachstum und perineuraler Invasion (55, 59), einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven und Metastasen sowie ein multifokales, oftmals eruptives Auftreten (54, 57, 60, 61). Die Rezidivrate hängt dabei entscheidend von der Wahl des Immunsuppressivums ab. Prospektive Studien haben

gezeigt, dass die Umstellung von einem Calcineurin-Inhibitor oder Azathioprin auf einen mTOR (mechanistic target of rapamycin)-Hemmer das Rezidivrisiko signifikant reduzieren kann (62).

3.3 Pathogenese

Das kutane Plattenepithelkarzinom weist mit etwa 50 Mutationen pro Megabasenpaare eine hohe Tumormutationslast auf. Diese genetischen Veränderungen umfassen sowohl Treiber-Mutationen wie TP53, EGFR oder RAS, die das Tumorstadium direkt beeinflussen als auch passagere Mutationen, die keinen direkten Einfluss auf das Wachstum der Krebszellen haben (63). UV-B-Strahlung kann die DNA schädigen und eine Mutation im Tumorsuppressorgen p53 auslösen. Diese Mutation wurde als Hauptursache für die Entstehung von aktinischen Keratosen identifiziert und bedeutet einen Funktionsausfall des Genprodukts p53, was dazu führt, dass die betroffenen Zellen resistenter gegenüber Apoptose werden. Schließlich kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung von entarteten Keratinozyten, was sich in Form von aktinischen Keratosen, einer klinischen Feldkanzerisierung und im Verlauf in der Entstehung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms manifestiert. Die Zeitspanne bis zur Entstehung eines Karzinoms aus einer vorhandenen Präkanzerose kann dabei bis zu 30 Jahre betragen (60, 64). Weitere genetische Veränderungen umfassen unter anderem die aberrante Aktivierung vom Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Zusätzlich dazu kann UV-Strahlung möglicherweise eine Mutation im Kodon 12 des Ras-Onkogens H-Ras hervorrufen, was zu einer dauerhaften Aktivierung des Signalwegs und einer gesteigerten Zellteilung führt. Solche Mutationen wurden vermehrt sowohl in aktinischen Keratosen als auch in Plattenepithelkarzinomen der Haut festgestellt (64, 65). Plattenepithelkarzinome können sich de novo oder aus Vorläuferläsionen entwickeln (49).

3.4 Vorläuferläsionen

3.4.1 Aktinische Keratose

Die aktinische Keratose (Synonyme: "solare Keratose", "senile Keratose", "in-situ-Plattenepithelkarzinom vom aktinischen Keratosetyp", "keratinozytäre intraepitheliale Neoplasie", "squamöse intraepitheliale Neoplasie") ist eine Hautveränderung, die klinisch und histomorphologisch durch eine Vermehrung (Hyperplasie) atypischer epidermaler Keratinozyten gekennzeichnet ist und eine Vorstufe des kutanen Plattenepithelkarzinoms

darstellt (49). Es handelt sich um eine chronische Hautschädigung, die durch langjährige und intensive Sonnenexposition, insbesondere gegenüber UV-B-Strahlung, verursacht wird und dadurch an Stellen auftritt, die besonders häufig und ungeschützt dem Sonnenlicht ausgesetzt sind (66). Die ätiologischen Faktoren entsprechen denen des kutanen Plattenepithelkarzinoms, in welches eine aktinische Keratose nach Jahren übergehen kann. Typischerweise zeigt sie sich klinisch mit rötlichen, fest haftenden Schuppen auf der Haut. Selten kommen einzelne Läsionen vor, zumeist sind jedoch großflächige multiple Hautareale betroffen. Histologisch gesehen präsentiert sich die aktinische Keratose als eine Form der Dysplasie, die durch atypische Keratinozyten gekennzeichnet ist. Diese Keratinozyten weisen vergrößerte, unregelmäßige und hyperchromatische Kerne auf. Zur Klassifizierung des Grades der keratinozytären intraepidermalen Neoplasie (KIN) wurden dreistufige Skalen vorgeschlagen, die den Übergang von der aktinischen Keratose zum Plattenepithelkarzinom beschreiben sollen. In KIN I sind atypische Keratinozyten im unteren Drittel der Epidermis vorhanden. Diese Phase kann sich dann zu Läsionen entwickeln, die die unteren zwei Drittel der Epidermis betreffen (KIN II), und anschließend die gesamte Dicke der Epidermis abdecken (KIN III) (67). Diese Einteilung in KIN I-III ist jedoch umstritten, da aus allen Stufen invasive Prozesse hervorgehen können, ein dreistufiges Klassifikationssystem naturgemäß eine sehr hohe Schwankungsbreite zwischen verschiedenen Beobachtern aufweist und der prognostische Nutzen nicht ausreichend validiert ist (68, 69). Bis zu 60 % der Plattenepithelkarzinome entstehen aus aktinischen Keratosen, wobei es nicht vorab erkennbar ist, welche der häufig multiple vorkommenden und in verschiedenen Stadien vorliegenden Läsionen sich verändern und weiter maligne transformieren (66). Die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms aus einer aktinischen Keratose geschieht im Schnitt innerhalb von 24 Monaten (70, 71), wobei zuverlässige prognostische Faktoren aktuell nicht existieren. Die klinischen Faktoren Immunsuppression, Therapieresistenz und Feldkanzerisierung sind jedoch als prognostisch ungünstig zu werten (49). Daher ist es wichtig auch leichtere Formen von aktinischen Keratosen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um das Risiko für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen zu reduzieren. Dabei sollte die Entscheidung für eine Therapie der aktinischen Keratose anhand einer Gesamtbetrachtung des klinischen Erscheinungsbildes, der Risikofaktoren (wie Immunsuppression, kumulative UV-Exposition und Anzahl der Läsionen), bestehender Begleiterkrankungen, der Lebenserwartung und den Wünschen des Patienten getroffen werden (49, 72). Abhängig von den genannten Faktoren sollten laut der aktuellen S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ (2022) dem Patienten folgende Therapieoptionen angeboten werden: Kryochirurgie, operative Entfernung (z. B. mittels Kürettage, flacher Abtragung oder Komplettextzision), Diclofenac-Natrium-Gel, 5-Fluorouracil-Creme, Imiquimod-Creme, Tirbanibulin-Salbe, Photodynamische Therapie oder

Kombinationstherapien. Folgende Therapien können laut der aktuellen Leitlinie ebenfalls angeboten werden: Chemoexfoliation durch Peelings, Kaliumhydroxid-Lösung, ablativ und nicht-ablativ Laserverfahren (49). Eine eindeutige Festlegung auf eine Erstlinientherapie gibt es in der aktuellen Leitlinie nicht.

3.4.2 Morbus Bowen

Die Erstbeschreibung des Morbus Bowen erfolgte im Jahr 1912 durch John Templeton Bowen (73). Morbus Bowen bezeichnet eine intraepidermale Ausbreitung von hochgradig atypischen und polymorphen Keratinozyten, welche die gesamte Epidermisschicht betrifft. Dieser Zustand stellt ein Carcinoma in situ dar, welches in ein invasives, oft als bowenoid differenziertes, Plattenepithelkarzinom (Bowen-Karzinom) übergehen kann (49). Die Veränderungen in den Hautzellen, die zum Morbus Bowen führen, können durch Sonnenlicht, chemische Substanzen (z. B. Arsen) und bestimmte Viren (z. B. Humane Papillomviren (HPV)) ausgelöst werden. Klinisch präsentiert sich der Morbus Bowen typischerweise als klar abgegrenzte, nur langsam wachsende, nicht pigmentierte, rötliche, manchmal schuppige oder stark verhornte Plaque. Die Läsionen wachsen langsam und sind normalerweise schmerzlos. Bei größeren Läsionen kann gelegentlich Juckreiz auftreten. Ihre Größe variiert und hängt mit der Dauer ihres Bestehens zusammen und kann von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern im Durchmesser reichen. Meistens erscheinen sie als einzelne Läsionen. Bei 10 bis 20 % der Patienten treten multiple Läsionen auf. Informationen über eine potenzielle Entwicklung in ein invasives Wachstum sind begrenzt. Eine Risikoeinschätzung zur Progression der Läsionen ist daher kaum möglich (74, 75). Beim klinischen Verdacht auf einen Morbus Bowen ist die Gewinnung einer histologischen Probe angezeigt, um die Diagnose zu sichern und eine Abgrenzung zu anderen gutartigen oder bösartigen Neoplasien zu ermöglichen (49). Hinsichtlich der Therapie ist ein direkter Vergleich der Wirksamkeit oder Rezidivraten der jeweiligen Interventionen bei fehlenden vergleichenden Studien kaum möglich. Laut der aktuellen Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ (2022) sollen dem Patienten als Therapieoptionen die operative Entfernung mittels flacher Abtragung oder Komplettexzision, 5-Fluorouracil-Creme oder die Photodynamische Therapie angeboten werden. Zusätzlich können dem Patienten Kryochirurgie, ablativ Laserverfahren und Imiquimod-Creme als Therapieoptionen angeboten werden. Die Festlegung einer Erstlinientherapie erfolgt in dieser Leitlinie nicht (49).

3.5 Klinik

Plattenepithelkarzinome entstehen vor allem an lichtgeschädigten Hautarealen in der Regel aus Vorläuferläsionen wie der aktinischen Keratose und dem Morbus Bowen. Sie können auch in durch Strahlentherapie geschädigter Haut, im Bereich chronischer Wunden, auf dem Boden chronisch entzündlicher Hauterkrankungen, aber auch de novo, also ohne erkennbare Vorläuferläsionen, entstehen (76). In den frühen Stadien des Tumorwachstums verläuft die Erkrankung oft ohne spürbare Symptome. Dabei kann es schwierig sein ein Plattenepithelkarzinom eindeutig von einer aktinischen Keratose zu unterscheiden. Darüber hinaus variieren die Erscheinungsbilder je nach Stadium und Ausdehnung der Läsionen. Zu Beginn präsentiert sich die Hautveränderung oft als raue, schuppige, rötliche Papel oder Plaque. Mit zunehmendem Wachstum entwickelt sich häufig eine knotige Geschwulst mit vermehrter Hornbildung, teilweise mit warzenartiger Oberfläche. Die Haut ist empfindlich und kann auf Kontakt leicht bluten. Das Vorhandensein wiederholt auftretender Krusten und ein erhabener Rand sind hinweisgebend. Fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome können Ulzerationen bilden oder als exophytische Tumore nach außen wachsen. Das kutane Plattenepithelkarzinom zeichnet sich dabei durch aggressives und invasives Wachstum aus. Der gesamte Tumor ist derb und kann frühzeitig umliegende Strukturen wie Knorpel, Knochen und Weichteile infiltrieren. Ein charakteristisches Merkmal des Plattenepithelkarzinoms ist das simultane Vorhandensein von multiplen Stellen mit aktinischen Keratosen sowie Anzeichen einer chronischen solaren Hautschädigung. Es ist wichtig zu beachten, dass eine bakterielle Infektion die klinischen Merkmale überlagern kann. Dabei zeigt das Plattenepithelkarzinom im Vergleich zum Basalzellkarzinom ein schnelleres Wachstum. Mitunter kann die klinische Unterscheidung der beiden Entitäten jedoch schwierig sein (48, 53).

3.6 Metastasierung

Das kutane Plattenepithelkarzinom weist im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten ein vergleichsweise niedriges Metastasierungsrisiko auf. Die Rate der Metastasierung liegt bei etwa 5 %, kann jedoch bei Vorliegen von Risikofaktoren auf bis zu 20 % ansteigen (48, 77). Dennoch darf die klinische Relevanz nicht unterschätzt werden, da die Inzidenz dieser Erkrankung sehr hoch ist. Die Metastasierung erfolgt in der Regel zunächst in die regionäre Lymphknotenstation und erst später in andere Organe (54, 57, 60, 61). Prognosefaktoren für eine Metastasierung und für das krankheitsspezifische Überleben sind laut aktueller S3-

Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ (2022) (49) und in Anlehnung an frühere umfangreiche Untersuchungen (61, 78) folgende:

- vertikale Tumorinvasionstiefe (> 6 mm)
- invasives Wachstum bis in die Subkutis
- horizontaler Tumordurchmesser (\geq 2 cm)
- schlechte histologische Differenzierung (> Grad 3)
- Desmoplasie
- perineurale Invasion
- Lokalrezidiv
- Lokalisation: Unterlippe, Ohr
- Keine Verschieblichkeit vom Untergrund
- Immunsuppression (iatrogen oder z. B. bei hämatoonkologischen Grunderkrankungen)

3.7 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Haut wird klinisch gestellt. Zusätzlich zur gängigen Anamnese und der Erhebung von Risikofaktoren ist es unerlässlich, die berufliche Vorgeschichte zu erfragen, da Plattenepithelkarzinome in der Liste der berufsbedingten Erkrankungen aufgeführt sind (BK 5103) (53). Bei der klinischen Untersuchung sollte die gesamte Hautoberfläche visuell inspiziert und die peripheren Lymphknotenstationen abgetastet werden. In Fällen mit unklaren klinischen Befunden können diagnostische Methoden wie Dermatoskopie, konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomografie hilfreich sein, um die Verdachtsdiagnose eines kutanen Plattenepithelkarzinoms der Haut gegen andere Erkrankungen oder Tumore abzugrenzen. Der Untersuchungsbefund sollte sorgfältig dokumentiert werden. Hierbei ist es wichtig, die maximale horizontale Ausdehnung des Tumors anzugeben, da diese Information einen prognostischen Wert hat (76). Wenn der Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom besteht, ist eine histopathologische Diagnosesicherung zwingend erforderlich. Abhängig von der klinischen Situation können Stanzbiopsien, flache Abtragungen (Shave-Exzisionen) oder Inzisionsbiopsien angemessen sein. Wenn die klinischen Anzeichen eindeutig auf ein Plattenepithelkarzinom hinweisen, kann der Tumor ohne vorherige probebiopsische Abklärung direkt vollständig exzidiert werden (Exzisionsbiopsie). Abhängig von der Ausdehnung und Lokalisation der Läsion können bildgebende Verfahren im Anschluss erfolgen. Die Sonographie der lokoregionären Lymphknoten sollte erfolgen, wenn Risikofaktoren vorliegen und ist obligat, wenn der Verdacht auf regionale Metastasen

besteht. Zusätzlich zur Sonographie hat sich die Anwendung von Schnittbildverfahren als bevorzugte diagnostische Methode bei Metastasierung oder dessen Verdacht durchgesetzt. Dazu gehören Magnetresonanztomographie, Computertomographie und die Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit der CT (PET-CT) (76).

3.8 Histologie

Die Gewinnung einer Biopsie und die anschließende histopathologische Untersuchung sind zwingend erforderlich, um die Diagnose eines kutanen Plattenepithelkarzinoms zu bestätigen.

Das Plattenepithelkarzinom der Haut ist eine maligne Neoplasie der epidermalen Keratinozyten der Haut oder ihrer Anhangsgebilde (48). Ein invasives Plattenepithelkarzinom wird diagnostiziert, wenn die Basalmembran unterhalb einer intraepithelialen keratinozytären Proliferation histomorphologisch nachweisbar durchbrochen ist (53). Mikroskopisch zeigt sich ein invasives Tumorwachstum, das von der Epidermis ausgeht. Das Korium ist durchzogen von atypischen Stachelzellen, die auffällig hyperchromatische Kerne, eine unterschiedliche Kerndichte und zahlreiche Mitosen aufweisen. Abhängig von ihrem Differenzierungsgrad tendieren diese Stachelzellen zur Verhornung, die sich in Form von Hornperlen manifestieren. Gemäß der Einteilung nach Broders werden die Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit von ihrem Verhornungsgrad (Grad I-IV) kategorisiert. Hochdifferenzierte Karzinome (Grad I) zeichnen sich durch einen hohen Anteil an verhornenden Zellen aus, während undifferenzierte Karzinome (Grad IV) praktisch keine Verhornung im Tumorgewebe aufweisen. Weitere histologische Prognosefaktoren sind, neben der maximalen Tumorinvasionstiefe in Millimetern (77, 79), der histologische Tumortyp. Histomorphologisch werden folgende Arten unterschieden (76, 80):

- adenosquamöses Plattenepithelkarzinom
- akantolytisches Plattenepithelkarzinom (Synonym: adenoides oder pseudoglanduläres Plattenepithelkarzinom)
- Bowen-Karzinom/bowenoid differenziertes Plattenepithelkarzinom
- desmoplastisches Plattenepithelkarzinom
- lymphoepitheliom-artiges Plattenepithelkarzinom
- pseudovaskuläres Plattenepithelkarzinom (Synonym: pseudoangiosarkomatöses oder pseudoangiomatöses Plattenepithelkarzinom)
- spindelzelliges Plattenepithelkarzinom (Synonym: sarkomatoides Plattenepithelkarzinom)

- verruköses Plattenepithelkarzinom (Synonym: Epithelioma cuniculatum; gut differenzierte Form; invasives Wachstum, aber selten Fernmetastasierung)
- keratoakanthomartiges Plattenepithelkarzinom/Keratoakanthom (Sonderform, meist benigner Verlauf, rasche Wachstumsprogression, halbkugelige Wuchsform, klinisch nur schwer vom Plattenepithelkarzinom abgrenzbar)

Beim desmoplastischen Subtyp des kutanen Plattenepithelkarzinoms sind Lokalrezidive etwa 20-mal häufiger. Dieser Subtyp wird als ungünstiger prognostischer Faktor betrachtet und das Metastasierungsrisiko liegt bei ca. 10 %. Es ist jedoch unklar, ob das Lokalrezidiv selbst zu dieser Verschlechterung beiträgt oder ob es ein Indikator für das aggressive Wachstumsverhalten des Tumors ist (47).

3.9 Klassifikation

Die Einteilung des kutanen Plattenepithelkarzinoms erfolgt gemäß den aktuellen TNM-Systemen der Union internationale contre le cancer (UICC) oder des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8. Auflage, 2017) (76). Kutane Plattenepithelkarzinome des Kopf-Halsbereichs werden bei AJCC von Plattenepithelkarzinomen übriger Lokalisationen unterschieden (81).

3.9.1 TNM-Klassifikation

Gemäß der TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Halsbereichs nach AJCC/UICC (8. Auflage, 2017) gelten folgende Richtlinien:

T-Kategorie:

- TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0: kein Anhalt für Primärtumor
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
- T2: Tumor > 2 cm, aber nicht > 4 cm in größter Ausdehnung
- T3: Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion
- T4a: Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/Knochenmarksinvasion
- T4b: Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum

Als „tiefe Invasion“ wird eine Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder > 6 mm (gemessen vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors) bezeichnet. Eine perineurale Invasion als Kriterium für T3 ist als klinische oder radiologische Beteiligung benannter Nerven ohne Beteiligung der Foramina oder der Schädelbasis definiert.

Im Falle multipler simultaner Tumoren wird der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert und die Anzahl abgrenzbarer Tumoren in Klammern angegeben.

N-Kategorie (klinisch):

- N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
- N2: Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
 - N2a: Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten, > 3 cm, aber nicht > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
 - N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
 - N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- N3a: Metastase(n) in einem Lymphknoten, > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- N3b: Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch in extranodaler Ausbreitung

Eine Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer neuronalen Beteiligung werden als klinische extranodale Ausbreitung gewertet.

N-Kategorie (pathologisch)

- pN0: keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1: Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- pN2: Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
 - pN2a: Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, mit extranodaler Ausbreitung oder > 3 cm aber nicht > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
 - N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

- pN2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- pN3a: Metastase(n) in einem Lymphknoten, > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- pN3b: Metastase(n) in einem Lymphknoten > 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

M-Kategorie

- M0: keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden

3.9.2 UICC-Stadieneinteilung

Nach der UICC-Klassifikation (8. Auflage, 2017) wird das kutane Plattenepithelkarzinom in 5 Stadien von 0 bis IV eingeteilt, abhängig von der Ausdehnung des Primärtumors, dem Vorhandensein von lokoregionären Metastasen und dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Die Stadieneinteilung ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 2: UICC-Klassifikation des kutanen Plattenepithelkarzinoms

Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation (8. Auflage, 2017) in 5 Stadien ist abhängig von der Ausdehnung des Primärtumors, dem Vorhandensein von lokoregionären Metastasen und dem Vorhandensein von Fernmetastasen.

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

In der AJCC-Klassifikation (8. Auflage, 2017) werden der T1- und T2-Kategorie noch 6 zusätzliche Risikofaktoren hinzugefügt, die auf klinischen und histologischen Kriterien basieren (Tumordicke > 2,0 mm, Clark-Level IV, perineurale Invasion, Grading: schlecht bis entdifferenziert, Lokalisation: Ohr oder Lippenrot). Auch bei der Klassifizierung der N-

Kategorie gibt es Unterschiede zwischen den Klassifikationen der UICC und der AJCC. Insbesondere teilt die AJCC die N2-Kategorie in 3 Untergruppen ein, wobei das Vorliegen von kontra- oder bilateralen Metastasen zu einer Hochstufung führt. Die UICC-Klassifikation berücksichtigt auch eine Mikrometastasierung, die durch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) festgestellt werden kann (49, 82).

3.10 Therapie des Primärtumors

Die Therapie der Wahl eines kutanen Plattenepithelkarzinoms ist die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors. In Fällen mit Risikofaktoren oder nicht operablen Tumoren kann eine Strahlentherapie in Betracht gezogen werden. In seltenen Fällen, in denen das Karzinom bereits Fernmetastasen ausgebildet hat, kann auch eine systemische Chemotherapie erwogen werden.

