

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Matthias Glanemann

Das Pilonidalsinus-Karzinom – Ein Überblick

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2023

Vorgelegt von:
Mhd Firas Safadi
geboren am 27.01.1979 in Damaskus, Syrien

Tag der Promotion: 24.11.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Dietrich Doll

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Abstract	2
2	Einleitung	3
2.1	Einführung.....	3
2.2	Epidemiologie	3
2.3	Pathogenese	3
2.3.1	Historische Perspektive.....	3
2.3.2	Entstehung und Progression von PSDCA	4
2.3.3	Risikofaktoren	7
2.4	Histologische Klassifikation	8
2.4.1	Plattenepithelkarzinom	8
2.4.2	Verruköses Karzinom	10
2.4.3	Basalzellkarzinom.....	11
2.4.4	Mischtyp.....	11
2.5	Klinische Erscheinungsformen des PSDCA	11
2.5.1	Symptome und Zeichen	11
2.5.2	Infektiöse Aspekte	14
2.6	Diagnostik	14
2.6.1	Histologische Untersuchung	15
2.6.2	Laborwerte.....	16
2.6.3	Bildgebung	16
2.6.4	Beurteilung des Enddarms	19
2.7	Therapie.....	19
2.7.1	Neoadjuvante Therapie	19
2.7.2	Präoperative Konditionierung	20
2.7.3	Chirurgische Therapie.....	20
2.7.4	Adjuvante Therapie	23
2.7.5	Kryotherapie	24
2.7.6	Komplikationen der Therapie	25
2.7.7	Palliative Behandlung	25
2.8	Rezidiv	26
2.8.1	Lokalrezidiv.....	27
2.8.2	Regionalrezidiv.....	27

2.9	Nachsorge.....	27
2.10	Hypothesenbildung und Zielsetzung.....	29
3	Material und Methoden.....	30
3.1	Literaturrecherche.....	30
3.2	Datenerhebung.....	30
3.3	Statistische Aufbereitung.....	31
3.4	Befragung.....	31
3.5	Ethik.....	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1	Anzahl der Fälle.....	33
4.1.1	Publikationen über PSDCA.....	33
4.1.2	Publikationen über PSD.....	35
4.1.3	Auftragung der PSD-Fälle gegen PSDCA-Fälle.....	36
4.1.4	Anzahl der in den Artikeln berichteten Fälle.....	36
4.1.5	Die Befragung der Chirurgen und Pathologen.....	38
4.2	Artikelanalyse.....	39
4.3	Demographien.....	41
4.3.1	Herkunftsländer von PSDCA-Patienten.....	41
4.3.2	Geschlechterverteilung.....	43
4.3.3	Altersverteilung.....	44
4.4	Anamnese.....	45
4.5	Symptome und Untersuchung.....	46
4.6	Diagnose.....	47
4.7	Staging.....	49
4.8	Histologie.....	50
4.9	Stadium.....	51
4.10	Behandlung.....	53
4.11	Follow-up.....	54
4.11.1	Überlebensanalyse.....	55
4.11.2	Rezidivanalyse.....	58
4.11.3	Sterblichkeit.....	59
4.11.4	Einfluss der adjuvanten Therapie.....	59
4.11.5	Geschlechterdifferenzen.....	64