3.10.1 Operative Therapie

Der Goldstandard in der Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms ist die vollständige Exzision (R0) mit histologischer Kontrolle, inklusive der peripheren und tiefen Schnittränder. Bei Plattenepithelkarzinomen mit einem klinischen Tumordurchmesser von ≤ 2 cm, einer Tumordicke von ≤ 6 mm und einem Differenzierungsgrad von 1 bis 2 ist ein Sicherheitsabstand von 4 mm ausreichend, um 96 % der Tumore vollständig zu reseziieren (83). Hingegen erfordern Hochrisiko-Plattenepithelkarzinome einen Sicherheitsabstand von mindestens 6 bis 10 mm, um eine 95%ige Tumorfreiheit zu gewährleisten. Dazu gehören Tumore mit einem Durchmesser von > 2 cm, einer Tumordicke von > 6 mm, einem Differenzierungsgrad von 3 bis 4, Rezidivtumore, perineurales Wachstum, besonders ungünstige histologische Tumorarten, wie beispielsweise dem desmoplastischen Typ sowie Tumore an Ohr, Lippe oder Augenlid (76). So empfiehlt auch die Leitlinie „European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin“ (2020), die von den Organisationen European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO) und European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurde, für die konventionelle Chirurgie bereits bei Low-Risk-Plattenepithelkarzinomen einen klinischen Sicherheitsabstand von 5 mm und bei High-Risk-Plattenepithelkarzinomen einen klinischen Sicherheitsabstand von 6 bis 10 mm. Die Exzision sollte bis in das subkutane Fettgewebe reichen. Aponeurosen, das Perichondrium und das Periost sollten erhalten bleiben, sofern diese nicht infiltriert sind. Bei ausgedehnten Tumoren, kritischer Lokalisation oder zur Einhaltung eines adäquaten Sicherheitsabstands, sind häufig aufwendige plastisch-rekonstruktive Eingriffe erforderlich, um den entstandenen Defekt zu

rekonstruieren. Wenn die klinische Verdachtsdiagnose eindeutig auf das Vorliegen eines kutanen Plattenepithelkarzinoms hindeutet, kann eine therapeutische Exzisionsbiopsie mit einem angemessenen Sicherheitsabstand durchgeführt werden (53, 84). Für kleine, oberflächlich gelegene Tumore stellt die horizontale Abtragung mit anschließender konventioneller histologischer Untersuchung (tiefe Shave-Exzision) eine alternative Behandlungsoption dar. Bei älteren Patienten und/oder Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand, ist die operative Behandlung in der Regel schneller und schonender als mehrwöchige Strahlentherapien, welche für den Patienten mitunter belastende Transportwege erfordern (76).

3.10.2 Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Bei High-Risk-Plattenepithelkarzinomen kann die Anwendung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Betracht gezogen werden. Es gibt jedoch keine allgemeine Empfehlung für ihren routinemäßigen Einsatz, da es bisher keine klare Evidenz für ihren prognostischen und therapeutischen Nutzen gibt. Zudem besteht bei kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich die Einschränkung, dass der Lymphabfluss komplex ist und der betroffene Sentinel-Lymphknoten nicht immer zuverlässig identifiziert oder entfernt werden kann. Die Entscheidung für die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie sollte individuell in spezialisierten Zentren unter interdisziplinärer Beratung getroffen werden (76, 85).

3.10.3 Therapie der regionären Lymphknotenmetastasen

Eine Metastasierung tritt in den meisten Fällen innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Diagnosestellung auf (77). Bei kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich metastasieren diese zumeist in die lokoregionären Lymphknoten der Glandula parotis oder der zervikalen Lymphknotenstationen. Es gibt keine ausreichende Evidenz für einen nachgewiesenen prognostischen oder therapeutischen Nutzen einer prophylaktischen Lymphadenektomie, weshalb diese aktuell nicht empfohlen wird. Eine regionäre therapeutische Lymphadenektomie sollte nur durchgeführt werden, wenn klinisch oder histologisch gesicherte Metastasen vorliegen. Hierdurch wird eine bessere lokoregionäre Tumorkontrolle erreicht (76, 77, 79, 82, 86).

3.10.4 Strahlentherapie und postoperative Radiatio

Bei lokal nicht vollständig resezierbaren Tumoren oder bei inoperablen Patienten sollte eine Radiotherapie durchgeführt werden. Die Strahlentherapie wird in fraktionierten Einzeldosen von

2 bis 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 bis 70 Gy durchgeführt und stellt eine effektive nicht-operative Behandlungsoption dar. Bei kleinen Tumoren zeigen die Ergebnisse der Strahlentherapie eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei einer konventionellen chirurgischen Tumorexzision (87). Wenn jedoch eine vollständige Resektion des Tumors möglich ist, sollte die histologisch kontrollierte Chirurgie im Kopf-Halsbereich immer bevorzugt werden. Eine generelle postoperative Radiotherapie ist für kutane Plattenepithelkarzinome nicht indiziert. Sie sollte nur in Fällen mit Risikofaktoren für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv in Erwägung gezogen werden. Die aktuelle Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ (2022) empfiehlt eine postoperative Radiotherapie bei R1- oder R2-Resektion (wenn eine Nachresektion nicht möglich ist), bei umfangreichem Lymphknotenbefall (mehr als 1 betroffener Lymphknoten, Lymphknotenmetastase größer als 3 cm, Durchbruch der Lymphknotenkapsel) und bei intraparotidealem Lymphknotenbefall. Eine adjuvante Radiotherapie sollte zudem bei knappem Resektionsrand (< 2 mm, bei fehlender Möglichkeit der Nachresektion) und/oder einer ausgedehnten Perineuralscheideninfiltration erfolgen. Die elektive Bestrahlung der regionären Lymphabflussgebiete führt nicht zu einer Verbesserung der Prognose (49, 76).

3.10.5 Therapie des lokalen bzw. loko-regionären Rezidivs

Ein lokoregionäres Rezidiv sollte, wenn dies klinisch möglich ist, durch eine chirurgische Nachresektion entfernt werden, vorzugsweise unter Verwendung der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie. Wenn eine R1- oder R2-Situation vorliegt und eine vollständige Resektion nicht mehr möglich ist, wird empfohlen, nach interdisziplinärer Beurteilung, eine Nachbestrahlung an der entsprechenden Stelle durchzuführen. Stehen weder chirurgische noch strahlentherapeutische Optionen zur Verfügung sollte geprüft werden, ob die Indikationen für die Elektrochemotherapie oder Systemtherapie gegeben sind (76).

3.10.6 Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms

Fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome sind Tumore, die entweder (fern-) metastasiert oder lokal soweit fortgeschritten sind, dass sie nicht oder nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität kurativ operiert oder bestrahlt werden können. In solchen Fällen soll eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung für eine dieser Optionen und deren Festlegung sollten idealerweise in einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen und der Einschluss in eine klinische Studie stets geprüft werden (76). Bis zum letzten überarbeiteten Stand der aktuellen S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ (Version 2.0 vom 31.12.2022) gab es nur wenige

unkontrollierte prospektive Studien zum Nutzen der systemischen Therapie beim fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinom. Verwendete Therapieschemata orientierten sich an den Behandlungsansätzen für mukosale Plattenepithelkarzinome (HNSCC) und Mundhöhlenkarzinome (88, 89) und umfassten verschiedene Chemotherapien sowie Antikörper, die auf den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) abzielten, entweder allein oder in Kombination, wie beispielsweise Cetuximab in Verbindung mit Platinderivaten (90), oder Immuncheckpoint-Inhibitoren, wie Cemiplimab (91), Pembrolizumab (92) und Nivolumab (93), welche sich gegen das programmed cell death protein 1 (PD-1) richten (53).

3.10.7 Checkpoint-Inhibitoren

Ein neuer Ansatz für die Behandlung von inoperablen oder metastasierten kutanen Plattenepithelkarzinomen ist der Einsatz von PD1-Inhibitoren. Plattenepithelkarzinome weisen eine sehr hohe Mutationslast auf (87), was bei anderen Tumorentitäten mit einem positiven Ansprechen auf PD1-Inhibitoren in Verbindung gebracht wurde. Bei fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom ist der Immuncheckpoint-Inhibitor Cemiplimab die bevorzugte Erstlinientherapie. Daten zu den PD1-Inhibitoren Cemiplimab und Pembrolizumab zeigen Ansprechraten von 41 % bis 50 %. Diese Antikörper sollen eine langanhaltende Wirkung haben, wobei die mittlere Ansprechdauer (DOR) und das mittlere Gesamtüberleben nach einer Nachbeobachtungszeit von 8 bis 43 Monaten noch nicht erreicht werden konnte. Zusätzlich zeigt die Therapie auch bei Patienten über 65 Jahren gute Erfolgsraten (43, 91, 94). Jedoch ist zu beachten, dass bei Patienten mit Immunsuppression oder hämato-onkologischen Begleiterkrankungen ein vermindertes und kürzeres Ansprechen auf PD-1-Inhibitoren beschrieben wurde (58). Insbesondere bei organtransplantierten Patienten ist der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren entweder stark eingeschränkt oder nicht empfehlenswert. Für diese Gruppe von Patienten gibt es nur begrenzte Fortschritte in der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze. Die Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren birgt in diesem Fall das Risiko einer Abstoßungsreaktion des transplantierten Organs und zeigt unter Immunsuppression eine reduzierte Wirksamkeit (95). Neben den Studien zu PD-1-Inhibitoren gibt es auch ältere Daten zu verschiedenen Chemotherapien und EGFR-Inhibitoren. Ein systematischer Übersichtsartikel aus dem Jahr 2011 von Behshad et al. verglich Systemtherapien des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms und fasste 28 Studien mit insgesamt 119 Patienten zusammen, die zwischen 1970 und 2011 veröffentlicht wurden. Im Vergleich zeigte sich, dass die Immuncheckpoint-Inhibition in Bezug auf die Anzahl der kompletten Remissionen, Teilremissionen und die Dauer des Ansprechens deutlich überlegen ist gegenüber der

Chemotherapie und den EGFR-Inhibitoren. Es ist zu beachten, dass es sich bei diesen Studien um unkontrollierte Untersuchungen mit einer geringen Anzahl von Patienten handelte, was auch als deutliche Limitation angemerkt wurde (96). In Fällen von Kontraindikationen gegen Cemiplimab oder bei Progress unter PD-1-Blockade sollen laut der aktuellen S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ (2022) Chemotherapeutika, EGFR-Inhibitoren oder palliative Strahlentherapie angewendet werden (43, 49).

3.10.8 Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie stellt eine Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinom dar. Das Plattenepithelkarzinom der Haut zeigt sich als chemosensitiv mit Ansprechraten von über 50 % auf eine platinbasierte Chemotherapie.

Die Ansprechraten sind bei einer Kombination aus mehreren Chemotherapeutika oder einer Radiochemotherapie höher. Allerdings ist die Dauer des Ansprechens oft begrenzt und die Schwere der Nebenwirkungen erheblich (49, 96).

3.10.9 EGFR-Inhibition

Die EGFR-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die an den EGF-Rezeptor binden und diesen hemmen. Eine systemische Therapie mit EGFR-Inhibitoren stellt beim fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinom ebenfalls nur eine Zweitlinientherapie dar. Für die Hemmung des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) können in der Therapie monoklonale Antikörper, wie Cetuximab, eingesetzt werden, die gegen die extrazelluläre Domäne des Rezeptors gerichtet sind. Die zielgerichtete Therapie mit EGFR-Inhibitoren weist Ansprechraten beim kutanen Plattenepithelkarzinom von 25 % bis 45 % auf, jedoch ist die Dauer des Ansprechens in der Regel begrenzt. Die kutane Toxizität, die auftreten kann, lässt sich in der Regel gut kontrollieren (97).

3.10.10 Neoadjuvante Therapieansätze

Aktuell werden beim Plattenepithelkarzinom der Haut vermehrt neoadjuvante Therapieansätze erforscht. Bei diesem Ansatz werden zunächst mehrere Behandlungszyklen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren verabreicht, bevor der Tumor operativ entfernt wird. Anschließend kann bewertet werden, wie viele lebensfähige Tumorzellen noch vorhanden sind und wie hoch die pathologische Ansprechrate ist. Das Hauptziel der neoadjuvanten Therapie besteht darin die Morbidität in Bezug auf die Funktion und das kosmetische Ergebnis zu reduzieren, indem das Operationsfeld verkleinert wird. Darüber

hinaus dient ein positives pathologisches Ansprechen als Biomarker für nachfolgende Therapien und die Einschätzung der Prognose. In einer kürzlich veröffentlichten Phase-II-Studie wurden 79 Patienten zunächst neoadjuvant mit maximal vier Zyklen Cemiplimab behandelt bevor der Primärtumor entfernt wurde. In dieser Studie zeigten 50,6 % der Patienten ein komplettes pathologisches Ansprechen, was bedeutet, dass keine lebensfähigen Tumorzellen mehr nachweisbar waren, während 12,7 % ein teilweises pathologisches Ansprechen aufwiesen, bei denen 0 % bis 10 % lebensfähige Tumorzellen vorhanden waren. Die radiologische Ansprechrage betrug 68,4 % und korrelierte gut mit dem pathologischen Ansprechen. Diese Daten verdeutlichen, dass die neoadjuvante Therapie mit Cemiplimab beim lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom eine sinnvolle Therapieoption darstellen kann, die mit geringer Toxizität und einer hohen Erfolgsrate verbunden ist (98).

3.11 Nachsorge

Nachsorgeuntersuchungen haben generell das Ziel die Letalität, Morbidität und Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern. Um das Auftreten von Lokalrezidiven, Metastasen oder von weiteren Plattenepithelkarzinomen und ihren Vorstufen frühzeitig zu erkennen, wird eine regelmäßige Nachsorge empfohlen. Es ist bekannt, dass etwa 80 % der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärdiagnose auftreten. Daher wird für diesen Zeitraum eine engmaschige Nachsorge empfohlen (78). Bei Patienten mit R0-resezierten kutanen Plattenepithelkarzinomen sollten Nachsorgeuntersuchungen in risikoadaptierten Intervallen durchgeführt werden. Dabei sind die prognostischen Faktoren für die Metastasierung bzw. für das krankheitsspezifische Überleben beim kutanen Plattenepithelkarzinom folgende: vertikale Tumordicke (> 6 mm), horizontale Tumordicke (≥ 2 cm), histologische Differenzierung (> Grad 3), Desmoplasie, perineurales Wachstum, Lokalisation (Unterlippe, Ohr) und Immunsuppression (iatrogen oder erkrankungsbedingt). Beim Vorliegen bereits einer dieser Faktoren besteht ein erhöhtes Risiko für Rezidive und Metastasen und die Nachsorge sollte engmaschiger stattfinden. Demnach wird für dieses Patientenkollektiv eine engmaschige Nachsorgeuntersuchung wie folgt empfohlen:

- In den ersten 1 bis 2 Jahren sollten vierteljährliche klinische Untersuchungen und Sonografien der regionalen Lymphknoten erfolgen.
- In den Jahren 3 bis 5 kann die Nachsorge auf halbjährliche Untersuchungen reduziert werden.
- Danach wird eine jährliche Nachsorge empfohlen.

Für Patienten mit einem geringen Rezidiv- oder Metastaserisiko werden folgende Nachsorgeuntersuchungen empfohlen:

- In den ersten 1 bis 2 Jahren sollten halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden.
- Danach wird eine jährliche Nachsorge empfohlen.

Die Nachsorgeuntersuchungen umfassen eine eingehende Prüfung des gesamten Hautorgans sowie die visuelle und palpatorische Untersuchung der ursprünglichen Operationsstelle, der In-transit-Region und der regionären Lymphknotenstation. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Metastasen oder bei unklaren Befunden bei der Palpation wird eine Lymphknoten-Sonografie empfohlen. Bei Verdacht auf Metastasierung in der Sonografie oder um Rezidive weiter abzuklären, z. B. wenn der Verdacht auf Beteiligung funktioneller Strukturen besteht, sollten schnittbildgebende Untersuchungen erfolgen.

Ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge ist die Aufklärung der Patienten und ausführliche Anleitung zur Selbstuntersuchung (49).

3.12 Prognose

Die Prognose wird in erheblichem Maße durch den Zeitpunkt der Diagnosestellung, der Tumorausdehnung und dem Vorhandensein von Metastasen beeinflusst. Im Allgemeinen haben Plattenepithelkarzinome der Haut eine gute Heilungschance. Nur fortgeschrittene Tumoren sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Das Vorhandensein von Fernmetastasen verschlechtert die Prognose erheblich. In solchen Fällen beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit weniger als zwei Jahre. Daher sind die frühzeitige Diagnose und Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Haut von entscheidender Bedeutung (45). Das Gesamtüberleben wird durch oben genannte Prognosefaktoren beeinflusst. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass nur wenige Patienten mit einem kutanen Plattenepithelkarzinom tatsächlich an dem Tumor versterben. In einer Studie mit 2149 Patienten mit einem kutanen Plattenepithelkarzinom verstarben nach einer Nachbeobachtungszeit von 36,5 Monaten insgesamt 515 (24 %) Patienten, jedoch nur 40 (2,8 %) aufgrund des Tumors. Prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben waren in dieser Studie die vertikale Tumordicke, das desmoplastische Wachstum und eine Immunsuppression (99).

3.13 Prophylaxe

3.13.1 Allgemeine Primärprävention

Da UV-Strahlung als die Hauptursache für Hautkrebs gilt, liegt der Schwerpunkt der Primärprävention darauf die Haut vor übermäßiger UV-Exposition zu schützen. So sollen Vorläuferläsionen wie die aktinische Keratose oder Morbus Bowen verhindert werden und die Bildung von Plattenepithelkarzinomen vorgebeugt werden. Primäre Schutzmaßnahmen vor solarer UV-Strahlung sollen die Vermeidung starker Sonnenexposition, das Tragen geeigneter Kleidung und die Anwendung von Sonnenschutzmitteln enthalten (100).

3.13.2 Allgemeine Sekundärprävention

Die Maßnahmen zur Früherkennung von Hautkrebs stellen eine sekundäre Präventionsmaßnahme dar. Bevölkerungsweite Screenings zur Früherkennung von malignen Melanomen, Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen, bei denen geschultes medizinisches Personal eine standardisierte Ganzkörperhautuntersuchung durchführt, erhöhen die Diagnoserate von Tumoren im Frühstadium. Dies wiederum steigert die Aussichten auf eine vollständige Genesung. Gemäß den gesetzlichen Früherkennungsrichtlinien haben Männer und Frauen ab dem 35. Lebensjahr alle zwei Jahre Anspruch auf eine dermatologische Hautuntersuchung durch qualifizierte Ärzte, die eine spezielle Schulung zur Hautkrebsfrüherkennung absolviert haben. Für Personen mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko sollten angemessene Intervalle für die Screening-Untersuchungen, je nach individuellem Risikoprofil, festgelegt werden (100).

3.13.3 Spezielle Maßnahmen zur Prophylaxe

Zur Prophylaxe bei Patienten mit hohem Plattenepithelkarzinom-Risiko liegen kontrollierte Studien zum Einsatz von Nicotinamid und von mTOR-Inhibitoren bei Nierentransplantierten vor (53, 100). Im Jahr 2015 wurden die Ergebnisse einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 386 Patienten publiziert. Vor Beginn der Studie war bei diesen Patienten innerhalb von fünf Jahren mindestens zweimal ein nicht-melanozytärer Hautkrebs festgestellt worden. Die Teilnehmer erhielten über einen Zeitraum von zwölf Monaten zweimal täglich 500 mg Nicotinamid oder ein Placebo. Nach zwölf Monaten reduzierte sich die Inzidenz von Basalzellkarzinomen um 20 % und die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen um 30 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die präventive Wirkung von Nicotinamid blieb jedoch auf die Dauer der Anwendung beschränkt

(101). Obwohl derzeit nur begrenzte Daten verfügbar sind, kann Nicotinamid gemäß den aktuellen Leitlinien zur Prävention eingesetzt werden (49, 100). Auch die Umstellung der Immunsuppression bei Nierentransplantierten auf den mTOR-Inhibitor Sirolimus kann einen positiven Einfluss auf das Auftreten weiterer Basalzell- und Plattenepithelkarzinome haben. Dieser Effekt ist besonders deutlich bei Patienten, die in ihrer Vorgeschichte an aktinischen Keratosen oder nicht-melanozytärem Hautkrebs erkrankt waren (53, 102).

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Studie wurden alle Patientenfälle erfasst, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Bundeswehrzentralkrankenhauses in Koblenz zwischen 2015 und 2022 aufgrund eines kutanen Tumors im Kopf-Halsbereich operiert wurden und das postoperative histopathologische Ergebnis ein Basalzellkarzinom, ein kutanes Plattenepithelkarzinom oder ein kutanes Carcinoma in situ ergab. Grund der Vorstellung der Patienten waren abklärungsbedürftige unklare Hautveränderungen oder bereits histologisch gesicherte maligne Hautveränderungen im Kopf-Halsbereich. Sofern bei einem Patienten in einer Operation mehrere Hauttumore reseziert wurden, wurde jede Tumorsektion als separater Fall behandelt. Insgesamt konnten so 1513 Hauttumorsektionen der Jahre 2015 bis 2022 in die Studie eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet werden. Die während der 8 Jahre erfassten Patienten repräsentieren nicht die Gesamtheit aller Patienten, die in diesem Zeitraum wegen kutanen Veränderungen operiert wurden. Hautveränderungen, die nach der histopathologischen Untersuchung andere Tumorentitäten aufwiesen, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenso wurden resezierte benigne Hautveränderungen nicht in die Studie einbezogen.