5	Diskussion	65
5.1	Literatur über PSDCA	65
5.2	Inzidenz	66
5.2.1	Berichtete PSDCA-Inzidenz in den Publikationen.....	67
5.2.2	Begründung der falsch geringen Inzidenz.....	68
5.2.3	Wie hoch ist die tatsächliche PSDCA-Inzidenz?	70
5.2.4	Vergleich mit anderen Pathologien.....	71
5.3	Demographien	72
5.3.1	Geographie	72
5.3.2	Geschlecht	72
5.3.3	Alter und Latenzzeit	74
5.4	Diagnose.....	75
5.4.1	Zufalldiagnose	75
5.4.2	Präoperative Biopsie.....	75
5.4.3	Histologie	76
5.5	Einblick in den Verlauf.....	76
5.5.1	Lokale Invasion	76
5.5.2	Regionale Ausbreitung	77
5.5.3	Fernmetastasierung	77
5.6	Planung der Therapie.....	78
5.7	Überlebensanalyse	78
5.7.1	Prognostische Faktoren.....	78
5.7.2	PSDCA und SCC im Vergleich	79
5.7.3	PSDCA und Marjolin-Ulkus im Vergleich	80
5.7.4	Warum ist das PSDCA maligner als kutanes SCC?.....	81
5.7.5	Diskussion des TNM-Stagings.....	84
5.7.6	Adjuvante Therapie	86
5.7.7	Compliance.....	86
6	Zusammenfassung	88
7	Literaturverzeichnis	89
8	Anhänge.....	98
8.1	Die weltweit publizierten PSDCA-Fälle 1900-2022.....	98
8.2	Abbildungsverzeichnis	102
8.3	Tabellenverzeichnis	105

8.4	Abkürzungsverzeichnis.....	107
8.5	Befragungsbrief	108
8.6	Anfrageformular	109
8.7	Publikationen.....	111
8.7.1	Eight patients with pilonidal carcinoma in one decade	111
8.7.2	Demographic overview of pilonidal sinus carcinoma	118
8.8	Danksagung	127
8.9	Erklärung selbständige Anfertigung	127
8.10	Lebenslauf	128

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Titel: Das Pilonidalsinus-Karzinom – Ein Überblick

Hintergrund: Die Pilonidalsinus-Erkrankung (PSD) ist eine häufige Erkrankung bei jungen Männern und Frauen in Nordeuropa, Nordamerika sowie im Mittelmeerraum. Chronische, nichtbehandelte Fälle können sich über Jahre in ein PSD-Karzinom (PSDCA) umwandeln. Bei der seit Dekaden ansteigenden PSD-Häufigkeit wäre es zu erwarten, dass mehr Fälle von Pilonidalsinuskarzinom beobachtet werden könnten. Das Ziel dieser Studie ist, die Frage zu klären, wie häufig PSDCA auftritt und ob die Häufigkeit in den letzten Dekaden auch zunahm.

Methoden: Die Studie umfasste eine Literaturanalyse sowie eine bundesweite Befragung. Wir recherchierten die Online-Literatur in allen verfügbaren Datenbanken, um alle veröffentlichten Artikel zum Thema PSDCA zu finden. Nichtenglische und nichtdeutsche Artikel wurden übersetzt; duplizierte Fälle wurden ausgeschlossen. Die Details der Patienten wurden dokumentiert und analysiert. Zum Vergleich wurde die Anzahl der publizierten Artikel über PSD aus dem Pilonidal Sinus Disease Datenbank von Stauffer et al. extrahiert. Zur Klärung, ob PSDCA-Fälle zwar auftreten, aber nicht publiziert würden, wurde eine bundesweite Befragung der Chirurgen sowie der Pathologen über Post sowie E-Mail initiiert.

Ergebnisse: In der Literatur wurden 103 Publikationen zwischen 1900 und 2022 mit insgesamt 140 PSDCA-Patienten gefunden. Knapp drei Viertel (74,8%, n=77) aller Artikel wurden auf Englisch verfasst. Die meist berichteten Fälle stammen aus dem USA (24,6%, n=35). Nach bundesweiter Befragung von 834 Krankenhäusern mit chirurgischer Abteilung (Rückläuferquote 13%) sowie 1050 Pathologen (Rückläuferquote 10,5%) sind 2 nichtpublizierte PSDCA-Fälle eingegangen. Aus Deutschland wurden insgesamt 6 Patient gefunden (einer davon ist Griechischer, zwei davon sind die nicht publizierten Fälle). Mit 88,6% (n=124) war die Mehrheit der weltweit berichteten Patienten männlich. Der durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose des Karzinoms betrug 54 Jahre (19-86 Jahre) mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20,1 Jahren nach PSD-Erstdiagnose. Plattenepithelkarzinom war die häufigste histologische Art bei 86,4% (n=121). Das postoperative Follow-up nach PSDCA-Resektion variierte von einem Monat bis 18 Jahren (Durchschnitt 3,4 Jahre). Die Analyse zeigte eine Überlebensrate von 62,2% für 3 Jahre, 60,3% für 5 Jahre, und 53,6% für 10 Jahre. Die Rezidivrate betrug 75,6% für Lokalrezidiv, 33,3% für Lymphknotenrezidiv und 28,9% für Fernrezidiv. Die adjuvante Radiochemotherapie scheint keinen positiven Einfluss auf die Rezidiv- oder Überlebensrate zu haben. Als schlechte prognostische Faktoren konnte das Folgende identifiziert werden: lokal fortgeschrittene Tumore, Lymphknoten- oder Fernmetastasen, moderat- und schlechtdifferenziertes Grading und Rezidiv. Die Anzahl der PSDCA-Patienten zeigte einen parallelen Anstieg zu den PSD-Patienten weltweit.

Schlussfolgerung: Pilonidalsinus-Karzinom ist unterberichtet und unterdiagnostiziert und die Inzidenz sollte mindestens 1,5-fach höher sein als berichtet. Die Prognose der Erkrankung ist ähnlich zu den Karzinomen auf dem Boden einer chronischen Entzündung und schlechter als die des kutanen Plattenepithelkarzinoms.

1.2 Abstract

Title: Pilonidal sinus carcinoma – an overview

Background: Pilonidal sinus disease (PSD) is a common pathology of young men and women in Northern Europe, North America and the Mediterranean. Chronic, untreated cases can show malignant transformation into PSD carcinoma (PSDCA) over years. With the incidence of PSD increasing over the last decades, it would be expected that more cases of pilonidal sinus carcinoma could be observed. The aim of this study is to answer the question of how frequently PSDCA occurs and whether the frequency has also increased in the recent decades.

Method: The study included a literature analysis and a nationwide survey in Germany. We searched the online literature in all available databases to find all published articles related to PSDCA. Non-English and non-German articles were translated. Duplicate cases were excluded. The details of the patients were documented and analyzed. For comparison, the number of published articles on PSD was extracted from the Pilonidal Sinus Disease Database by Stauffer et al. To clarify whether some PSDCA-cases are not published, a nationwide survey of surgeons and pathologists in Germany by post and e-mail was initiated.

Results: In the world literature, 103 publications between 1900 and 2022 with a total of 140 PSDCA patients were found. Almost three quarters (74.8%, n=77) of all articles were written in English. Most reported cases were from the USA (24.6%, n=35). After a nationwide survey of the 834 hospitals with a surgical department (response rate 13%) and 1050 pathologists (response rate 10.5%), 2 additional unpublished PSDCA cases were found. Six patients in total were reported from Germany (one of them is Greek, two of them are the unpublished cases). The majority of the worldwide reported patients (88.6%, n=124/140), were males. The mean age at diagnosis of cancer was 54 years (range 19-86 years) with a mean latency period of 20.1 years. Squamous cell carcinoma was the most common histological type at 86.4% (n=121). Postoperative follow-up after PSDCA-resection varied from one month to 18 years (mean 3.4 years). The analysis showed a survival rate of 62.2% at 3 years, 60.3% at 5 years, and 53.6% at 10 years. Concerning the site of recurrence, the rate equaled 75.6% for local recurrence, 33.3% for lymph node recurrence and 28.9% for distant recurrence. Adjuvant radiochemotherapy did not appear to positively affect recurrence or survival rates. The following was associated with a poor prognosis: locally advanced tumor, lymph node or distant metastasis, moderately and poorly differentiated grading, and recurrence. The world-wide number of PSDCA patients showed a parallel increase to world-wide published PSD cases.