4.2 Datenerfassung

Im Krankenhausinformationssystem NEXUS (NEXUS AG, Donaueschingen, Deutschland) werden im Bundeswehrzentralkrankenhause in Koblenz in der Patientenakte die Anamnese, der klinische Untersuchungsbefund, Ergebnisse aus apparativen Untersuchungen, OP-Dokumentation (OP-Arztokumentation und OP-Bericht) und histopathologische Befundergebnisse hinterlegt. Aus der OP-Dokumentation dieser Patientenfälle wurden folgende Daten erhoben: OP-Datum, Patientengeschlecht, Patientenalter zum Zeitpunkt der OP, Tumorlokalisation im Kopf-Halsbereich, Ausbildungsstand des Operateurs, Verwendung einer Lupenbrille, Verdachtsdiagnose bzw. das Vorhandensein einer präoperativen histologischen Sicherung des Tumors und ob es sich um eine Primär- oder Nachresektion handelte. Dem endgültigen histopathologischen Befundergebnis wurde die Tumorentität und die Vollständigkeit der Tumorsektion (R0-/R1-Resektion) entnommen. Jeder Patientenfall wurde als Nummer pseudonymisiert.

4.2.1 Lokalisation

Zur Auswertung der Tumorlokalisierung wurde der Kopf-Halsbereich in insgesamt elf Bereiche unterteilt: Kopfschwarte (parietal und occipital), Stirn (frontal), Schläfe (temporal), Auge (periorbital), Nase, Wange, periaurikulär, Ohr, Oberlippe, Unterlippe und Hals (cervical) einschließlich Kinn. Die Zuordnung erfolgte anhand der in der OP-Dokumentation beschriebenen Lokalisation. Alle kutanen Tumore der Ober- und Unterlider, des inneren und äußeren Augenwinkels, der infraorbitalen Sonnenterrasse und der Augenbraue wurden der periorbitalen Region zugeordnet. Hauttumore oberhalb der Augenbraue wurden der Stirn zugeordnet. Paranasal gelegene Hauttumore wurden der Nase zugeordnet. Tumore wurden zur periaurikulären Region gezählt, wenn sie im OP-Bericht als prä-, retro-, supra- oder infraaurikulär beschrieben wurden. Die Hauttumore auf der Ohrmuschel inklusive des Tragus wurden dem Ohr zugeordnet. Die Regionen parietal und occipital wurden zusammen als Kopfschwarte erfasst. Die Seitenangabe wurde erfasst, aber in die Auswertung nicht einbezogen.

4.2.2 Ausbildungsstand des Operateurs

Beim Ausbildungsstand des Operateurs wurde zwischen der ersten Hälfte der Fachweiterbildung (bis 2,5 Jahre nach Beginn der Assistenzarztzeit), der zweiten Hälfte der Fachweiterbildung (ab 2,5 Jahre nach Beginn der Assistenzarztzeit bis zum Erlangen der Facharztstufe) und Facharzt unterschieden. Die Teilarbeitszeit wurde bei der Einteilung entsprechend berücksichtigt. Wenn zwei Operateure im OP-Bericht vermerkt waren, wurde derjenige mit dem höheren Ausbildungsstand gewertet.

4.2.3 Verwendung einer Lupenbrille

Bei der Datenauswertung wurde unterschieden, ob die Tumorexzision unter Verwendung einer Lupenbrille erfolgte oder makroskopisch durchgeführt wurde. Dies wurde im OP-Bericht als "mit Lupenbrille operiert" oder "ohne Lupenbrille operiert" gekennzeichnet. Die verschiedenen Operateure verwendeten Lupenbrillen mit einer Vergrößerung von 2,5- bis 2,8-fach. Falls im OP-Bericht keine Angabe zur Verwendung einer Lupenbrille gemacht wurde, wurde die Tumorresektion als "ohne Lupenbrille operiert" erfasst.

4.2.4 Verdachtsdiagnose/ präoperative histologische Sicherung

In der OP-Dokumentation und im histopathologischen Befundergebnis wurden die Verdachtsdiagnosen des Operateurs erfasst, die zur Durchführung der Tumorresektion

führten. Falls zum Zeitpunkt der Operation bereits eine histologische Sicherung des Hautbefundes vorlag, wurde dies ebenfalls notiert und der pathologische Befund der histologischen Sicherung wurde zusammen mit dem Präparat an die Abteilung für Pathologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses geschickt. Histologische Sicherungen durch Probe- oder Stanzbiopsien vor der angestrebten vollständigen Tumorexzision wurden von der Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie sowie von niedergelassenen Zuweisern durchgeführt. Für die Auswertung der Verdachtsdiagnosen wurden diese in folgende Gruppen unterteilt: Verdacht auf Plattenepithelkarzinom, Verdacht auf Basalzellkarzinom, Verdacht auf maligne Hautveränderung, Verdacht auf benigne Hautveränderung, bereits histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom, bereits histologisch gesichertes Basalzellkarzinom und bereits histologisch gesichertes Carcinoma in situ. Wurde vom Operateur als Verdachtsdiagnose „unklare maligne Hautveränderung“ oder wurden mehrere Differenzialdiagnosen für maligne Hautveränderungen angegeben, weil Unsicherheit hinsichtlich der präoperativen klinischen Tumorentität herrschte, wurde die Tumorresektion der Gruppe "Verdacht auf maligne Hautveränderungen" zugeordnet. Alle gutartigen Verdachtsdiagnosen wurden in der Gruppe "Verdacht auf benigne Hautveränderung" zusammengefasst. Dazu zählten: V.a. Naevus, V.a. aktinische Keratose, V.a. seborrhoische Keratose, V.a. Verruca vulgaris und V.a. cornu cutaneum. Falls bereits eine präoperative histologische Sicherung vorlag, wurde dies entsprechend als „histologisch gesichertes PEC“, „histologisch gesichertes BCC“ oder „histologisch gesichertes Cis“ dokumentiert.

4.2.5 Primärresektion vs. Nachresektion

In die Studiauswertung wurden ausschließlich konventionelle Tumorresektionen mit einem risikoadaptierten Sicherheitsabstand einbezogen, bei denen das Ziel eine vollständige Tumorresektion im gesunden Gewebe war (R0-Resektion). Probebiopsien ohne das Ziel einer R0-Resektion wurden nicht in die Studie aufgenommen. Primär- und Nachresektionen wurden getrennt voneinander betrachtet, da die sichtbare Tumorgrenze bei Nachresektionen häufig nicht mehr zu erkennen ist und sich so deutlich von der Primärtumorresektion unterscheidet. Als Primärexzision wurde gewertet, wenn es die erste Operation mit dem Ziel einer vollständigen Tumorresektion war. Als Nachresektion wurde angesehen, wenn zuvor bereits eine Tumorexzision mit dem Ziel einer vollständigen Resektion (R0-Resektion) durchgeführt wurde, jedoch aufgrund einer unvollständigen Resektion (R1-Resektion) eine weitere Resektion erforderlich wurde. Falls zuvor bereits eine histologische Sicherung durch Probebiopsie oder Stanzbiopsie ohne das Ziel einer vollständigen Tumorresektion durchgeführt wurde, wurde die anschließende Tumorresektion als Primärexzision gewertet.

4.2.6 Histologische Auswertung

Nach der Resektion der kutanen Tumore wurden die Präparate auf Kork orientiert fixiert oder mit Fadenmarkierungen versehen, in Formalin fixiert und zur konventionellen histopathologischen Aufarbeitung (Serienschnitttechnik/„Brotlaibsnitte“) an die Abteilung für Pathologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz übergeben. Bei der konventionellen histopathologischen Aufarbeitung wird eine repräsentative Auswahl an Serienschnitten des Präparates begutachtet.

Von den endgültigen histopathologischen Befundergebnissen wurden die Tumorentität und die Bewertung der Vollständigkeit der Tumorresektion (R0-/R1-Resektion) erfasst. Nur Fälle bei denen die abschließenden histopathologischen Befundergebnisse ein kutanes Plattenepithelkarzinom, ein Basalzellkarzinom oder ein Carcinoma in situ zeigten, wurden in die Studie einbezogen.

Alle Basalzellkarzinomsubtypen wurden zu einer Gruppe zusammengefasst, um die Gruppengröße nicht zu klein werden zu lassen und weil der Großteil der Basalzellkarzinomresektate im histopathologischen Befund mehrere Subtypen aufwies. Dies ist normal, da sich mehr als ein Drittel aller Basalzellkarzinome am Kopf aus unterschiedlichen Subtypen zusammensetzen (20, 103). Ebenso wurde bei den invasiven Plattenepithelkarzinomen nicht zwischen histologischen Unterformen unterschieden. Zu den Carcinoma in situ wurden KIN III Dysplasien und Morbus Bowen hinzugezählt und gemeinsam als „Carcinoma in situ“ betrachtet. Nachresektionen, bei welchen mikroskopisch kein Tumorgewebe mehr nachweisbar war, wurden separat erfasst und als tumorfreie Nachresektionen bezeichnet. Dies kann neben einer klinischen Fehleinschätzung auch daran liegen, dass der Tumor durch die Primärresektion schon vollständig entfernt werden konnte oder dass eine reaktive Entzündungsreaktion sekundär zur Regression verbliebener Tumoranteile geführt hat (104, 105).

4.3 Statistische Methoden

4.3.1 Speicherung und Aufbereitung des Datenmaterials

Die erfassten Daten: OP-Datum, Geburtsdatum, Patientengeschlecht, Tumorlokalisierung im Kopf-Halsbereich, Ausbildungsstand des Operateurs, Verdachtsdiagnose bzw. das Vorhandensein einer präoperativen histologischen Sicherung des Tumors, postoperative histopathologische Tumorentität, Verwendung einer Lupenbrille, Einteilung in Primär- oder Nachresektion und die Vollständigkeit der Tumorresektion (R0-/R1-Resektion) wurden in

Tabellenform mit dem Programm Microsoft Excel (Version Excel 2021, Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst und gespeichert. Aus dem OP-Datum und Geburtsdatum wurde das Patientenalter berechnet. Der Patientennamen wurde nach der Erfassung als Nummer pseudonymisiert. Die erfassten Merkmalsausprägungen der Kategorien wurden unter 4.2. beschrieben und sind zusammenfassend in Tabelle 3 ersichtlich. Die genannten Merkmalsausprägungen der erhobenen Kategorien wurden in Gruppen als Zahlen kodiert. Das Patientenalter als metrische Variable wurde als ganze Zahl in Lebensjahren gespeichert.

Tabelle 3: Erfasste Kategorien mit Merkmalsausprägungen

Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht zu den untersuchten Kategorien, die hinsichtlich ihres Einflusses auf die Vollständigkeit der Tumorresektion untersucht wurden. In der linken Spalte sind die Kategorien dargestellt und in der rechten Spalte die möglichen Merkmalsausprägungen der entsprechenden Kategorie. Das Patientenalter als metrische Variable ist in der letzten Spalte erfasst.

Kategoriale Variable bzw. Merkmal	Merkmalsausprägung
Geschlecht	männlich
	weiblich
Tumorlokalisation im Kopf-Halsbereich	Kopfschwarte (parietal und occipital)
	frontal
	temporal
	periorbital
	Nase
	Wange
	periaurikulär
	Ohr
	Oberlippe
	Unterlippe
	cervical einschließlich Kinn
Ausbildungsstand des Operateurs	Assistenzarzt in der ersten Hälfte der Fachweiterbildung
	Assistenzarzt in der zweiten Hälfte der Fachweiterbildung
	Facharzt
Verdachtsdiagnose	Verdacht auf Plattenepithelkarzinom
	Verdacht auf Basalzellkarzinom
	Verdacht auf maligne Hautveränderung

	Verdacht auf benigne Hautveränderung
	histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom
	histologisch gesichertes Basalzellkarzinom
	histologisch gesichertes Carcinoma in situ
Histopathologische Tumorentität	Plattenepithelkarzinom
	Basalzellkarzinom
	Carcinoma in situ
	tumorfrei
Art der Resektion	Primärresektion
	Nachresektion
Verwendung einer Lupenbrille	mit Lupenbrille operiert
	ohne Lupenbrille operiert
Vollständigkeit der Tumorresektion	R0-Resektion
	R1-Resektion
Patientenalter	angegeben in Jahren

4.3.2 Statistische Auswertung des Datenmaterials

Für die statistische Auswertung wurde zwischen Primär- und Nachresektion unterschieden und die Tumorentitäten wurden getrennt voneinander betrachtet. Für sämtliche statistische Auswertungen wurden die beiden Computerprogramme Microsoft Excel 2021 und SPSS Statistics (Version 27, IBM, Armonk, USA) verwendet. Die Merkmale Patientengeschlecht, Tumorlokalisierung im Kopf-Halsbereich, Verdachtsdiagnose, postoperative histopathologische Tumorentität, Art der Resektion (Primär- oder Nachresektion), Verwendung einer Lupenbrille und Vollständigkeit der Tumorresektion (R0-/R1-Resektion) wurden als nominalskalierte Variablen betrachtet. Das Patientenalter wurde als metrische Variable und der Ausbildungsstand des Operateurs als ordinalskalierte Variable betrachtet. Die Abbildungen wurden mit GraphPad Prism (Version 9, GraphPad Software Inc., Boston, USA) erstellt.

4.3.2.1 Deskriptive Datenanalyse

Die deskriptiven Daten wurden anhand von Häufigkeitsverteilungen (absolut und relativ) sowie statistischen Maßen wie dem arithmetischen Mittelwert, der Standardabweichung und dem Median dargestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Tabellen,

Balkendiagramme und Punktdiagramme erstellt. Alle kategorialen Variablen wurden mit absoluten Zahlen und in Prozent angegeben.

4.3.2.2 Chi²-Test

Um mögliche Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen aufzuzeigen, wurde der Chi²-Test eingesetzt. Dabei war die Nullhypothese, dass die erfassten kategorialen Variablen keinen Einfluss auf die Zielgröße „Vollständigkeit der Tumorresektion“ haben. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angelegt. Bei p-Werten, welche kleiner als 0,05 waren, wurde die Nullhypothese abgelehnt und der Zusammenhang als statistisch signifikant erachtet. Mithilfe des Chi²-Testes lässt sich jedoch nur sagen, dass es signifikante Zusammenhänge zwischen den untersuchten kategorialen Variablen gibt. Es bleibt offen, welche Merkmalsausprägung einer Kategorie tatsächlich einen signifikanten Zusammenhang zur Zielgröße „Vollständigkeit der Tumorresektion“ hat.

4.3.2.3 Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse

Zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zielgröße „Vollständigkeit der Tumorresektion“ und einer der erfassten kategorischen Variable im Chi²-Test, wurde zusätzlich eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, um aufzuzeigen welche der Merkmalsausprägungen innerhalb der kategorialen Variablen tatsächlich einen statistisch signifikanten Zusammenhang aufwiesen. Die Bonferroni-Korrektur dient dabei der Adjustierung des Signifikanzniveaus der Einzeltests bei multiplen Tests, um der Alpha-Fehler-Kumulierung (einen Fehler 1. Art zu begehen und die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen) entgegenzuwirken.

4.3.2.4 ETA-Koeffizient

Um den Zusammenhang von Patientenalter mit der Vollständigkeit der Tumorresektion (R0- oder R1-Resektion) zu bestimmen, wurde der ETA-Koeffizient berechnet. Der ETA-Koeffizient stellt den Zusammenhang zwischen einer nominalskalierten Variable (hier: R0- oder R1-Resektion) und einer metrischen Variable (hier: Patientenalter) dar. Der Wertebereich für ETA kann zwischen 0 und 1 liegen, wobei ein Wert größer 0,3 bereits als recht starker Zusammenhang betrachtet werden kann. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. Bei p-Werten, welche kleiner als 0,05 waren, wurde die Nullhypothese abgelehnt und der Zusammenhang als statistisch signifikant erachtet.

4.3.2.5 Binär logistische Regressionsanalyse

Die binär logistische Regressionsanalyse wird angewendet, wenn geprüft werden soll, ob ein Zusammenhang zwischen abhängigen binären Variablen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen besteht. Die abhängige Variable war in dieser Studie die Vollständigkeit der Tumorresektion (R0- oder R1-Resektion). Als unabhängige Variablen wurden die Primär- und die Nachresektionen der einzelnen Entitäten betrachtet. Damit sollte die Frage geklärt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumorresektion und der Tatsache, dass es sich um eine Primär- oder Nachresektion handelt, gibt. Zur Interpretation eines Regressionskoeffizienten wurden sogenannte "Odds Ratios" berechnet. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angelegt. Bei p-Werten, welche kleiner als 0,05 waren, wurde die Nullhypothese abgelehnt und der Zusammenhang als statistisch signifikant erachtet.

5 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 1513 Hauttumorresektionen der Jahre 2015 bis 2022 in die Studie eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet. Davon waren 1108 Fälle Primärresektionen und 405 Fälle waren Nachresektionen von kutanen Tumoren.

5.1 Primärresektionen

Es wurden 1108 Fälle von Primärtumorresektionen betrachtet. Das Basalzellkarzinom war dabei mit 608 Fällen das am häufigsten vorkommende kutane Malignom. 307 Fälle waren kutane Plattenepithelkarzinome und 193 Fälle waren kutane Carcinoma in situ.

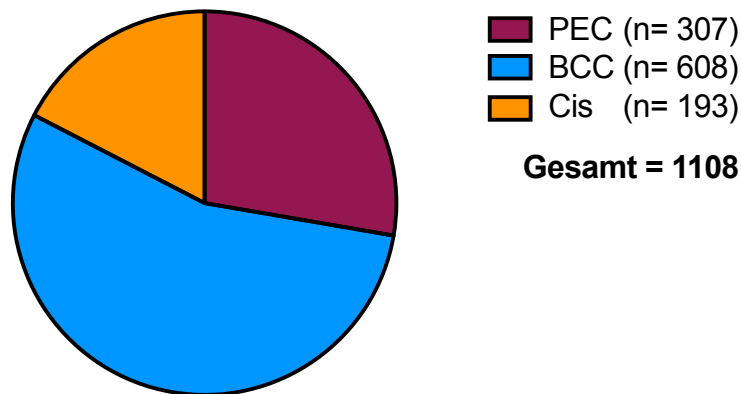


Abbildung 1: Aufteilung der Primärtumorresektionen nach Entität

In den Jahren 2015 bis 2022 wurden insgesamt 1108 Primärresektionen von kutanen Malignomen durchgeführt, dessen histopathologisches Ergebnis in 608 Fällen ein Basalzellkarzinom, in 307 Fällen ein kutanes Plattenepithelkarzinom und in 193 Fällen ein kutane Carcinoma in situ zeigte.

Bei den Primärtumorresektionen wurden insgesamt 784 (70,8 %) Resektionen an männlichen Patienten und 324 (29,2 %) Resektionen an weiblichen Patientinnen durchgeführt.

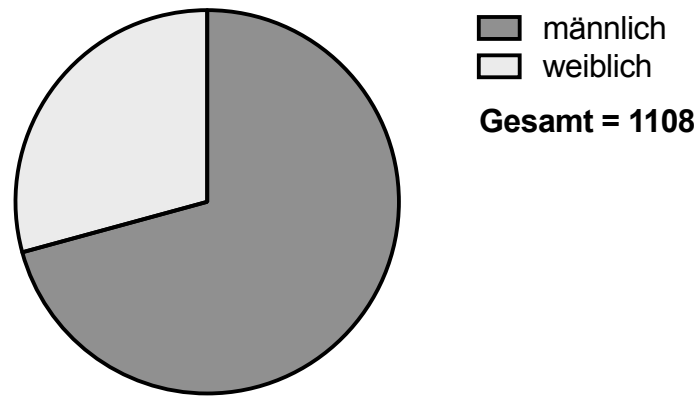


Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei Primärtumorresektion

Mit 70,8 % der Primärtumorresektionen erfolgte die Mehrheit der Tumorresektionen bei männlichen Patienten. Nur 29,2 % der Tumorresektionen erfolgte bei Frauen.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 77 Jahre mit einer Standardabweichung von 11 Jahren. Der Median des Patientenalters betrug 79 Jahre, das untere Quartil betrug 71 Jahre und das obere Quartil 85 Jahre. Der jüngste Patient war 28 Jahre und der älteste Patient war 99 Jahre alt.

Der ETA-Koeffizient zeigte bei keinem der untersuchten Entitäten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der primären Tumorresektion und dem Patientenalter (PEC: $p = 0,815$; BCC: $p = 0,83$; Cis: $p = 0,919$)

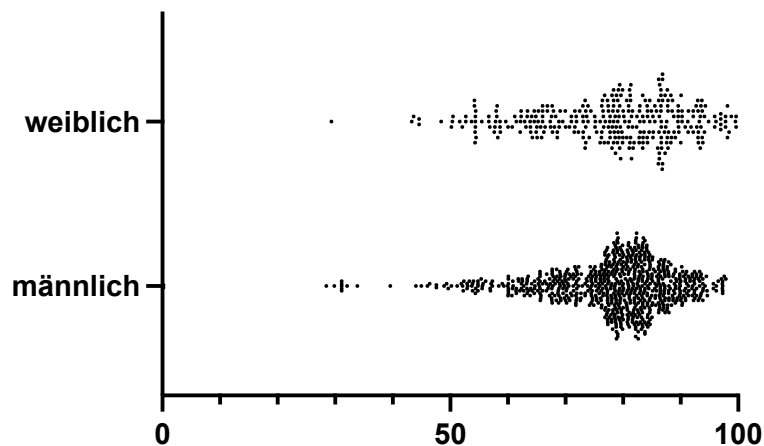


Abbildung 3: Altersverteilung bei Primärtumorresektion

Das Streudiagramm stellt die Altersverteilung aller Primärtumorresektionen in Jahren, differenziert nach Geschlecht und unabhängig von der Tumorentität dar. Die meisten Patienten waren etwa 80 Jahre alt. Ein interessanter Aspekt ist, dass eine weibliche Patientin und 2 männliche Patienten unter 30 Jahre alt waren.

In Abbildung 4 ist eine Übersicht zur Lokalisation aller primär resezierten kutanen Malignome dargestellt. Die Lokalisationsverteilung der Primärresektionen wird in den folgenden Kapiteln noch einmal gesondert, aufgeteilt nach Entität und R-Status der Resektion, veranschaulicht. Die Abbildung 4 zeigt eindrücklich die Unterschiede in der Verteilung der Entitäten in der Kopf-Halsregion. So zeigte sich das Basalzellkarzinom im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger im Bereich der Nase (29,1 % der BCCs vs. 6,5 % der PECs) während sich das Plattenepithelkarzinom im Vergleich zum Basalzellkarzinom deutlich häufiger an der Kopfschwarte (27 % der PECs vs. 4,6 % der BCCs) und Unterlippe (9,4 % der PECs vs. 0,3 % der BCCs) ausprägte.

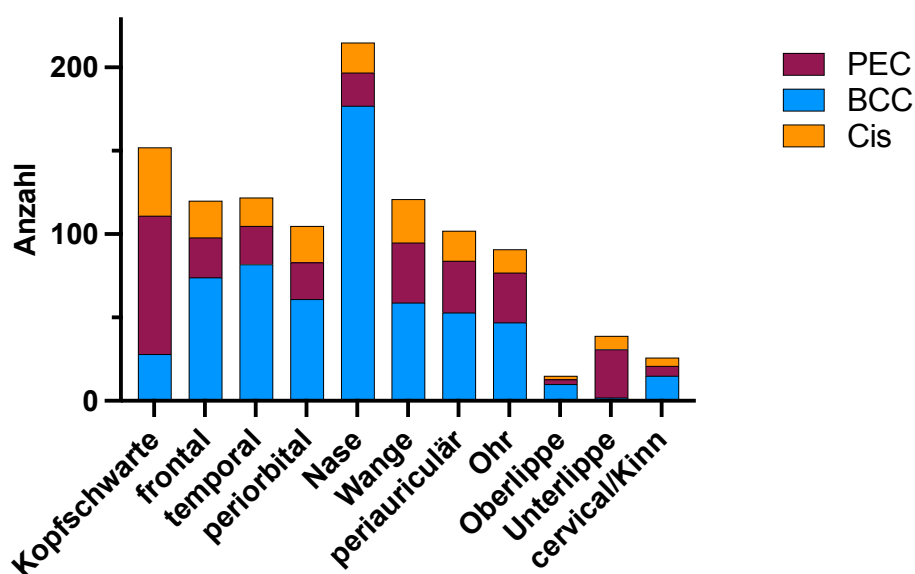


Abbildung 4: Lokalisationsverteilung der primär resezierten kutanen Malignome

Betrachtet man das Vorkommen der untersuchten Tumorentitäten in den unterschiedlichen Bereichen der Kopf-Halsregion, kann man feststellen, dass das Basalzellkarzinom im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger in der Nasenregion auftrat. Die Nasenregion war der Bereich, welcher insgesamt am häufigsten von kutanen Malignomen betroffen war. Hingegen war das Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger auf der Kopfschwarte und Unterlippe im Vergleich zum Basalzellkarzinom zu finden.

5.1.1 Primärresektion von Basalzellkarzinomen

Unabhängig von den untersuchten Einflussfaktoren wurden von den 608 primär resezierten Basalzellkarzinomen 385 (63,3 %) R0 reseziert und 223 (36,7 %) R1 reseziert.

5.1.1.1 Tumorlokalisation

Die Lokalisationsverteilung sowie die Anzahl an R0- und R1-Resektionen in den entsprechenden Lokalisationen der 608 resezierten Basalzellkarzinome kann der Abbildung 5 und der Tabelle 4 entnommen werden. Die Tumorlokalisation mit der häufigsten Ausprägung war mit 177 von 608 Fällen von Basalzellkarzinomresektionen (29,1 %) die Nase. Am seltensten lokalisiert waren BCCs mit 2 Fällen im Unterlippenbereich. Eine hohe prozentuale Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich an Nase (46,3 %), Ohr (57,4 %), periaurikulär (45,3 %), Unterlippe (50 %) und Oberlippe (40 %). Die geringste Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich im Bereich der Wange mit 16,9 %.

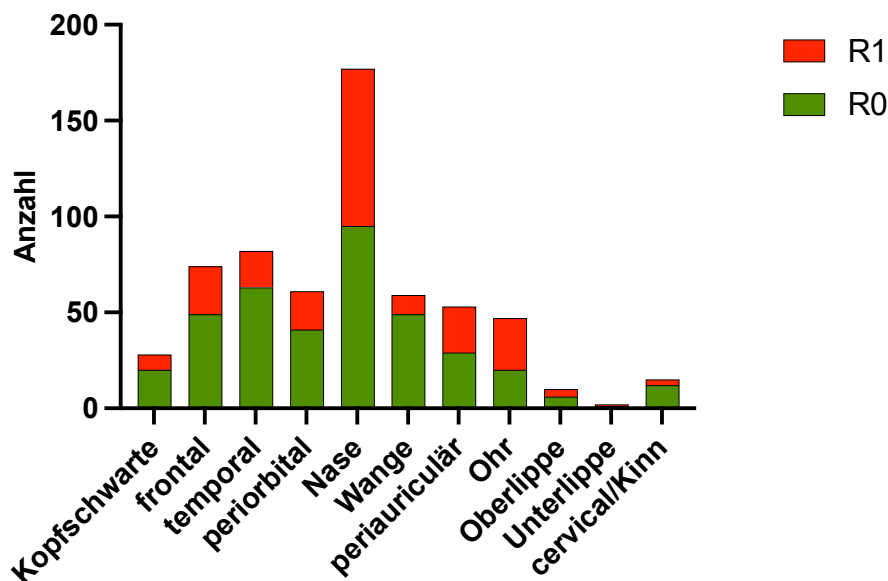


Abbildung 5: Primärresektionen BCCs nach Lokalisation

In Abbildung 5 wird ersichtlich, dass die Mehrheit der Basalzellkarzinome in der Nasenregion lokalisiert waren. Außerdem zeigt die Abbildung, dass eine erhöhte Anzahl unvollständiger Tumorresektionen im Bereich der Nase, des Ohrs und der Periaurikulärregion auftraten, während an der Kopfschwarte und an der Wange viele Basalzellkarzinome vollständig reseziert wurden.

Tabelle 4: Primärresektionen BCCs nach Lokalisation

Aufgeteilt nach Lokalisation werden, als ganze Zahlen, die Anzahl der vollständigen Tumorresektionen (R0-Resektionen), die Anzahl der unvollständigen Tumorresektionen (R1-Resektionen) und in Klammern der jeweilige prozentuale Anteil gezeigt. Die Spalte "Gesamt" gibt die Gesamtanzahl der primär resezierten Basalzellkarzinome in der jeweiligen Lokalisation und in Klammern dessen prozentualen Anteil wieder.

Lokalisation	R-Status		Gesamt
	R0	R1	
Kopfschwarte	20 (71,4 %)	8 (28,6 %)	28 (4,6 %)
frontal	49 (66,2 %)	25 (33,8 %)	74 (12,2 %)
temporal	63 (76,8 %)	19 (23,2 %)	82 (13,5 %)
periorbital	41 (67,2 %)	20 (32,8 %)	61 (10,0 %)
Nase	95 (53,7 %)	82 (46,3 %)	177 (29,1 %)
Wange	49 (83,1 %)	10 (16,9 %)	59 (9,7 %)
periauriculär	29 (54,7 %)	24 (45,3 %)	53 (8,7 %)
Ohr	20 (42,6 %)	27 (57,4 %)	47 (7,7 %)
Oberlippe	6 (60 %)	4 (40 %)	10 (1,7 %)
Unterlippe	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (0,3 %)
cervical/Kinn	12 (80 %)	3 (20 %)	15 (2,5 %)
Gesamt	385 (63,3 %)	223 (36,7 %)	608 (100 %)

5.1.1.2 Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Vollständigkeit der Tumorresektion

Der Chi²-Test nach Pearson zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von Basalzellkarzinomen ($p = 0,00005$). Zur Überprüfung, welche der untersuchten Tumorlokalisationen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zur Vollständigkeit der Tumorresektion zeigten, wurde eine Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse durchgeführt. Das neue Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur ergab $p \leq 0,00227$.

Die Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von Basalzellkarzinomen und der Tumorlokalisation im Bereich der Nase ($p = 0,00156$), am Ohr ($p = 0,00209$) und im Bereich der Wange ($p = 0,00094$). Dabei wurden Basalzellkarzinome im Bereich der Nase und am Ohr signifikant häufiger R1 reseziert und Basalzellkarzinome im Bereich der Wange signifikant häufiger R0 reseziert. Die restlichen untersuchten Lokalisationen zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zur Vollständigkeit der Tumorresektion.

5.1.1.3 Geschlecht

Von den 608 primären Resektionen von Basalzellkarzinomen wurden 415 (68,3 %) an männlichen Patienten und 193 (31,7 %) an Patientinnen durchgeführt. Bei den männlichen Patienten wurden 261 Basalzellkarzinome vollständig (R0) reseziert (62,9 %) und 154 unvollständig (R1) reseziert (37,1 %). Bei den Patientinnen wurden 124 Basalzellkarzinome vollständig (R0) reseziert (64,2 %) und 69 unvollständig (R1) reseziert (35,8 %).

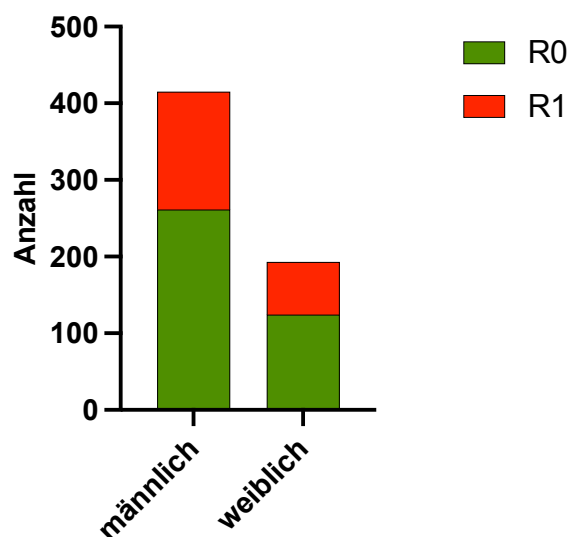


Abbildung 6: Primärresektionen BCCs nach Geschlecht

Von den 608 primären Basalzellkarzinomresektionen wurden 415 an männlichen Patienten und 193 an Patientinnen vorgenommen. Der prozentuale Anteil an unvollständigen Tumorresektionen war bei beiden Geschlechtern annähernd gleich groß.

5.1.1.4 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Vollständigkeit der Tumorresektion

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Chi²-Test nach Pearson zwischen dem Geschlecht und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von Basalzellkarzinomen konnte nicht aufgezeigt werden ($p = 0,747$). Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Vollständigkeit der Tumorresektion von Basalzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich.

5.1.1.5 Verwendung einer Lupenbrille

Von den 608 primären Resektionen von Basalzellkarzinomen wurden 385 (63,3 %) ohne Lupenbrille (makroskopisch) und 223 (36,7 %) mit Lupenbrille (mikroskopisch) durchgeführt. Ohne Lupenbrille wurden 225 Basalzellkarzinome R0 reseziert (58,4 %) und 160 R1 reseziert (41,6 %). Mit Lupenbrille wurden 160 Basalzellkarzinome R0 reseziert (71,7 %) und 63 R1 reseziert (28,3 %).

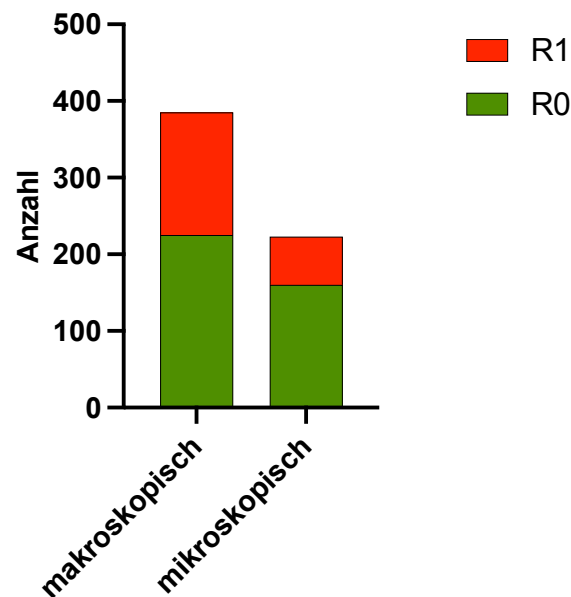


Abbildung 7: Primärresektionen BCCs nach Verwendung einer Lupenbrille

Das Balkendiagramm stellt die Anzahl der primären Basalzellkarzinomresektionen dar, differenziert nach Verwendung einer Lupenbrille und unterteilt in R0- und R1-Resektionen. Resektionen ohne Lupenbrille werden als "makroskopisch" und Resektionen mit Lupenbrille als "mikroskopisch" bezeichnet. Der Anteil an unvollständigen Tumorresektionen ist signifikant geringer, wenn eine Lupenbrille verwendet wurde im Vergleich zu Operationen ohne Lupenbrille.

5.1.1.6 Zusammenhang zwischen Verwendung einer Lupenbrille und Vollständigkeit der Tumorresektion

Der Chi²-Test nach Pearson zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Verwendung einer Lupenbrille und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion der Basalzellkarzinome ($p = 0,001$). Zur Anpassung des Signifikanzniveaus wurde eine Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse durchgeführt. Das neue Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur war $p \leq 0,0125$. Auch nach Anpassung des Signifikanzniveaus zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung einer Lupenbrille und Vollständigkeit der primären Tumorresektion bei Basalzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich ($p = 0,001$). Die Verwendung einer Lupenbrille bei der Resektion von Basalzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich führte zu signifikant weniger R1-Resektionen.

5.1.1.7 Präoperative (Verdachts-) Diagnose

Der Abbildung 8 und der Tabelle 5 können entnommen werden wie häufig mit welcher Verdachtsdiagnose oder bereits bestehender präoperativer histologischer Sicherung ein Basalzellkarzinom primär reseziert wurde sowie die Anzahl an R0- und R1-Resektionen der Basalzellkarzinome bei entsprechend bestehenden (Verdachts-) Diagnosen.

Die häufigste präoperative Arbeitsdiagnose, welche zur primären Resektion eines Basalzellkarzinoms führte, war mit 337 Fällen der klinische Verdacht auf ein Basalzellkarzinom. 212 dieser Fälle wurde R0 reseziert (62,9 %) und 125 wurde R1 reseziert (37,1 %). Es gab einen Fall mit einem präoperativ histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom, welches sich in der postoperativen histopathologischen Begutachtung als unvollständig reseziertes Basalzellkarzinom herausstellte. Dabei ist nicht klar, ob das kutane Plattenepithelkarzinom in der präoperativen Probenentnahme simultan neben dem Basalzellkarzinom vorlag oder ein Fehler bei der histopathologischen Auswertung erfolgte.

Die geringste Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich, wenn bereits eine präoperative histologische Sicherung eines Basalzellkarzinoms vorlag. Von 136 Fällen mit bereits präoperativ histologisch gesichertem Basalzellkarzinom wurden 96 Fälle R0 reseziert (70,6 %) und 40 Fälle R1 reseziert (29,4 %).

Die höchste Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich, wenn keine präoperative histologische Sicherung vorlag und der Operateur von einer benignen Hautveränderung ausging. Von 10 Fällen mit Verdacht auf eine benigne Hautveränderung wurden 3 Fälle R0 reseziert (30 %) und 7 Fälle R1 reseziert (70 %).

Lag dem Operateur keine präoperative histologische Sicherung vor und er ging von einem malignen kutanen Tumor aus (die Gruppen V.a. PEC, V.a. BCC und V.a. maligne Hautveränderung) war die prozentuale Anzahl an R1-Resektionen annähernd gleich groß (V.a. PEC: 47,6 %, V.a. BCC: 37,1 % und V.a. maligne Hautveränderung: 36,6 %).

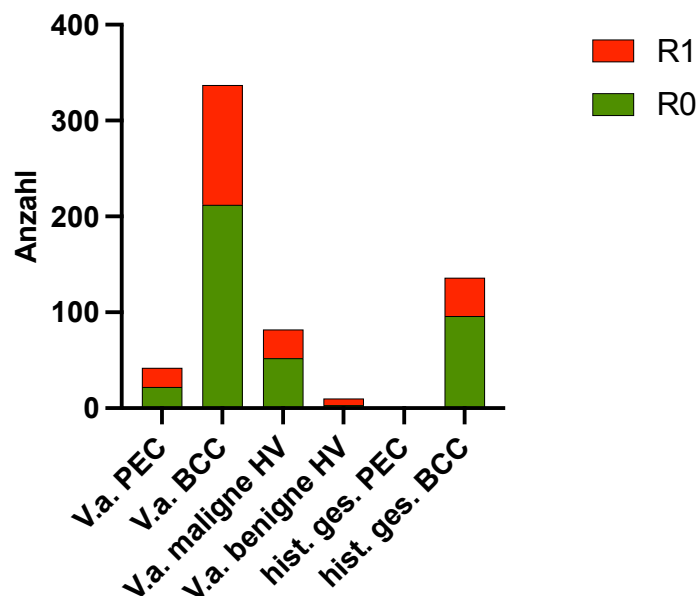


Abbildung 8: Primärresektionen BCCs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose

Die häufigste präoperative Verdachtsdiagnose, die zur primären Resektion eines Basalzellkarzinoms führte, war der klinische Verdacht auf ein Basalzellkarzinom. Es gab einen Fall, bei dem vor der Operation histologisch ein Plattenepithelkarzinom festgestellt wurde, welches sich in der postoperativen histopathologischen Untersuchung als ein unvollständig entferntes Basalzellkarzinom herausstellte. Die verhältnismäßig niedrigste Anzahl an R1-Resektionen trat auf, wenn bereits vor der Operation eine histologische Bestätigung des Basalzellkarzinoms vorlag. Die verhältnismäßig höchste Anzahl an R1-Resektionen ergab sich, wenn keine präoperative histologische Sicherung vorlag und der Operateur von einer gutartigen Hautveränderung ausging.

Tabelle 5: Primärresektionen BCCs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose

Aufgeteilt nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose werden, als ganze Zahlen, die Anzahl der vollständigen Tumorresektionen (R0-Resektionen), die Anzahl der unvollständigen Tumorresektionen (R1-Resektionen) und in Klammern dessen prozentualer Anteil gezeigt. Die Spalte "Gesamt" gibt die Gesamtanzahl der resezierten Basalzellkarzinome wieder, welche mit entsprechender (Verdachts-) Diagnose reseziert wurden. In Klammern wird der entsprechende prozentuale Anteil gezeigt.

präoperative (Verdachts-) Diagnose	R-Status		Gesamt
	R0	R1	
V.a. PEC	22 (52,4 %)	20 (47,6 %)	42 (6,9 %)
V.a. BCC	212 (62,9 %)	125 (37,1 %)	337 (55,4 %)
V.a. maligne Hautveränderung	52 (63,4 %)	30 (36,6 %)	82 (13,5 %)
V.a. benigne Hautveränderung	3 (30 %)	7 (70 %)	10 (1,6 %)
hist. ges. PEC	0 (0 %)	1 (100 %)	1 (0,2 %)
hist. ges. BCC	96 (70,6 %)	40 (29,4 %)	136 (22,4 %)
Gesamt	385 (63,3 %)	223 (36,7 %)	608 (100 %)

5.1.1.8 Zusammenhang zwischen der präoperativen (Verdachts-) Diagnose und Vollständigkeit der Tumorresektion

Der Chi²-Test nach Pearson zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der präoperativen (Verdachts-) Diagnose und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von Basalzellkarzinomen ($p = 0,038$).

Zur Überprüfung, welche der präoperativen (Verdachts-) Diagnosen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zur Vollständigkeit der Tumorresektion zeigten, wurde eine Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse durchgeführt. Das neue Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur war dabei $p \leq 0,00417$. Nach Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus zeigte keine der präoperativen (Verdachts-) Diagnosen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von Basalzellkarzinomen. Es zeigte sich jedoch eine ausgeprägte Tendenz, dass bei präoperativer histologischer Sicherung eines Basalzellkarzinoms es zu weniger R1-Resektionen kam ($p = 0,046$) und wenn keine präoperative histologische Sicherung vorlag und der Operateur von einer benignen Hautveränderung ausging es zu mehr R1-Resektionen kam ($p = 0,0275$).