Conclusion: Pilonidal sinus carcinoma is underreported and underdiagnosed, and the incidence should be at least 1.5-fold higher than reported. The prognosis of the disease is similar to that of carcinomas that emerge on the background of chronic inflammation and worse than that of cutaneous squamous cell carcinoma.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Pilonidalsinus (PSD) ist eine häufige Erkrankung mit einer geschätzten Häufigkeit in Deutschland von circa 48/100.000 [30]. Eine vernachlässigte Erkrankung mit einem chronischen Verlauf könnte mit möglichen Komplikationen behaftet sein. Eine davon ist die Entwicklung vom Pilonidalsinus-Karzinom (PSDCA) mit einer berichteten Häufigkeit von 1 PSDCA-Fall per 1000 PSD-Fälle [62].

Der erste PSDCA-Fall wurde im Jahr 1900 von Dr. Heinrich Wolff berichtet, der bei einer Patientin ein Plattenepithelkarzinom nach dem zweiten Rezidiv eines PSDs feststellte [155]. Seitdem erschienen sporadische Publikationen in verschiedenen Sprachen und aus vielen Ländern der Welt. In diesen Publikationen wurde der Verlauf der Erkrankung beschrieben und die diagnostischen und therapeutischen Ansätze probatorisch dargestellt.

In dieser Einführung präsentieren wir einen zusammenfassenden Überblick über diese Erkrankung und was bisher über ihre Ätiologie und Entwicklung bekannt ist. Außerdem erläutern wir das diagnostische und therapeutische Vorgehen aus der vorhandenen Literatur. Am Ende dieser Einführung beschreiben wir die Wissenslücken und stellen wir die Ziele dieser Studie fest.

2.2 Epidemiologie

Die geographische Verteilung von PSDCA folgt der des PSDs: Pilonidalsinus ist häufiger in den entwickelten Ländern wie Nordamerika, Europa und Mittelmeerraum, woraus die meisten PSDCA-Fälle auch berichtet sind [48]. Auf der anderen Seite ist die Erkrankung bei Indianern und Orientalen seltener. Bei Asiaten und Schwarzen wurden vereinzelt Pilonidalläsionen und bisher kein PSDCA berichtet [68].

PSDCA wurde bei Erwachsenen aller Altersgruppen beschrieben und das Durchschnittsalter für die Erkrankung liegt bei 53 Jahren [92]. Die Frauen machen in den verschiedenen Studien zwischen 7% und 30% aller PSD-Patienten aus [91]; bei PSDCA zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Die Inzidenz von PSDCA reicht in der Literatur von 0,02% bis 0,1% [53].

2.3 Pathogenese

2.3.1 Historische Perspektive

Im Jahr 1828 beschrieb der französische Chirurg Jean Nicholas Marjolin die Entstehung villöser Veränderungen in einer Brandnarbe. Obwohl er damals dies nicht ausdrücklich als Plattenepithelkarzinom bezeichnete, trägt die Erkrankung immer noch seinen Namen. Das

Marjolin-Ulkus, manchmal als „warziges Geschwür von Marjolin“ genannt, bezeichnet eine bösartige Entartung, die in bereits bestehendem Narbengewebe oder in chronisch entzündlichen Hautläsionen entsteht [122].

Gillis berichtete 1951 über die Entwicklung von Krebs in einer alten Narbe 24 Jahre nach der Heilung einer Schusswunde im Gesicht und im Unterkiefer. Es gab keine chronische Knocheninfektion und keine Symptome während des Latenzintervalls. Das Karzinom entstand vermutlich in instabilem Narbengewebe [63].

Ein Mechanismus für die Karzinogenese in chronischen Wunden und Narben wurde schon 1954 vorgeschlagen. Es wurde betont, dass das Karzinom nicht in geschmeidigen „ruhenden“ Narben auftritt, sondern in diesen, wo die Zellteilung über Jahre hinweg und unter ungewöhnlichen Bedingungen wie mangelnde Durchblutung, mechanische Reibung und chronische Entzündung kontinuierlich stimuliert wird. Schon 1954 vermutete Gillis, dass solche Faktoren zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten mit lokalen Zellenveränderungen führen können, die schließlich eine abnorme Mitose zur Folge haben [63].