5.1.1.9 Ausbildungsstand des Operateurs

Von den 608 primären Resektionen von Basalzellkarzinomen wurden 387 von Fachärzten durchgeführt. 249 davon wurden R0 reseziert (64,3 %) und 138 wurden R1 reseziert (35,7 %). 64 Basalzellkarzinome wurden von Weiterbildungsassistenten in der ersten Hälfte ihrer Weiterbildung reseziert, wovon 44 R0 reseziert wurden (68,7 %) und 20 R1 reseziert wurden (31,3 %). 157 Basalzellkarzinome wurden von Weiterbildungsassistenten in der zweiten Hälfte ihrer Weiterbildung reseziert, wovon 92 R0 reseziert wurden (58,6 %) und 65 R1 reseziert wurden (41,4 %).

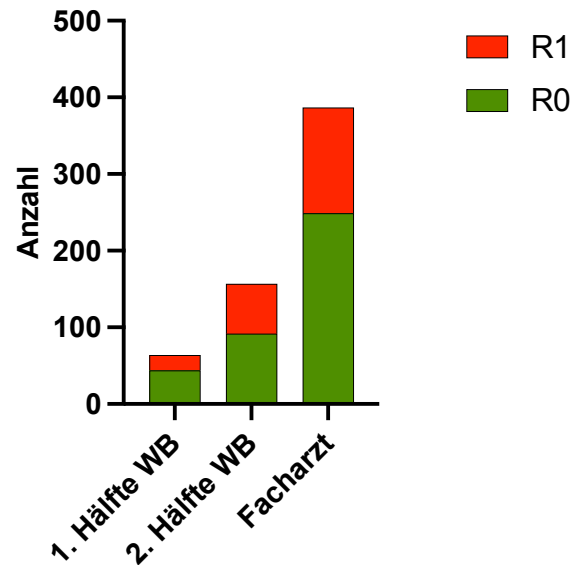


Abbildung 9: Primärresektionen BCCs nach Ausbildungsstand des Operateurs

In der Abbildung ist ersichtlich, dass die überwiegende Anzahl der Resektionen von Basalzellkarzinomen von Fachärzten durchgeführt wurden. Einen deutlichen Unterschied im Verhältnis der vollständigen zu den unvollständigen Tumorresektionen zwischen den 3 Gruppen lässt sich nicht ausmachen.

5.1.1.10 Zusammenhang zwischen dem Ausbildungsstand des Operateurs und Vollständigkeit der Tumorresektion

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Chi²-Test nach Pearson zwischen dem Ausbildungsstand des Operateurs und der Vollständigkeit der Tumorresektion von Basalzellkarzinomen konnte nicht aufgezeigt werden ($p = 0,288$). Der Ausbildungsstand des Operateurs hatte keinen Einfluss auf die Vollständigkeit der primären Tumorresektion von Basalzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich.

5.1.2 Primärresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen

Unabhängig von den untersuchten Einflussfaktoren wurden von den 307 primär resezierten kutanen Plattenepithelkarzinomen 211 (68,7 %) R0 reseziert und 96 (31,3 %) R1 reseziert.

5.1.2.1 Tumorlokalisation

Die Lokalisationsverteilung sowie die Anzahl an R0- und R1-Resektionen in der entsprechenden Lokalisation der 307 primär resezierten kutanen Plattenepithelkarzinome kann der Abbildung 10 und der Tabelle 6 entnommen werden. Die Tumorlokalisation mit der häufigsten Ausprägung war die Kopfschwarte mit 83 von 307 Fällen von Plattenepithelkarzinomresektionen (27 %). Am seltensten lokalisiert waren kutane PECs auf der Oberlippe mit 3 Fällen. Eine hohe prozentuale Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich an Nase (40 %), Ohr (43,3 %), periaurikulär (48,4 %) und Oberlippe (66,7 %). Die geringste Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich im Bereich der Kopfschwarte mit 18,1 %.

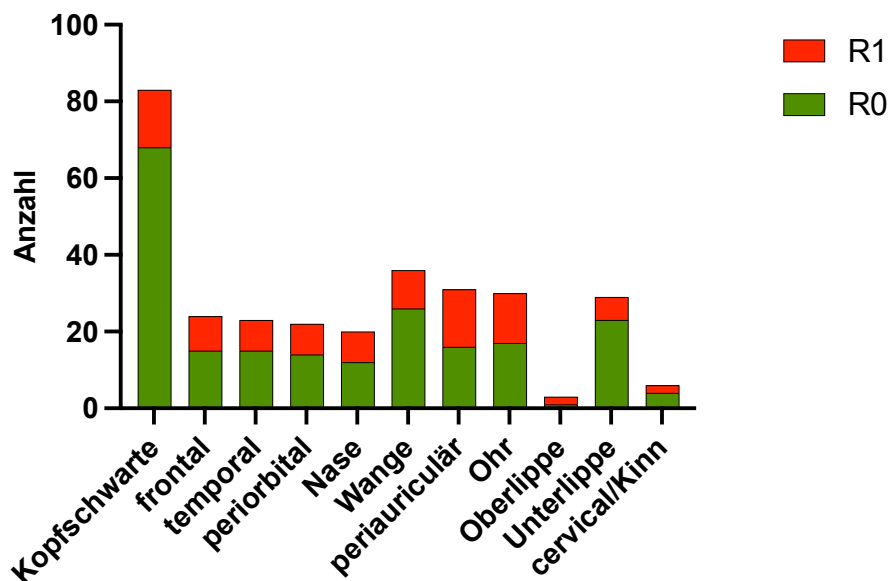


Abbildung 10: Primärresektionen PECs nach Lokalisation

In Abbildung 10 wird ersichtlich, dass die Mehrheit der Plattenepithelkarzinome auf der Kopfschwarte lokalisiert waren. Außerdem zeigt die Abbildung, dass eine hohe Anzahl unvollständiger Tumorresektionen im Bereich der Nase, des Ohrs, der Periaurikulärregion und der Oberlippe auftraten, während an der Kopfschwarte und an der Wange deutlich mehr Plattenepithelkarzinome vollständig reseziert wurden.

Tabelle 6: Primärresektionen PECs nach Lokalisation

Aufgeteilt nach Lokalisation werden, als ganze Zahlen, die Anzahl der vollständigen Tumorresektionen (R0-Resektionen), die Anzahl der unvollständigen Tumorresektionen (R1-Resektionen) und in Klammern der jeweilige prozentuale Anteil gezeigt. Die Spalte "Gesamt" gibt die Gesamtanzahl der primär resezierten Plattenepithelkarzinome in der jeweiligen Lokalisation und in Klammern dessen prozentualen Anteil wieder.

Lokalisation	R-Status		Gesamt
	R0	R1	
Kopfschwarte	68 (81,9 %)	15 (18,1 %)	83 (27,0 %)
frontal	15 (62,5 %)	9 (37,5 %)	24 (7,8 %)
temporal	15 (65,2 %)	8 (34,8 %)	23 (7,5 %)
periorbital	14 (63,6 %)	8 (36,4 %)	22 (7,2 %)
Nase	12 (60 %)	8 (40 %)	20 (6,5 %)
Wange	26 (72,2 %)	10 (27,8 %)	36 (11,7 %)
periaurikulär	16 (51,6 %)	15 (48,4 %)	31 (10,1 %)
Ohr	17 (56,7 %)	13 (43,3 %)	30 (9,8 %)
Oberlippe	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	3 (1,0 %)
Unterlippe	23 (79,3 %)	6 (20,7 %)	29 (9,4 %)
cervical/Kinn	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	6 (2,0 %)
Gesamt	211 (68,7 %)	96 (31,3 %)	307 (100 %)

5.1.2.2 Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Vollständigkeit der Tumorresektion

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Chi²-Test nach Pearson zwischen der Lokalisation der kutanen Plattenepithelkarzinome im Kopf-Halsbereich und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion konnte nicht aufgezeigt werden ($p = 0,055$). Es zeigten sich jedoch Tendenzen, dass Plattenepithelkarzinome, die an der Kopfschwarte lokalisiert waren deutlich häufiger R0 reseziert wurden, während Plattenepithelkarzinome, die an Nase, Ohr, periaurikulär oder der Oberlippe lokalisiert waren, deutlich häufiger R1 reseziert wurden.

5.1.2.3 Geschlecht

Von den 307 Primärresektionen von kutanen Plattenepithelkarzinomen sind 236 (76,9 %) an männlichen Patienten und 71 (23,1 %) an Patientinnen erfolgt. Bei den männlichen Patienten wurden 170 Plattenepithelkarzinome R0 reseziert (72 %) und 66 R1 reseziert (28 %). Bei den Patientinnen wurden 41 Plattenepithelkarzinome R0 reseziert (57,7 %) und 30 R1 reseziert (42,3 %).

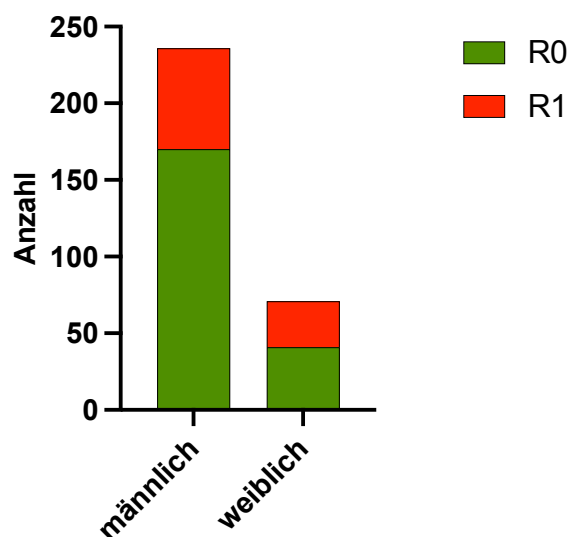


Abbildung 11: Primärresektionen PECs nach Geschlecht

Von den 307 primären Plattenepithelkarzinomresektionen wurden 236 an männlichen Patienten und 71 an Patientinnen vorgenommen. Der prozentuale Anteil an unvollständigen Tumorresektionen war bei Frauen größer als bei Männern.

5.1.2.4 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Vollständigkeit der Tumorresektion

Der Chi²-Test nach Pearson zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion der Plattenepithelkarzinome ($p = 0,023$). Folgend wurde eine Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse durchgeführt. Das neue Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur ergab $p \leq 0,0125$. Nach Anpassung des Signifikanzniveaus zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen dem Geschlecht und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion bei Plattenepithelkarzinomen. Jedoch zeigte sich eine Tendenz, dass es bei der Primärresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen bei Frauen häufiger zu einer R1-Resektion als bei männlichen Patienten ($p = 0,023$) kommt.

5.1.2.5 Verwendung einer Lupenbrille

Von den 307 primären Resektionen von kutanen Plattenepithelkarzinomen wurden 240 (78,2 %) ohne Lupenbrille (makroskopisch) und 67 (21,8 %) mit Lupenbrille (mikroskopisch) durchgeführt. Ohne Lupenbrille wurden 161 Plattenepithelkarzinome R0 reseziert (67,1 %) und 79 R1 reseziert (32,9 %). Mit Lupenbrille wurden 50 Plattenepithelkarzinome R0 reseziert (74,6 %) und 17 R1 reseziert (25,4 %).

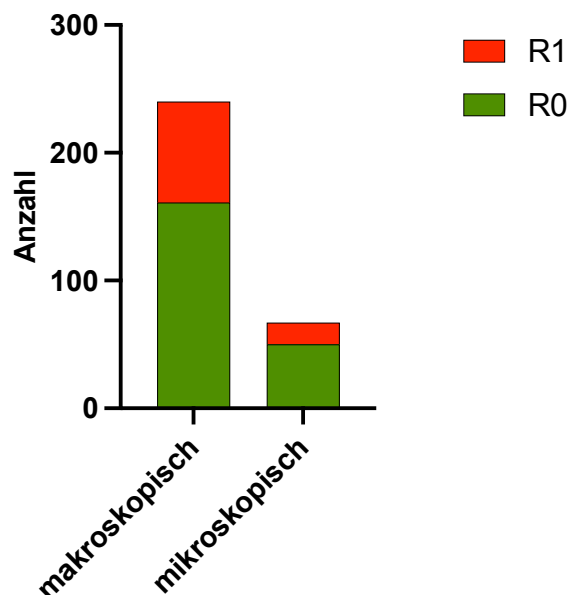


Abbildung 12: Primärresektionen PECs nach Verwendung einer Lupenbrille

Abbildung 12 stellt die Anzahl der primären Plattenepithelkarzinomresektionen dar, differenziert nach Verwendung einer Lupenbrille und in R0- und R1-Resektionen unterteilt. Resektionen ohne Lupenbrille werden als "makroskopisch" und Resektionen mit Lupenbrille als "mikroskopisch" bezeichnet. Der Anteil an unvollständigen Tumorresektionen war etwas geringer, wenn eine Lupenbrille verwendet wurde im Vergleich zu Operationen ohne Lupenbrille.

5.1.2.6 Zusammenhang zwischen Verwendung einer Lupenbrille und Vollständigkeit der Tumorresektion

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Chi²-Test nach Pearson zwischen der Verwendung einer Lupenbrille und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion kutaner Plattenepithelkarzinome konnte nicht aufgezeigt werden ($p = 0,239$). Die Verwendung einer Lupenbrille hatte keinen Einfluss auf die Vollständigkeit der primären Tumorresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich.

5.1.2.7 Präoperative (Verdachts-) Diagnose

Der Abbildung 13 und der Tabelle 7 können entnommen werden wie häufig mit welcher Verdachtsdiagnose oder bereits bestehender präoperativer histologischer Sicherung ein kutanes Plattenepithelkarzinom primär reseziert wurde sowie die Anzahl an R0- und R1-Resektionen der kutanen Plattenepithelkarzinome bei entsprechend bestehenden (Verdachts-) Diagnosen. Die häufigste präoperative Arbeitsdiagnose, welche zur Resektion eines kutanen Plattenepithelkarzinoms führte, war mit 131 Fällen der klinische Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom. 89 dieser Fälle wurde R0 reseziert (67,9 %) und 42 wurde R1 reseziert (32,1 %). Es gab einen Fall mit einem präoperativ histologisch gesicherten Basalzellkarzinom und 2 Fälle mit präoperativ histologisch gesicherten Carcinoma in situ, welche sich in der postoperativen histopathologischen Begutachtung als vollständig resezierte Plattenepithelkarzinome herausstellten. Auch hier ist nicht klar, ob das Basalzellkarzinom oder die Carcinoma in situ in der präoperativen Probenentnahme simultan neben dem Plattenepithelkarzinom vorlagen, sich aus einem Carcinoma in situ oder metatypischen Basalzellkarzinom zwischen Probenentnahme und vollständiger Resektion ein Plattenepithelkarzinom entwickelt hatte oder ein Fehler bei der histopathologischen Auswertung vorlag.

Die geringste prozentuale Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich, wenn bereits eine präoperative histologische Sicherung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms vorlag. Von 59 Fällen mit bereits präoperativ histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom waren 44 Fälle R0 reseziert (74,6 %) und 15 Fälle R1 reseziert (25,4 %). Die höchste Anzahl an R1-Resektionen zeigte sich, wenn keine präoperative histologische Sicherung vorlag und der Operateur von einer benignen Hautveränderung ausging. Von 17 Fällen mit Verdacht auf benigne Hautveränderung waren 10 Fälle R0 reseziert (58,8 %) und 7 Fälle R1 reseziert (41,2 %). Lag dem Operateur keine präoperative histologische Sicherung vor und er ging von einem malignen kutanen Tumor aus (die Gruppen V.a. PEC, V.a. BCC und V.a. maligne Hautveränderung) war der prozentuale Anteil von R1-Resektionen annähernd gleich groß (V.a. PEC: 32,1 %, V.a. BCC: 31,6 % und V.a. maligne Hautveränderung: 33,9 %).

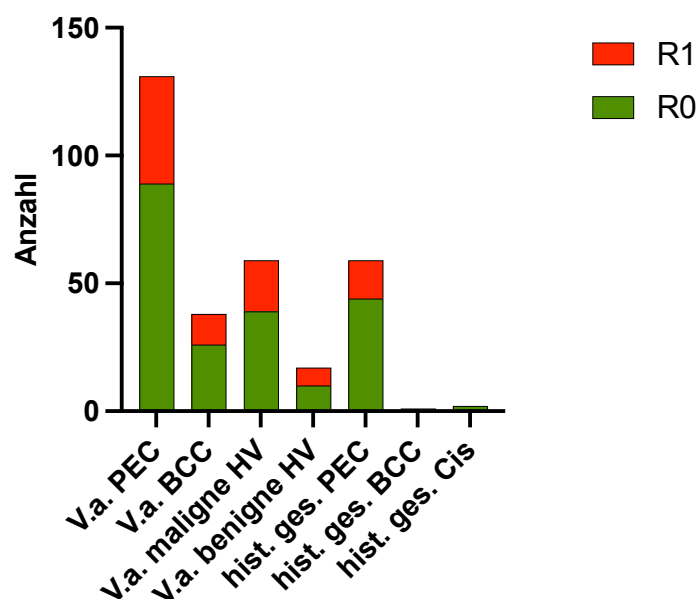


Abbildung 13: Primärresektionen PECs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose

Die häufigste präoperative Verdachtsdiagnose, die zur primären Resektion eines Plattenepithelkarzinoms führte, war der klinische Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom. Es gab einen Fall mit einem präoperativ histologisch gesicherten Basalzellkarzinom und 2 Fälle mit präoperativ histologisch gesicherten Carcinoma in situ, welche sich in der postoperativen histopathologischen Begutachtung als vollständig resezierte Plattenepithelkarzinome herausstellten. Die verhältnismäßig geringste Anzahl an R1-Resektionen trat auf, wenn bereits vor der Operation eine histologische Bestätigung des Plattenepithelkarzinoms vorlag. Die verhältnismäßig höchste Anzahl an R1-Resektionen ergab sich, wenn keine präoperative histologische Sicherung vorlag und der Operateur von einer gutartigen Hautveränderung ausging.

Tabelle 7: Primärresektionen PECs nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose

Aufgeteilt nach präoperativer (Verdachts-) Diagnose werden, als ganze Zahlen, die Anzahl der vollständigen Tumorresektionen (R0-Resektionen), die Anzahl der unvollständigen Tumorresektionen (R1-Resektionen) und in Klammern dessen prozentualer Anteil gezeigt. Die Spalte "Gesamt" gibt die Gesamtanzahl der resezierten Plattenepithelkarzinome wieder, welche mit entsprechender (Verdachts-) Diagnose reseziert wurden. In Klammern wird der entsprechende prozentuale Anteil gezeigt.

präoperative (Verdachts-) Diagnose	R-Status		Gesamt
	R0	R1	
V.a. PEC	89 (67,9 %)	42 (32,1 %)	131 (42,7 %)
V.a. BCC	26 (68,4 %)	12 (31,6 %)	38 (12,4 %)
V.a. maligne Hautveränderung	39 (66,1 %)	20 (33,9 %)	59 (19,2 %)
V.a. benigne Hautveränderung	10 (58,8 %)	7 (41,2 %)	17 (5,5 %)
hist. ges. PEC	44 (74,6 %)	15 (25,4 %)	59 (19,2 %)
hist. ges. BCC	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
hist. ges. Cis	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (0,7 %)
Gesamt	211 (68,7 %)	96 (31,3 %)	307 (100 %)

5.1.2.8 Zusammenhang zwischen der präoperativen (Verdachts-) Diagnose und Vollständigkeit der Tumorresektion

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Chi²-Test nach Pearson zwischen der präoperativen (Verdachts-) Diagnose und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen konnte nicht aufgezeigt werden ($p = 0,769$). Die präoperative (Verdachts-) Diagnose hatte keinen Einfluss auf die Vollständigkeit der Tumorresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich.

5.1.2.9 Ausbildungsstand des Operateurs

Von den 307 primären Resektionen von kutanen Plattenepithelkarzinomen wurden 165 von Fachärzten durchgeführt. 115 davon wurden R0 reseziert (69,7 %) und 50 wurden R1 reseziert (30,3 %). 59 kutane Plattenepithelkarzinome wurden von Weiterbildungsassistenten in der ersten Hälfte ihrer Weiterbildung reseziert, wovon 39 R0 reseziert wurden (66,1 %) und 20 R1 reseziert wurden (33,9 %). 83 kutane Plattenepithelkarzinome wurden von Weiterbildungsassistenten in der zweiten Hälfte ihrer Weiterbildung reseziert, wovon 57 R0 reseziert wurden (68,7 %) und 26 R1 reseziert wurden (31,3 %).

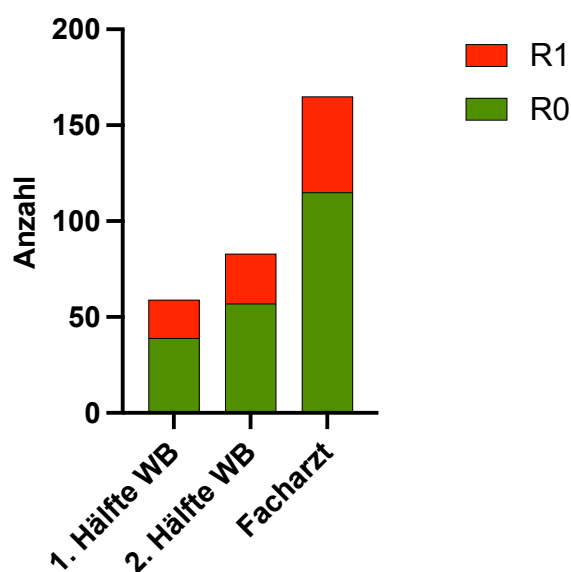


Abbildung 14: Primärresektionen PECs nach Ausbildungsstand des Operateurs

In der Abbildung ist ersichtlich, dass die überwiegende Anzahl der primären Resektionen von Plattenepithelkarzinomen von Fachärzten durchgeführt wurden. Einen deutlichen Unterschied im Verhältnis der vollständigen zu den unvollständigen Tumorresektionen zwischen den 3 Gruppen lässt sich nicht ausmachen.

5.1.2.10 Zusammenhang zwischen dem Ausbildungsstand des Operateurs und Vollständigkeit der Tumorresektion

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Chi²-Test nach Pearson zwischen dem Ausbildungsstand des Operateurs und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,877$). Der Ausbildungsstand des Operateurs hatte keinen Einfluss auf die Vollständigkeit der Tumorresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich.

5.1.3 Primärresektion von Carcinoma in situ

Von den 1108 Fällen von Primärtumorresektionen wurden nach postoperativer histopathologischer Aufarbeitung 193 Fälle von kutanen Carcinoma in situ festgestellt. Von diesen wurden 121 (62,7 %) vollständig reseziert und 72 (37,3 %) unvollständig reseziert. Zu den Carcinoma in situ zählten KIN III Dysplasien und Morbus Bowen. Um die Gruppengröße nicht zu klein werden zu lassen, wurden diese zu Carcinoma in situ zusammengefasst und zusammen betrachtet.

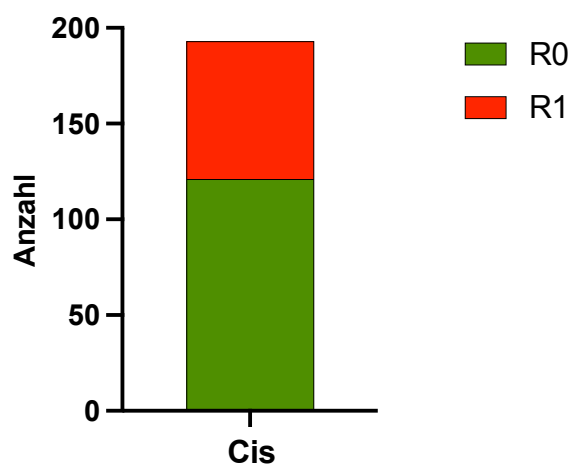


Abbildung 15: Primärresektionen Cis

Von den 193 Fällen primär resezierter kutaner Carcinoma in situ wurden 121 (62,7 %) vollständig reseziert und 72 (37,3 %) unvollständig reseziert. Diese Quoten sind ähnlich groß wie bei den BCCs und PECs.

Im Chi²-Test nach Pearson und nach Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Analyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von kutanen Carcinoma in situ und einem in dieser Studie untersuchten Einflussfaktor (Tumorlokalisation, Geschlecht, Verwendung einer Lupenbrille, präoperativen (Verdachts-) Diagnose und Ausbildungsstand des Operateurs) gezeigt werden.

5.2 Nachresektionen

In dieser retrospektiven Studie wurden 405 Fälle von Tumornachresektionen der Jahre 2015 bis 2022 untersucht. In den Nachresektaten zeigten sich nach histopathologischer Auswertung in 49 Fällen noch Anteile von kutanen Plattenepithelkarzinomen, in 113 Fällen Anteile von Basalzellkarzinomen, in 26 Fällen Anteile von Carcinoma in situ und 217 waren tumorfreie Nachresektate.

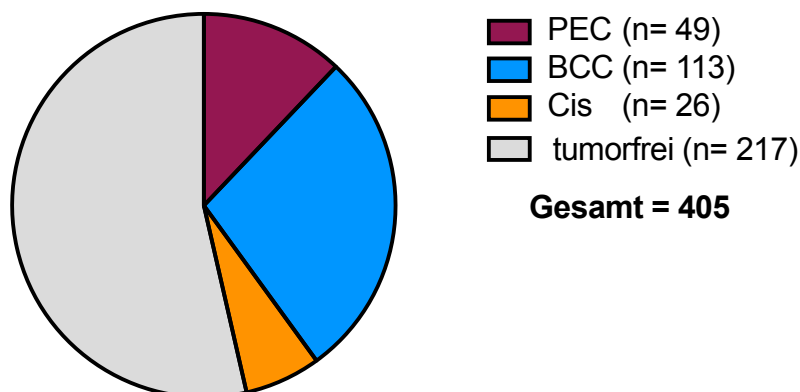


Abbildung 16: Aufteilung der Tumornachresektionen nach Entität

Die Abbildung 16 zeigt das histopathologische Ergebnis der 405 Nachresektate. In mehr als der Hälfte der Nachresektate waren keine Tumorzellen mehr zu finden.

Bei den Tumornachresektionen wurden insgesamt 262 Resektionen an männlichen Patienten und 143 Resektionen an Patientinnen durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 74 Jahre mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Der Median des Patientenalters betrug 78 Jahre, das untere Quartil betrug 68 Jahre und das obere Quartil 82 Jahre. Der jüngste Patient war 30 Jahre und der älteste Patient war 98 Jahre alt.

Der ETA-Koeffizient zeigte bei keinem der untersuchten Entitäten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumornachresektion und dem Patientenalter (PEC: $p = 0,272$; BCC: $p = 0,455$; Cis: $p = 0,728$; tumorfrei: $p = 0,325$)

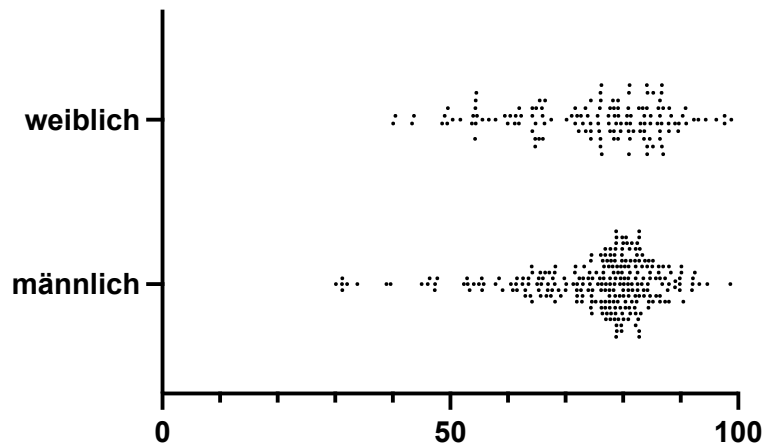


Abbildung 17: Altersverteilung Nachresektionen

Abbildung 17 stellt die Altersverteilung aller Tumornachresektionen in Jahren dar, differenziert nach Geschlecht und unabhängig von der Tumorentität. Die meisten Patienten waren etwa 80 Jahre alt. Die Altersverteilung der Nachresektionen entspricht der Altersverteilung der Primärresektionen.

5.2.1 Nachresektion von Basalzellkarzinomen

In 113 von 405 Tumornachresektionen wurden nach histopathologischer Aufarbeitung noch Anteile von Basalzellkarzinomen nachgewiesen. Von diesen wurden 65 (57,5 %) vollständig nachreseziert und 48 (42,5 %) erneut unvollständig reseziert.

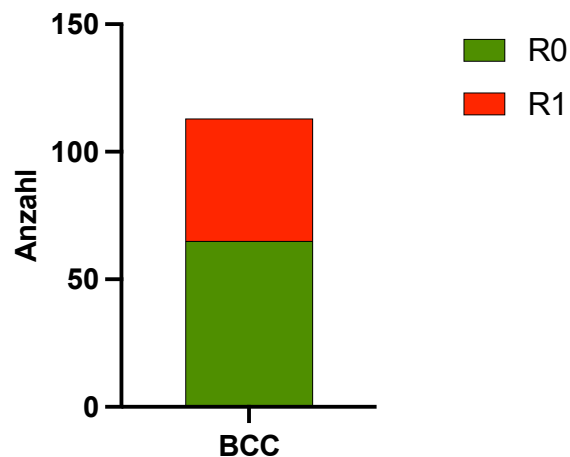


Abbildung 18: Nachresektionen BCCs

Von den 113 Fällen von Basalzellkarzinomnachresektionen wurden 65 (57,5 %) vollständig nachreseziert und 48 (42,5 %) erneut unvollständig reseziert. Die Quote an unvollständig nachresezierten Basalzellkarzinomen ist etwas höher als bei der primären Tumorsektion von Basalzellkarzinomen.

Von den 113 Nachresektionen von Basalzellkarzinomen wurden 69 (61,1 %) an männlichen Patienten und 44 (38,9 %) an Patientinnen durchgeführt. Bei den männlichen Patienten wurden 45 BCCs R0 nachreseziert (65,2%) und 24 erneut R1 reseziert (34,8 %). Bei den Patientinnen wurden 20 BCCs R0 nachreseziert (45,5 %) und 24 erneut R1 reseziert (54,5 %).

Der Chi²-Test nach Pearson zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Vollständigkeit der Tumornachresektion der Basalzellkarzinome ($p = 0,038$). Auch hier wurde eine Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse durchgeführt. Das neue Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur war $p \leq 0,0125$. Nach Anpassung des Signifikanzniveaus zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen dem Geschlecht und der Vollständigkeit der Tumornachresektion bei Basalzellkarzinomen ($p = 0,038$).

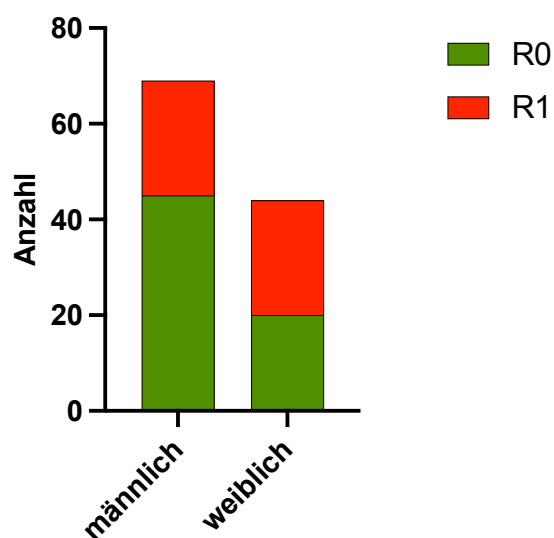


Abbildung 19: Nachresektionen BCCs nach Geschlecht

Von den 113 Basalzellkarzinomnachresektionen wurden 69 an männlichen Patienten und 44 an Patientinnen durchgeführt. Der prozentuale Anteil an unvollständigen Tumornachresektionen war bei Frauen größer als bei Männern.

Auch die weiteren untersuchten Einflussfaktoren (Tumorlokalisierung, Verwendung einer Lupenbrille und Ausbildungsstand des Operateurs) zeigten im Chi²-Test nach Pearson und nach Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Analyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu der Vollständigkeit der Tumornachresektion von Basalzellkarzinomen.

Die binär logistische Regressionsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumorresektion bei Basalzellkarzinomen und der Tatsache, ob es sich um eine primäre Tumorresektion oder eine Tumornachresektion handelte ($p = 0,243$).

5.2.2 Nachresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen

In 49 von 405 Tumornachresektionen wurden nach histopathologischer Aufarbeitung noch Anteile von kutanen Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen. Von diesen wurden 31 (63,3 %) vollständig nachreseziert und 18 (36,7 %) erneut unvollständig reseziert.

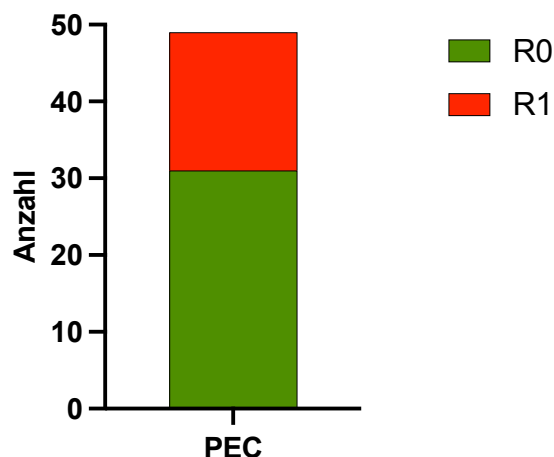


Abbildung 20: Nachresektionen PECs

Von den 49 Fällen von Plattenepithelkarzinomnachresektionen wurden 31 (63,3 %) vollständig nachreseziert und 18 (36,7 %) erneut unvollständig reseziert. Die Quote an unvollständig nachresezierten Plattenepithelkarzinomen ist ähnlich groß wie bei der primären Resektion von Plattenepithelkarzinomen.

Im Chi²-Test nach Pearson und nach Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Analyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumornachresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen und einem in dieser Studie untersuchten Einflussfaktor (Tumorlokalisierung, Geschlecht, Verwendung einer Lupenbrille und Ausbildungsstand des Operateurs) gezeigt werden.

Die binär logistische Regressionsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumorresektion bei kutanen Plattenepithelkarzinomen und der Tatsache, ob es sich um eine primäre Tumorresektion oder eine Tumornachresektion handelte ($p = 0,447$).

5.2.3 Nachresektion von Carcinoma in situ

In 26 von 405 Tumornachresektionen wurden nach histopathologischer Aufarbeitung noch Anteile eines Carcinoma in situ nachgewiesen. Von diesen wurden 16 (61,5 %) vollständig nachreseziert und 10 (38,5 %) erneut unvollständig reseziert.

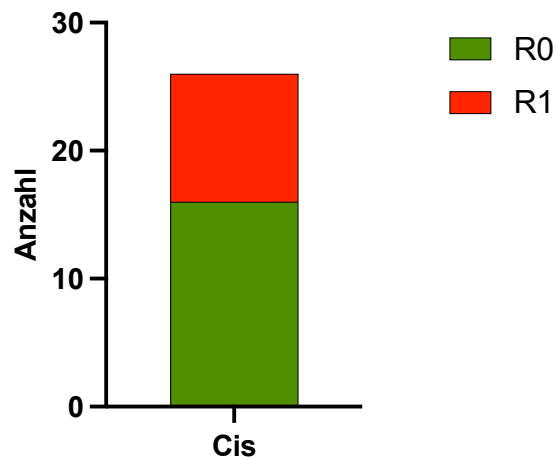


Abbildung 21: Nachresektionen Cis

Von den 26 Fällen von Nachresektionen von Carcinoma in situ wurden 16 (61,5 %) vollständig nachreseziert und 10 (38,5 %) erneut unvollständig reseziert. Die Quote an unvollständig nachresezierten Carcinoma in situ ist ähnlich groß wie bei der primären Resektion von Carcinoma in situ.

Im Chi²-Test nach Pearson und nach Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Analyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumornachresektion von den Carcinoma in situ und einem in dieser Studie untersuchten Einflussfaktor (Tumorlokalisation, Geschlecht, Verwendung einer Lupenbrille und Ausbildungsstand des Operateurs) aufgezeigt werden. Die binär logistische Regressionsanalyse konnte aufgrund der zu kleinen Gruppengröße der Nachresektionen von Carcinoma in situ nicht angewendet werden.

6 Diskussion

6.1 Auswertung des Patientenkollektivs

6.1.1 Patientenalter

Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten in dieser Studie lag bei 79 Jahren und damit etwas über dem in der Allgemeinbevölkerung. Sowohl für das kutane Plattenepithelkarzinom als auch für das Basalzellkarzinom liegt das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei etwa 72 Jahre (4, 45). Ein Grund für diese Abweichung könnte sein, dass in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Bundeswehrzentralkrankenhauses in Koblenz die Patientenbehandlung zu Teilen unter stationären Bedingungen stattfindet und dadurch die Möglichkeit besteht vermehrt auch ältere Patienten mit multiplen Vorerkrankungen zu behandeln. Da der Großteil der Patienten mit kutanen Tumoren jedoch im ambulanten Rahmen behandelt werden (6), ist das durchschnittliche Erkrankungsalter in der Allgemeinbevölkerung etwas geringer.

Intuitiv würde man vermuten, dass Operateure bei der Resektion von kutanen Tumoren bei jungen Patienten im Kopf-Halsbereich zurückhaltender vorgehen und dazu tendieren einen geringen Sicherheitsabstand einzuhalten, um den hohen ästhetischen Ansprüchen junger Patienten Rechnung tragen zu können und es folgend bei jungen Patienten zu mehr R1-Resektionen kommt. Zudem möchte man älteren, teils multimorbiden Patienten eine potenzielle Nachresektion ersparen. Weiterhin haben ältere Patienten häufig mehr Hautüberschuss zum Defektverschluss, wodurch der Operateur leichter einen größeren Sicherheitsabstand einhalten kann, was folgend mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorresektion assoziiert ist (106). Jedoch zeigten die Ergebnisse dieser Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Vollständigkeit der primären Tumorresektion von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen, bei denen das Patientenalter ebenfalls keinen Einfluss auf die Vollständigkeit einer Tumorresektion von kutanen Malignomen hatte (1, 104, 107).

6.1.2 Geschlecht

Die Primärtumorresektionen von Basalzellkarzinomen wurden in dieser Studie in 68,3 % der Fälle an männlichen Patienten und in 31,7 % der Fälle an Patientinnen durchgeführt. Die Primärtumorresektionen der kutanen Plattenepithelkarzinome verteilten sich zu 76,9 % auf männliche Patienten und zu 23,1 % auf Patientinnen. Im Jahr 2018 wurde in Deutschland

nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts bei ungefähr 32,537 (60,5 %) Männern und 21,228 (39,5 %) Frauen erstmals die Diagnose eines kutanen Plattenepithelkarzinoms gestellt (49). Bei Basalzellkarzinomen sind beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen (4, 108). Der Anteil an Tumorresektionen an männlichen Patienten war damit in dem untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie höher als die Inzidenzverteilung nach Geschlechtern in der Allgemeinbevölkerung. Dies kann mitunter daran liegen, dass die im Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz behandelten Soldaten zum Großteil männlich sind. Allerdings ist zu beachten, dass im Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz sowohl Soldaten als auch zivile Patienten behandelt werden. Dabei sind nur etwas 35 % der im gesamten Krankenhaus behandelten Patienten Soldaten und 65 % zivile Patienten. Weiterhin lag das Durchschnittsalter der Patienten mit 77 Jahren im Rentenalter, wodurch davon auszugehen ist, dass der absolute Großteil der behandelten Patienten keine Soldaten, sondern zivile Patienten waren. Wurden bei einem Patienten mehrere Hauttumore reseziert, wurde jede Tumorresektion als separater Fall behandelt. Da mehr Männer multiple Hauttumorbefunde aufwiesen, könnte dies dazu geführt haben, dass der Anteil an kutanen Tumorresektionen bei Männern höher war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Bei der primären Resektion von Basalzellkarzinomen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Vollständigkeit der Tumorresektion. Auch andere Studien zur Resektion von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumorresektion und dem Geschlecht nachweisen (1, 104, 107). Jedoch zeigte sich in dieser Untersuchung eine Tendenz, dass es bei Frauen häufiger zu einer R1-Resektion bei der primären Resektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen und bei der Nachresektion von Basalzellkarzinomen kam als bei männlichen Patienten. Angesichts der oft höheren kosmetischen Ansprüche von Frauen könnte vom Chirurgen eine zurückhaltende Vorgehensweise gewählt worden sein, um den entstehenden Defekt möglichst klein zu halten. Dieser Zusammenhang stellte sich allerdings als statistisch nicht signifikant dar.

6.2 Vollständigkeit der Tumorresektion

In der Klinik für Mund-, Kiefer und plastische Gesichtschirurgie am Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz erfolgt bei der Resektion kutaner Malignome eine konventionelle chirurgische Resektion mit einem risikoadaptierten Sicherheitsabstand über die sichtbaren Tumorgrenzen hinaus und eine histologische Kontrolle der Schnittträger durch Serienschnitttechnik. Unabhängig von den untersuchten Einflussfaktoren wurden von

den primär resezierten kutanen Plattenepithelkarzinomen 68,7 % vollständig reseziert (R0-Resektion) und 31,3 % unvollständig reseziert (R1-Resektion). Bei den Primärresektionen der Basalzellkarzinome wurden 63,3 % R0 reseziert und 36,7 % R1 reseziert. Frühere Untersuchungen, welche der Frage nachgegangen sind wie häufig kutane Tumore bei der Primärexzision R1 reseziert werden, schwankten in den Ergebnissen insgesamt sehr stark und zeigten Raten von 1 bis 16 % beim kutanen Plattenepithelkarzinom im Falle der konventionellen chirurgischen Resektion (104, 107, 109, 110). Eine Studie, bei welcher die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie angewendet wurde, wies R1-Resektionen beim kutanen Plattenepithelkarzinom nach der primären Resektion von 43 % auf (111). Die deutlich höhere Rate an R1-Resektionen begründet sich daher, dass bei dieser Methode der primäre Sicherheitsabstand meist klein gehalten wird (1 bis 5 mm, je nach Tumordurchmesser und Lokalisation), da insgesamt die Sensitivität, Tumorausläufer nachzuweisen, hoch ist. Beim Basalzellkarzinom betrug der Anteil einer unvollständigen primären Tumorsektion im Falle der konventionellen chirurgischen Resektion, abhängig vom gewählten Sicherheitsabstand und den spezifischen Risikofaktoren (wie dem histologischen Subtyp), in früheren Untersuchungen 4,7 % bis zu 35 % (3, 9, 10). Somit kann der Anteil an unvollständigen Tumorsektionen von Basalzellkarzinomen mit 36,7 % und von kutanen Plattenepithelkarzinomen mit 31,3 % in dieser Studie, im Vergleich mit internationalen Studien, als hoch angesehen werden. Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung beinhaltete jedoch viele Patienten im fortgeschrittenen Alter, welche aufgrund multipler Vorerkrankungen unter stationären Bedingungen behandelt wurden oder bei denen die kutanen Läsionen so groß waren, dass die Patienten im ambulanten Bereich nicht mehr zu behandeln waren. Andere Studien zeigten bereits, dass bei hospitalisierten Patienten die Anzahl unvollständiger Tumorsektionen von kutanen Tumoren signifikant höher ist als bei ambulanter Behandlung (104) und dass die Häufigkeit einer unvollständigen Resektion mit der Tumorgöße assoziiert ist (112). In zukünftigen Untersuchungen sollten Patienten mit Hauttumoren, die im Rahmen eines stationären Aufenthalts therapiert werden, von ambulant operierten Patienten getrennt betrachtet werden. Zudem wurden in vielen Studien, welche sich zur Anzahl der unvollständigen Tumorsektionen kutaner Malignome äußern auch andere Körperregionen außerhalb des Kopf-Halsbereiches mitbetrachtet. Allerdings konnte bereits gezeigt werden, dass kutane Tumore im Kopf-Halsbereich häufiger unvollständig exzidiert werden als an anderen Körperstellen (1, 110, 112). Nichtsdestotrotz weist dies deutliches Verbesserungspotential in der Behandlung kutaner Malignome auf. Besonders bei einem einzeitigen Operationsvorgehen ist eine Resektion in sano bei der Erstexzision anstrebenswert, da die Operationswunden im Gesicht teils durch aufwendige plastisch-rekonstruktive Eingriffe verschlossen werden (53, 84) und so die korrekten Resektionsgrenzen bei einer unvollständigen Resektion nur schwer nachzuvollziehen sind.

Bei zukünftigen Resektionen von kutanen Malignomen sollte vermehrt auf die Einhaltung von risikoadaptierten Sicherheitsabständen geachtet werden. Die Leitlinie „European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin“ (2020) empfiehlt bereits bei Low-Risk-Plattenepithelkarzinomen einen Sicherheitsabstand von 5 mm und bei High-Risk-Plattenepithelkarzinomen einen Sicherheitsabstand von 10 mm (53, 84). In diesem Maße ausgedehnte Sicherheitsabstände sind in der funktionell und ästhetisch sensiblen Kopf- und Halsregion häufig jedoch nur sehr schwer einzuhalten und können starke Beeinträchtigungen von Funktion und Ästhetik zur Folge haben, weshalb die tatsächlichen Sicherheitsabstände häufig kleiner gewählt werden.

6.3 Tumorlokalisation

Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass Basalzellkarzinome überdurchschnittlich oft in den embryonalen Fusionszonen des Gesichts auftreten, wie beispielsweise im Bereich des medialen Lidwinkels, den Nasenabhangs- und paranasalen Regionen sowie den Falten der Nasenflügel und dem Philtrum (113). So war auch im Patientenkollektiv dieser Studie der Bereich der Nase und paranasalen Region mit 29,1 % der primär resezierten Basalzellkarzinome der mit Abstand am häufigsten betroffene Bereich der Kopf-Halsregion. Diese Beobachtung deckt sich mit den Studien von van Loo et al. (2014), Genders et al. (2016) und Mina et al. (2013) (25, 114, 115). Hohe prozentuale Anteile an R1-Resektionen von Basalzellkarzinomprimärresektionen zeigten sich im Bereich der Nase (46,3 %), des Ohres (57,4 %), der Periaurikularregion (45,3 %), der Unterlippe (50 %) und der Oberlippe (40 %). Die Auswertung dieser Untersuchung zeigte, dass bei der primären Tumorsektion Basalzellkarzinome im Bereich der Nase und am Ohr signifikant häufiger unvollständig reseziert werden und Basalzellkarzinome im Bereich der Wange signifikant häufiger R0 reseziert werden.

Das kutane Plattenepithelkarzinom trat in dem Patientenkollektiv dieser Studie mit 27 % der primär resezierten Plattenepithelkarzinome mit Abstand am häufigsten im Bereich der Kopfschwarte auf. Die Kopfschwarte ist eine der typischen Lokalisationen kutaner Plattenepithelkarzinome, da diese ungeschützt einer erhöhten Sonnenexposition ausgesetzt ist und kutane Plattenepithelkarzinome ätiologisch hauptsächlich durch UV-Einstrahlung ausgelöst werden (48). Interessanterweise bestanden in dieser Untersuchung deutliche Unterschiede in der Lokalisationsverteilung der Basalzellkarzinome und der kutanen Plattenepithelkarzinome in der Kopf-Halsregion. So kam das Basalzellkarzinom im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger im Bereich der Nase vor (BCC 29,1 % vs. PEC 6,5 %), während sich das Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger an der Kopfschwarte

(PEC 27 % vs. BCC 4,6 %) und Unterlippe (PEC 9,4 % vs. BCC 0,3 %) manifestierte. Dies lässt sich dadurch erklären, dass neben dem häufigen Auftreten von Basalzellkarzinomen an embryonalen Fusionszonen Plattenepithelkarzinome eine noch deutlichere Abhängigkeit von UVB-Strahlung im Vergleich zu Basalzellkarzinome aufweisen, wobei die Kopfschwarte und die Unterlippe typische Sonnterrassen im Gesicht darstellen (48).

Auch bei den primären Resektionen von kutanen Plattenepithelkarzinomen zeigte sich eine hohe prozentuale Anzahl an unvollständigen Tumorresektionen im Bereich der Nase (40 %), des Ohres (43,3 %), der Periaurikularregion (48,4 %) und der Oberlippe (66,7 %). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation im Kopf-Halsbereich und der Vollständigkeit der Tumorresektion bei primär resezierten kutanen Plattenepithelkarzinomen konnte nicht festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch eine ausgeprägte Tendenz, dass Plattenepithelkarzinome, welche an der Kopfschwarte lokalisiert waren, deutlich häufiger R0 reseziert wurden, während Plattenepithelkarzinome, welche an der Nase, dem Ohr, periaurikulär oder der Oberlippe lokalisiert waren, deutlich häufiger R1 reseziert wurden.

Diese Ergebnisse erscheinen nachvollziehbar, da die Bereiche der Nase, der Ohren und der Lippen funktionell und ästhetisch besonders sensible Regionen im Kopf-Halsbereich darstellen, in diesen Regionen die Defektdeckung häufig schwierig ist und komplexe Lappenplastiken oder empfindliche Vollhauttransplantationen zur Defektrekonstruktion notwendig sind. Daher ist eine zurückhaltende Resektion mit Verwendung eines geringeren Sicherheitsabstandes durch den Operateur nachvollziehbar. Zudem deckt sich dieses Ergebnis mit anderen Studien von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen (3, 9, 10, 104, 107, 110, 116, 117, 118).

Dagegen ist in dieser Untersuchung die Wange die Region mit der geringsten Anzahl an R1-Resektionen (16,9 %) von Basalzellkarzinomen und die Kopfschwarte die Region mit der geringsten Anzahl an R1-Resektionen (18,1 %) von kutanen Plattenepithelkarzinomen. Auch dies erscheint nachvollziehbar, da diese Bereiche funktionell und ästhetisch weniger anfällig für ausgedehntere Resektionen sind. Zudem ist in diesen Bereichen häufig genug Weichgewebe vorhanden und Defekte lassen sich durch lokale Verschiebelappenplastiken einfacher rekonstruieren, wodurch der Chirurg bei kutanen Tumoren im Kopfschwarten- und Wangenbereich eher zu größeren Sicherheitsabständen bereit zu sein scheint.

In Zukunft sollte auch in den Bereichen der Nase, des Ohres, der Periaurikularregion und der Lippen auf die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes geachtet werden, um eine unnötig hohe Anzahl an R1-Resektionen und damit notwendige Nachresektionen zu vermeiden.

6.4 Verwendung einer Lupenbrille

Sowohl die aktuelle S2k-Leitlinie: „Basalzellkarzinom der Haut“ (2018) als auch die aktuelle S3-Leitlinie: „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ (2022) äußern sich nicht zur Verwendung einer Lupenbrille bei der Resektion von kutanen Malignomen. Insgesamt ist die Datenlage zur Verwendung einer Lupenbrille bei der Resektion kutaner Malignome eher gering. Nichtsdestotrotz ist die Verwendung von Lupenbrillen durch Chirurgen bei der Resektion kutaner Malignome zur besseren Identifikation der Tumorränder weit verbreitet, da die genaue Einschätzung der tatsächlichen Tumorgrenzen selbst für sehr erfahrene Chirurgen eine Herausforderung darstellen kann (106, 119). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Verwendung einer Lupenbrille mit 2,5- bis 2,8-facher Vergrößerung bei der Resektion von Basalzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich zu signifikant weniger unvollständigen Tumorsektionen im Vergleich zur Operation ohne Lupenbrille führt. So wurden in dieser Studie unter der Verwendung einer Lupenbrille 13,3 % weniger R1-Situationen bei primären Basalzellkarzinomresektionen erzielt. Zwei weitere prospektive Studien von Wettstein et al. (2006) und von Erba et al. (2008) zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion von unvollständigen Tumorsektionen bei Basalzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich unter Verwendung einer Lupenbrille. In beiden Studien wurden jedoch Lupenbrillen mit 7-facher Vergrößerung verwendet (120, 121). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung einer Lupenbrille und der Vollständigkeit der primären Tumorsektion kutaner Plattenepithelkarzinome konnte in unserer Untersuchung nicht gezeigt werden. Trotzdem kam es unter Verwendung einer Lupenbrille bei der Resektion kutaner Plattenepithelkarzinome zu 7,5 % weniger R1-Resektionen. Jedoch ist die untersuchte Gruppe kleiner als bei den Basalzellkarzinomen, wodurch ein möglicher statistischer Zusammenhang gegebenenfalls nicht aufgezeigt werden konnte. Eine prospektive Untersuchung mit einer größeren Zahl an Fällen sollte angestrebt werden, um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen. Zudem sollte in Zukunft darauf geachtet werden, dass bei der Hauttumor Chirurgie häufiger eine Lupenbrille benutzt wird, da im Betrachtungszeitraum nur 21,8 % der primären Plattenepithelkarzinomresektionen und 36,7 % der primären Basalzellkarzinomresektionen unter Verwendung einer Lupenbrille operiert wurden.

6.5 Präoperative (Verdachts-) Diagnose

Die Verdachtsdiagnose auf ein Basalzellkarzinom oder ein kutanes Plattenepithelkarzinom lässt sich klinisch relativ einfach anhand markanter morphologischer Kriterien stellen. Zudem werden viele Patienten mit kutanen Malignomen von Dermatologen zugewiesen, bei denen

mithilfe nicht-invasiver Untersuchungstechniken wie Dermatoskopie, optischer Kohärenztomographie und konfokaler Laserscanmikroskopie eine verbesserte klinische Diagnose von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen möglich ist (9, 10, 53). Wenn die klinischen Anzeichen eindeutig auf ein kutanes Malignom hinweisen, ist eine Indikation zur Tumorresektion gegeben und der Tumor kann auch ohne vorherige probebiopsische Abklärung, welche eine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen kann, direkt vollständig exzidiert werden (49). Dabei ist der Goldstandard in der Therapie von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen die vollständige Exzision (R0) mit histologischer Kontrolle, inklusive der peripheren und tiefen Schnittränder (9, 10, 76). So wurden auch in dieser Studie, sowohl bei den Basalzellkarzinomen als auch bei den kutanen Plattenepithelkarzinomen, die meisten Tumorresektionen ohne vorherige histologische Sicherung durchgeführt. Nur 22,4 % der primär resezierten Basalzellkarzinome und 19,2 % der primär resezierten kutanen Plattenepithelkarzinome waren vor der Primärexzision bioptisch gesichert worden. Eine umfangreiche retrospektive Multicenter-Studie von Hansen et al. (2009) mit über 9400 resezierten Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen aus Australien kam auf ähnliche Werte der präoperativen bioptischen Sicherung von Hauttumoren (110).

Interessanterweise stellte sich einen Fall eines präoperativ histologisch gesicherten Basalzellkarzinoms und 2 Fälle histologisch gesicherter Carcinoma in situ in der postoperativen histopathologischen Begutachtung als vollständig resezierte Plattenepithelkarzinome heraus. Dabei ist nicht klar, ob das Basalzellkarzinom oder die beiden Carcinoma in situ in der präoperativen Probenentnahme simultan neben dem Plattenepithelkarzinom vorlagen, sich aus einem Carcinoma in situ oder metatypischen Basalzellkarzinom zwischen Probenentnahme und vollständiger Resektion ein Plattenepithelkarzinom entwickelt hatte oder ein Fehler bei der histopathologischen Auswertung vorlag. Ebenso gab es einen Fall mit einem präoperativ bioptisch gesicherten Plattenepithelkarzinom, das in der postoperativen histopathologischen Begutachtung als Basalzellkarzinom diagnostiziert wurde.

Die häufigste präoperative Arbeitsdiagnose dieser Studie, welche zur primären Resektion eines Basalzellkarzinoms führte, war mit 55,4 % der Fälle der klinische Verdacht auf ein Basalzellkarzinom ohne vorliegende histologische Sicherung des Hautbefundes. Ebenso lag bei den kutanen Plattenepithelkarzinomen in 42,7 % der Fälle der klinische Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom ohne präoperative histologische Sicherung vor. Abgesehen von den bereits genannten präoperativen bioptischen Sicherungen, bei denen sich nach vollständiger Resektion eine andere Entität zeigte, war die seltenste präoperative Arbeitsdiagnose bei der Resektion eines Basalzellkarzinoms mit 1,6 % der klinische Verdacht auf eine benigne Hautveränderung. Auch bei der Resektion der Plattenepithelkarzinome war die seltenste

präoperative Arbeitsdiagnose mit 5,5 % der klinische Verdacht auf eine benigne Hautveränderung. Dies zeigt, dass sich maligne Hautveränderungen häufig bereits klinisch identifizieren lassen (9, 10, 53) und sich die klinische Einschätzung des Operateurs zumeist bestätigt hat.

Sowohl bei der Resektion von Basalzellkarzinomen als auch von Plattenepithelkarzinomen zeigte sich die geringste Anzahl an unvollständigen Tumorresektionen, wenn die Befunde im Vorwege histologisch gesichert worden waren. Bei den Basalzellkarzinomen war der Anteil der R1-Resektionen in diesen Fällen bei 29,4 % und bei den Plattenepithelkarzinomen bei 25,4 %. Ausgenommen von den bereits genannten präoperativ bioptischen Sicherungen, bei denen sich nach vollständiger Resektion eine andere Entität zeigte, ergab sich die höchste Anzahl an R1-Resektionen, wenn keine präoperative histologische Sicherung vorlag und der Operateur von einer benignen Hautveränderung ausging. Bei den Basalzellkarzinomresektionen war in dem Fall der Anteil der R1-Resektion 70 % und bei den Plattenepithelkarzinomresektionen 41 %. Man muss jedoch anmerken, dass dies nur sehr kleine Untergruppen darstellten.

Interessant erscheint weiterhin, dass selbst wenn keine präoperative histologische Sicherung vorlag, aber von einem malignen kutanen Tumor ausgegangen wurde (die Gruppen V.a. PEC, V.a. BCC und V.a. maligne Hautveränderung), der prozentuale Anteil an R1-Resektionen annähernd gleich groß war. Dies galt sowohl für das Basalzellkarzinom als auch für das kutane Plattenepithelkarzinom.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumorresektion und der präoperativen (Verdachts-) Diagnose konnte in dieser Studie nicht aufgezeigt werden. Auch bei anderen Untersuchungen hatte die klinische Verdachtsdiagnose keinen signifikanten Einfluss auf die Vollständigkeit der Tumorresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen (104).

Jedoch zeigte sich eine ausgeprägte Tendenz, dass bei präoperativ histologisch gesicherten Basalzellkarzinomen weniger R1-Resektionen erfolgten. Lag keine präoperative histologische Sicherung vor und der Operateur ging von einer benignen Hautveränderung aus kam es tendenziell zu mehr R1-Resektionen. Auch Hansen et al. zeigten 2009 in ihrer Studie, dass Basalzellkarzinome vermehrt unvollständig reseziert werden, wenn keine präoperative histologische Sicherung vorliegt (110).

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass es sinnvoll sein kann vor einer angestrebten vollständigen Resektion malignitätsverdächtige Hautbefunde probebioptisch zu sichern, obwohl dies nicht explizit in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird. Besonders in sensiblen Lokalisationen der Kopf-Halsregion, wie der Nase, dem Ohr, der Periaurikularregion oder den Lippen, welche wie oben beschrieben von einer erhöhten Anzahl an unvollständigen

Tumorresektion betroffen sind, kann dies helfen den Anteil an R1-Resektionen in diesen Lokalisationen und damit notwendige Nachresektionen zu reduzieren.

6.6 Ausbildungsstand des Operateurs

Der Ausbildungsstand des Operateurs hatte in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Vollständigkeit der Tumorresektion von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen. Auch bei früheren großen retrospektiven und prospektiven Untersuchungen von resezierten Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen konnte kein Unterschied hinsichtlich der Vollständigkeit der Tumorresektion abgängig von der Erfahrungheit des Operateurs festgestellt werden (1, 107, 117). Wie in den meisten Kliniken üblich, kann man jedoch davon ausgehen, dass kutane Tumore an schwierig zu behandelnden Lokalisationen oder besonders große Tumore mit komplexeren Merkmalen eher von erfahreneren Chirurgen exzidiert werden, worauf auch die Daten aus einer Untersuchung von Steinman et al. (2016) hindeuten (122). In unserer retrospektiven Untersuchung wurde der Operateur nicht explizit aufgrund der Tumorcharakteristika ausgewählt. Dennoch könnte hier ein ähnlicher Einfluss vorliegen. Insgesamt führten die erfahrensten Chirurgen bzw. Fachärzte die meisten Eingriffe durch. Jedoch könnten die Zahlen auch darauf hindeuten, dass Assistenzärzte gerade bei komplexen Eingriffen zunächst als Assistenz agieren und vom erfahrenen Chirurgen lernen.

Zudem könnte man annehmen, dass erfahrene Chirurgen möglicherweise Tumorgrenzen besser erkennen als weniger erfahrene Kollegen. Weiterhin zeigen unerfahrene Chirurgen wahrscheinlich eine größere Variation in ihrem operativen Ansatz. Während der eine zögerlicher ist und mit einem kleineren Sicherheitsabstand klinisch exzidiert, versucht der andere möglicherweise eine notwendige Nachresektion so weit wie möglich zu vermeiden. Frühere Untersuchungen legen nahe, dass die genaue Einschätzung der tatsächlichen Tumorgrenzen selbst für sehr erfahrene Chirurgen eine Herausforderung darstellen kann und zudem eine breite Varianz zu den empfohlenen klinischen Sicherheitsabständen in der Literatur beschrieben wird (84, 104, 106, 119, 123). Weiterhin konnte in einer Untersuchung von Fleischer et al. (2001) festgestellt werden, dass es Unterschiede hinsichtlich der Vollständigkeit der Tumorresektion abhängig von der Fachrichtung der Chirurgen gibt. Durch plastische Chirurgen und HNO-Ärzte erfolgte signifikant häufiger eine unvollständige Resektion als durch Allgemeinchirurgen und Dermatologen. Allerdings konnte in der Subanalyse die Signifikanz für plastische Chirurgen nicht bestätigt werden (1).

Auch wenn die Daten dieser Studie aus einer unizentrischen Untersuchung stammen, repräsentieren die Daten Hauttumorresektionen über einen Zeitraum von insgesamt acht

Jahren. Dabei kam es zu einer fortlaufenden Ausbildung der Assistenzärzte, als auch zu wechselnder personeller Zusammensetzung des ärztlichen Teams. Assistenzärzte wurden zu Fachärzten ausgebildet und erfahrene Fachärzte verließen die Klinik. Man kann daher insgesamt von einer repräsentativen Datenlage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Vollständigkeit der Tumorresektion und dem Ausbildungsstand des Operateurs sprechen.

6.7 Nachresektionen

Nach einer unvollständigen Tumorexzision (R1) ist die Nachresektion von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen im Gesicht, unabhängig vom histologischen Ergebnis der Nachresektion, die Therapie der Wahl (3, 9, 10, 84). In früheren Studien traten Rezidive in 26 % bis 41 % bei unvollständig exzidierten Basalzellkarzinomen auf und nach Nachresektion waren in etwa der Hälfte der Nachresektate keine Tumorresiduen mehr nachweisbar (124, 125, 126, 127). Auch in dieser Untersuchung waren in 53,6 % der Nachresektionen mikroskopisch keine Tumorzellen mehr nachweisbar. Grund hierfür kann die Tatsache sein, dass der Tumor durch die Primärresektion schon vollständig entfernt wurde. Andererseits lässt sich diskutieren, ob die Primärresektion durch eine reaktive Entzündungsreaktion sekundär zur Regression verbliebener Tumoranteile geführt haben kann (104, 105). Daher könnte die Tumorfreiheit nach Primärexzision tatsächlich etwas höher liegen als histopathologisch festgestellt wurde.

In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vollständigkeit der Tumornachresektion von kutanen Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen oder Carcinoma in situ und einem der untersuchten Einflussfaktor (Tumorlokalisierung, Geschlecht, Patientenalter, Verwendung einer Lupenbrille und Ausbildungsstand des Operateurs) gezeigt werden. Ebenso war das Risiko einer unvollständigen Tumorresektion bei der Nachresektion nicht höher als bei der Primärresektion. Andere Untersuchungen kamen dagegen zu dem Ergebnis, dass eine Nachresektion ein statistisch signifikanter Risikofaktor für eine erneut unvollständige Tumorresektion darstellt (107, 112, 126). Gegebenenfalls war in unserer Untersuchung die betrachtete Fallzahl zu klein, um eine Differenzierung zu zeigen.

Daher fordern einige Autoren, dass besonders an kritischen Lokalisationen, bei Hochrisikotumoren und bei Rezidiven die Nachexzision idealerweise als mikroskopisch kontrollierte Chirurgie erfolgen sollte, um sicherzustellen, dass der Tumor vollständig entfernt wurde und keine Tumorreste verbleiben (3, 9, 10, 125, 128). In früheren Studien war dieses Verfahren bezogen auf die Rezidivhäufigkeit überlegen, signifikant jedoch nur beim

Rezidivtumor eines Basalzellkarzinoms (25) und beim nodulären Basalzellkarzinom (129). Auch beim kutanen Plattenepithelkarzinom gibt es Untersuchungen, welche zeigen, dass sowohl die Lokalrezidivrate als auch die Metastasierungsrate bei der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie niedriger ist als bei der konventionellen Chirurgie (130, 131). Abgesehen vom höheren Risiko einer inkompletten Exzision, ggf. höheren Rezidiv- oder Metastasierungsraten, kann eine konventionelle Chirurgie mit risikoadaptierten Sicherheitsabständen zu unnötig ausgedehnten Resektionen mit entsprechenden funktionellen und ästhetischen Einbußen führen. So kann in der Kopf-Halsregion die Anwendung der gewebesparenden mikroskopisch kontrollierten Chirurgie sinnvoll sein (26, 84). Jedoch sind die Daten dazu sehr uneinheitlich und es fehlen aktuell gute randomisierte, multizentrische Studien mit ähnlichen Kohorten und gleichen Techniken der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie. Eine generelle Empfehlung alle kutanen Malignome mit lückenloser mikroskopisch kontrollierter Chirurgie zu behandeln erscheint daher als nicht gerechtfertigt, da dies auch mit deutlich höheren personellen und finanziellen Ressourcen verbunden und häufig nur in spezialisierten Zentren verfügbar ist (26).

In der Abteilung für Pathologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz werden die Präparate aktuell konventionell histopathologisch mittels Serienschnitttechnik („Brotlaibschnitte“) aufgearbeitet. Da die Untersuchung mit repräsentativen Serienschnitten technikbedingt lückenhaft („diagnostische Lücken“) ist, wodurch falsch-negative R0-Situationen simuliert werden können (25), könnte die tatsächliche Anzahl an R1-Situationen in dieser Studie höher sein. Ein Vergleich der Serienschnitttechnik mit der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie könnte in zukünftigen Studien untersucht werden.

6.8 Ein Beitrag zur Qualitätssicherung

Die Verpflichtung zur Sicherung der Qualität im medizinischen Bereich liegt in der Verantwortung jedes Arztes und jeder medizinischen Einrichtung und ergibt sich bereits aus der Berufsordnung. Alle Leistungserbringer im System der gesetzlichen Krankenversicherung sind verpflichtet die Qualität ihrer Leistungen abzubilden, zu sichern und weiter zu verbessern. Die Qualitätssicherung in der Medizin wird in Deutschland durch das Fünfte Sozialgesetzbuch geregelt. Darin wird unter anderem festgelegt, dass eine Kontrolle der Behandlungen und der Behandlungsergebnisse im Rahmen des Qualitätsmanagements erfolgen sollte. Diese retrospektive Untersuchung trägt mit ihren Ergebnissen dazu bei Behandlungsergebnisse bei der Versorgung von Hauttumoren im Kopf-Halsbereich zu bewerten und eine Verbesserung für die zukünftige Behandlung von Patienten mit kutanen Malignomen zu erreichen. Ein Instrument zur Messung der

Versorgungsqualität sind Qualitätsindikatoren. Diese Indikatoren sind Messgrößen, die dazu dienen die Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse und Ergebnisse zu beurteilen. Ihr Ziel ist es die Versorgung kontinuierlich zu verbessern, indem die Ergebnisse einer Behandlung dargestellt und kritisch betrachtet werden und daraufhin gegebenenfalls verbessert werden können. Die Qualitätsindikatoren werden gemäß starken Empfehlungen in den Leitlinien entwickelt (49). Qualitätsindikatoren wurden für zahlreiche Tumorarten bereits erstellt, wie u.a. für das maligne Melanom, und umfassen Anforderungen zur Diagnostik, Behandlung, adjuvanten Therapie und Nachsorge (132). Im aktuellen Leitlinienprogramm Onkologie „Onkologische Qualitätsindikatoren, Leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren im Leitlinienprogramm Onkologie (OL)“ (2022) gibt es für das kutane Plattenepithelkarzinom bislang nur Anforderungen für die Inhalte des Pathologieberichtes, jedoch keine Angaben zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Für das Basalzellkarzinom wurden bislang keine Qualitätsindikatoren definiert (132). Kontrollen der eigenen Behandlungen und Behandlungsergebnisse, zu denen diese Studie beiträgt, sind unabdingbar, um die Qualität in der Patientenbehandlung zu sichern und zu steigern und um zukünftig Qualitätsindikatoren auch für die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge für das kutane Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom definieren zu können.

7 Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom und das kutane Plattenepithelkarzinom sind die beiden häufigsten Formen von Hautkrebs bei hellhäutigen Menschen und die Zahl der Fälle und damit der Behandlungsbedarf nimmt stetig weiter zu. Der Kopf-Halsbereich stellt dabei aufgrund der Sonnenexposition eine typische Prädilektionsstelle für kutane Tumore dar. Auch wenn neue Therapieansätze mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim kutanen Plattenepithelkarzinom oder Hedgehog-Inhibitoren beim Basalzellkarzinom als sehr wirkungsvoll erscheinen und teils als neoadjuvante Therapien zur Tumorverkleinerung eingesetzt werden, bleibt die vollständige Tumorresektion kutaner Malignome weiterhin der Goldstandard eines kurativen Therapieansatzes. Daher ist die Kenntnis der Einflussfaktoren auf eine vollständige Tumorresektion von großer Bedeutung, besonders in der ästhetisch und funktionell sensiblen Kopf-Halsregion. Um die Qualität der Patientenbehandlung zu verbessern, war das Ziel dieser Arbeit die Untersuchung von möglichen Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der Tumorresektion (R0-/R1-Resektion) von Basalzellkarzinomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich.

Die Studie umfasste insgesamt 1108 Primärresektionen und 405 Nachresektionen von Basalzellkarzinomen, kutanen Plattenepithelkarzinomen und Carcinoma in situ im Kopf-Halsbereich, die retrospektiv untersucht wurden. Die Lokalisation der Hauttumore im Kopf-Halsbereich bestätigte sich als bekannter Risikofaktor für eine unvollständige Tumorresektion. Anhand der Daten konnte gezeigt werden, dass bei der primären Tumorresektion Basalzellkarzinome im Bereich der Nase und am Ohr signifikant häufiger unvollständig reseziert werden und Basalzellkarzinome im Bereich der Wange signifikant häufiger R0 reseziert werden. Bei der Resektion kutaner Plattenepithelkarzinome konnte dieselbe Tendenz festgestellt werden, jedoch war der Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Verwendung einer Lupenbrille bei der Resektion von Basalzellkarzinomen im Kopf-Halsbereich zu signifikant weniger unvollständigen Tumorresektionen führt als bei Operation ohne Lupenbrille. Das Patientengeschlecht, das Patientenalter, die präoperative (Verdachts-) Diagnose und der Ausbildungsstand des Operateurs hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Vollständigkeit der Tumorresektion. Ebenso hatten die untersuchten Einflussfaktoren keinen Einfluss auf die Vollständigkeit einer Tumornachresektion. Auch war das Risiko einer unvollständigen Tumornachresektion nicht höher als bei der Primärresektion.

Insgesamt konnte diese Studie auf die vergleichsweise hohe Anzahl an unvollständigen Tumorresektionen aufmerksam machen und Faktoren aufzeigen, die damit in Verbindung stehen. Zukünftige Hauttumorresektionen könnten von der Berücksichtigung dieser Faktoren profitieren, um die Rate an R1-Resektionen zu reduzieren und den Patienten damit

zusätzliche Operationen ersparen. Eine Fortsetzung der Datenauswertung kann mögliche Qualitätsverbesserungen aufzeigen, da die Kenntnis von Qualitätsmängeln oft zu (unbewusster) Verbesserung führt. Zudem würde die Einführung der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie weiteres Verbesserungspotential in der Behandlung kutaner Malignome im Kopf-Halsbereich bieten, um in dieser ästhetisch und funktionell sensiblen Region noch gewebesparender zu reseziieren.

8 Literaturverzeichnis

1. Fleischer AB, Jr., Feldman SR, Barlow JO, Zheng B, Hahn HB, Chuang TY, et al. The specialty of the treating physician affects the likelihood of tumor-free resection margins for basal cell carcinoma: results from a multi-institutional retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(2):224-30.
2. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology.* 2012;166(5):1069-80.
3. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *European Journal of Cancer.* 2019;118:10-34.
4. Krebsregisterdaten Z. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe Robert Koch-Institut, Berlin. 2019.
5. Verkouteren J, Ramdas K, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *British Journal of Dermatology.* 2017;177(2):359-72.
6. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(8):788-97.
7. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):976-81.
8. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Basal cell carcinoma: what's new under the sun. *Photochem Photobiol.* 2010;86(3):481-91.
9. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma—part 1: epidemiology, genetics and diagnosis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2019;17(1):94-103.
10. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma—part 2: treatment, prevention and follow-up. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2019;17(2):214-30.
11. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):957-66.e2.
12. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2262-9.
13. Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schmitt J. [Update on occupational skin cancer-basal cell carcinoma and solar UV exposure]. *Hautarzt.* 2021;72(6):484-92.
14. Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, Lindelöf B, Edgren G, Smedby KE. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):95-103.
15. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(10):2365-75.
16. Bonilla X, Parmentier L, King B, Bezrukov F, Kaya G, Zoete V, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2016;48(4):398-406.
17. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *International journal of molecular sciences.* 2017;18(11):2485.
18. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell.* 1996;85(6):841-51.

19. Messina J, Epstein E, Kossard S, McKenzie C, Patel R, Patterson J, et al. WHO Classification of Skin tumors. WHO Classification of Skin Tumors [Internet] Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2018:26-34.
20. Kadouch DJ, van Haersma de With A, Limpens J, van der Wal AC, Wolkerstorfer A, Bekkenk MW, et al. Is a punch biopsy reliable in subtyping basal cell carcinoma? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):401-3.
21. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Abdul Hamid MA, et al. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):996-8.
22. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):574-97.
23. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):Cd003412.
24. Löser CR, Rempel R, Möhrle M, Häfner HM, Kunte C, Hassel J, et al. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(9):942-51.
25. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):3011-20.
26. Wain RA, Tehrani H. Reconstructive outcomes of Mohs surgery compared with conventional excision: A 13-month prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(7):946-52.
27. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(4):1222-31.
28. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):722-33.
29. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, et al. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):614-9.
30. Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):527-33.
31. Epstein EH, Lear J, Saldanha G, Tang JY, Harwood C. Hedgehog pathway inhibition by topical patidegib to reduce BCC burden in patients with basal cell nevus (Gorlin) syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e21626-e.
32. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Haedersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2225-38.
33. Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, Morton CA, Ibbotson SH, McKenna KE, et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1277-96.
34. Fantini F, Greco A, Del Giovane C, Cesinaro AM, Venturini M, Zane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(8):896-901.
35. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007;143(9):1131-6.
36. Gharzai LA, Mierzwa ML. Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell and Basal Cell Carcinoma. *Facial Plast Surg*. 2020;36(2):180-5.

37. Cipriani C, Desantis M, Dahlhoff G, Brown SD, 3rd, Wendler T, Olmeda M, et al. Personalized irradiation therapy for NMSC by rhenium-188 skin cancer therapy: a long-term retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):969-75.
38. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguín N, Dréno B, Garbe C, Gutzmer R, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1944-56.
39. Migden M, Farberg AS, Dummer R, Squitieri N, Hanke CW. A Review of Hedgehog Inhibitors Sonidegib and Vismodegib for Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2021;20(2):156-65.
40. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1369-78.
41. Choi FD, Kraus CN, Elsensohn AN, Carley SK, Lehmer LM, Nguyen RT, et al. Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):440-59.
42. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):848-57.
43. Heppt MV, Leiter U. [Das kutane Plattenepithelkarzinom: Aktueller Stand, Perspektiven und offene Fragen]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(4):421-5.
44. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczeck B, Martus P, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol.* 2017;137(9):1860-7.
45. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713-20.
46. Cheng J, Yan S. Prognostic variables in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Cutan Pathol.* 2016;43(11):994-1004.
47. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:89-103.
48. Leiter U, Gutzmer R, Alter M, Ulrich C, Meiwes A, Heppt MV, et al. [Cutaneous squamous cell carcinoma]. *Hautarzt.* 2020;71(8):597-606.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/022OL,. 2022.
50. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology.* 2011;164(2):291-307.
51. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):751-2.
52. Hübner IM, Breitbart E, Wenzel G, Follmann M. [S3 guideline on skin cancer prevention: evaluation and updating procedure]. *Dermatologie (Heidelb).* 2023;74(4):262-9.
53. Leiter U, Gutzmer R, Meiwes A, Alter M, Ulrich C, Heppt M, et al. Plattenepithelkarzinom der Haut. *hautnah dermatologie.* 2021;37(5):34-41.
54. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90(6):683-7.
55. Ulrich C, Schmook T, Nindl I, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:40-2.
56. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):1-17; quiz 8-20.
57. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1681-91.

58. Leiter U, Loquai C, Reinhardt L, Rafei-Shamsabadi D, Gutzmer R, Kaehler K, et al. Immune checkpoint inhibition therapy for advanced skin cancer in patients with concomitant hematological malignancy: a retrospective multicenter DeCOG study of 84 patients. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
59. Gräger N, Leffler M, Gottlieb J, Fuge J, Warnecke G, Gutzmer R, et al. Risk Factors for Developing Nonmelanoma Skin Cancer after Lung Transplantation. *J Skin Cancer*. 2019;2019:7089482.
60. Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant*. 2013;13(1):119-29.
61. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):419-28.
62. Alter M, Satzger I, Schrem H, Kaltenborn A, Kapp A, Gutzmer R. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2014;12(6):480-8.
63. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44-56.
64. Strunk T, Szeimies RM. Aktinische Keratosen. *Der Hautarzt*. 2014;65(3):241-54.
65. Elmetts CA, Athar M. Milestones in Photocarcinogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133:E13-E7.
66. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012;122(2):464-72.
67. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):991-7.
68. Lee DY, Kim BR, Yang S, Kim M, Yoon TY, Youn SW. Histopathological predictor of the progression from actinic keratosis to squamous cell carcinoma: quantitative computer-aided image analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):116-22.
69. Schmitz L, Gambichler T, Kost C, Gupta G, Stücker M, Stockfleth E, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):916-21.
70. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33(9):1099-101.
71. Smit P, Plomp E, Neumann HA, Thio HB. The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(6):667-71.
72. Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Séguin N, Del Marmol V, et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):431-42.
73. Ali H, Shipman AR, Orpin SD. John Templeton Bowen, MD, 1857-1940: the centenary of his most famous publication. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(7):825-8.
74. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol*. 1986;122(10):1124-6.
75. Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW. An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol*. 1961;84:623-9.
76. Leiter U, Heppt MV, Steeb T, Amaral T, Bauer A, Becker JC, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC)—short version, part 2: epidemiology, surgical and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2020;18(4):400-13.

77. Martinez JC, Cook JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg.* 2007;33(4):410-20.
78. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet Oncology.* 2008;9(8):713-20.
79. Silberstein E, Sofrin E, Bogdanov-Berezovsky A, Nash M, Segal N. Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery.* 2015;41(10):1126-9.
80. Petter G, Haustein UF. [Rare and newly described histological variants of cutaneous squamous epithelial carcinoma. Classification by histopathology, cytomorphology and malignant potential]. *Hautarzt.* 2001;52(4):288-97.
81. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmullts CD. Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Dermatol.* 2018;154(2):175-81.
82. Gurney B, Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(4):294-300.
83. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(2 Pt 1):241-8.
84. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *European Journal of Cancer.* 2020;128:83-102.
85. Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: Case series and review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology.* 2007;33(3):364-9.
86. Wong WK, Morton RP. Elective management of cervical and parotid lymph nodes in stage N0 cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a decision analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(11):3011-9.
87. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(24):6582-92.
88. Leiter U, Gutzmer R, Alter M, Ulrich C, Lonsdorf AS, Sachse MM, et al. [Cutaneous squamous cell carcinoma]. *Hautarzt.* 2016;67(11):857-66.
89. Nissen CV, Heerfordt IM, Wiegell SR, Mikkelsen CS, Wulf HC. Pretreatment with 5-Fluorouracil Cream Enhances the Efficacy of Daylight-mediated Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(5):617-21.
90. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecky A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.
91. Migden MR, Rischin D, Schmullts CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341-51.
92. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(7):956-65.
93. Wiegell SR, Petersen B, Wulf HC. Pulse photodynamic therapy reduces inflammation without compromising efficacy in the treatment of multiple mild actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2016;174(5):979-84.
94. Rischin D, Khushalani NI, Schmullts CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer.* 2021;9(8).

95. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):106.
96. Behshad R, Garcia-Zuazaga J, Bordeaux JS. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1169-77.
97. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3419-26.
98. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ, et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1557-68.
99. Eigentler TK, Leiter U, Häfner HM, Garbe C, Röcken M, Breuninger H. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(11):2309-15.
100. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/052OL. 2021.
101. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1618-26.
102. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):329-39.
103. Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):985-9.
104. Bogdanov-Berezovsky A, Cohen AD, Glesinger R, Cagnano E, Rosenberg L. Risk factors for incomplete excision of squamous cell carcinomas. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(5-6):341-4.
105. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, Macpherson D, Grant J, Pratt CA, et al. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004;42(4):311-4.
106. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112(1):57-63.
107. Tan PY, Ek E, Su S, Giorlando F, Dieu T. Incomplete excision of squamous cell carcinoma of the skin: a prospective observational study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):910-6.
108. Krebsregisterdaten Z. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch Institut. 2017.
109. Bovill ES, Banwell PE. Re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: histological findings influence prognosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(10):1390-5.
110. Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Soyer HP. Factors contributing to incomplete excision of nonmelanoma skin cancer by Australian general practitioners. *Arch Dermatol*. 2009;145(11):1253-60.
111. Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):630-6.
112. Stewart TJ, Saunders A. Risk factors for positive margins after wide local excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(7):706-8.
113. Newman JC, Leffell DJ. Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33(8):957-64; discussion 65.

114. Genders RE, Kuizinga MC, Teune TM, van der Kruijk M, van Rengen A. Does biopsy accurately assess basal cell carcinoma (BCC) subtype? *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):758-60.
115. Mina MA, Picariello A, Fewkes JL. Superficial basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg.* 2013;39(7):1003-8.
116. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol.* 2002;138(8):1043-51.
117. Kumar P, Orton CI, McWilliam LJ, Watson S. Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *Br J Plast Surg.* 2000;53(7):563-6.
118. Mulvaney PM, Higgins HW, 2nd, Dufresne RG, Jr., Cruz AP, Lee KC. Basal cell carcinomas of the ear are more aggressive than on other head and neck locations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):924-6.
119. Bisson MA, Dunkin CS, Suvarna SK, Griffiths RW. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *Br J Plast Surg.* 2002;55(4):293-7.
120. Erba P, Wettstein R, Rieger UM, Beltraminelli H, Pierer G, Kalbermatten DF. Reducing the learning curve for the treatment of morphoeic (sclerosing) basal cell carcinoma of the face. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2008;42(3):122-6.
121. Wettstein R, Kalbermatten DF, Rieger U, Farhadi J, Harr T, Pierer G. High magnification assessment improves complete resection of facial tumors. *Ann Plast Surg.* 2006;57(5):517-20.
122. Steinman HK, Clever H, Dixon A. The characteristics of Mohs surgery performed by dermatologists who learned the procedure during residency training or through postgraduate courses and observational preceptorships. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016;29(2):119-23.
123. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(4):37-46.
124. Borghi A, Corazza M, Ricci M, Perazzoli G, Virgili A. Basal cell carcinoma incompletely excised: a case-control study on recurrence. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(2):145-53.
125. Bozan A, Gode S, Kaya I, Yaman B, Uslu M, Akyildiz S, et al. Long-term Follow-up of Positive Surgical Margins in Basal Cell Carcinoma of the Face. *Dermatol Surg.* 2015;41(7):761-7.
126. Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinomata: Risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(5):652-6.
127. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):312-29.
128. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol.* 2000;136(11):1318-24.
129. Kofler L, Breuninger H, Schreiber RH, Eichner M, Häfner HM, Schnabl SM. Three-dimensional histology vs. serial section histology in the treatment of primary basal cell carcinoma: a randomized, prospective, blinded study of 569 tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(6):1323-30.
130. van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, Voorham Q, Mooyaart AL, de Vijlder HC, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):338-43.
131. Xiong DD, Beal BT, Varra V, Rodriguez M, Cundall H, Woody NM, et al. Outcomes in intermediate-risk squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1195-204.
132. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Onkologische Qualitätsindikatoren

Leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren im Leitlinienprogramm Onkologie (OL), Version 6. 2022.