Obwohl die erste Dokumentation von PSDCA auf 1900 zurückgeht, waren Weinstein et al. im 1957 die ersten Autoren, die die Ähnlichkeiten zwischen PSDCA und Marjolin-Ulkus detailliert beschrieben. Sie betonten den Zusammenhang zwischen der chronischen Entzündung und der Entwicklung des Pilonidalkarzinoms und betonten, dass chronische Reizung und Entzündung ein günstiger Boden für die Entstehung von Karzinomzellen sind [151].

Seit Marjolin-Zeiten wurde über eine große Reihe von Erkrankungen und Verletzungen berichtet, die nach langständiger Entzündung oder Vernarbung durch mechanische oder infektiöse Auslöser entstehen können. In der Tabelle 1 sind verschiedene Erkrankungen mit Potenzial zur malignen Entartung in multiplen Organsystemen aufgelistet. Hier ist zu bemerken, dass nicht nur Plattenepithelkarzinome, sondern auch andere Krebsformen wie Adenokarzinome und Lymphome durch diese Mechanismen erzeugt werden können.

2.3.2 Entstehung und Progression von PSDCA

Die Tabelle 2 präsentiert eine Zusammenfassung der Ereignissequenz bei der Entstehung und Progression von PSDCA. Die Pathophysiologie der malignen Transformation bei entzündlichen Erkrankungen wurde intensiv untersucht. Der Hauptauslöser ist hier die chronische Entzündung, die auch oft von einem bakteriellen Infekt begleitet ist. Jedoch gibt es kein einzelnes, gut etabliertes chemisches oder physikalisches Karzinogen, das allein für die Entwicklung von PSDCA verantwortlich ist [124]. Chronische Reizung, Aktivierung von verletzungsinduzierten präneoplastischen Zellen und Stimulation durch Gewebetoxine, die durch Autolyse und Heterolyse freigesetzt werden, sind als ätiologische Co-Faktoren vorgeschlagen [86].

Am Anfang führt die chronische Entzündung zur Rekrutierung von Entzündungszellen in den Weichteilen. Diese Zellen werden durch Fremdkörper, infektiöse Organismen oder andere Initiatoren von Entzündungsprozessen stimuliert. Neutrophile, Makrophagen und Eosinophile sowie benachbarte Endothelzellen setzen dann verschiedene Substanzen wie TNF- α , anti-apoptotische Proteine, mitogene Proteine sowie Prostaglandine frei, die die lokale Entzündungsreaktion eskalieren. Im Endeffekt werden freie Sauerstoffradikale wie Superoxid ($O\bullet$) und Hydroxyl ($\bullet OH$) freigesetzt [48; 69].

Tabelle 1. Liste der mit chronischer Entzündung assoziierten malignen Erkrankungen.

Chronische nichtheilende Wunden (Plattenepithelkarzinom)
<ul style="list-style-type: none"> • Varikose und Ulcus cruris [145] • Diabetisches Fußsyndrom [122] • Chronische Hidradenitis suppurativa [63] • Chronische traumatische Wunden [122] • Dekubitus Ulkus [145]
Thermische Brandwunden und -narben (Plattenepithelkarzinom)
<ul style="list-style-type: none"> • Thermische Verbrennungen [145] • Verätzungen der Haut und Speiseröhre [145] • Strahlenschaden [145]
Alte Narben ohne chronische Wunden (Plattenepithelkarzinom)
<ul style="list-style-type: none"> • Narben nach Erfrierungen [63] • Narben der Amputationsstümpfe [122] • Spenderstellen für Hauttransplantationen [122] • Impfstellen [122]
Chronische Sinuserkrankung (Plattenepithelkarzinom)
<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Osteomyelitis [102] • Tuberkulöse Sinusse [63] • Chronische Analfistel [102] • Chronische Harnfistel [102] • Pilonidalsinus [102; 151]
Chronische Infektionskrankheiten
<ul style="list-style-type: none"> • Bilharziose der Harnblase (Plattenepithelkarzinom) [7] • Virushepatitis (Leberzellkarzinom) [128] • Humane Papillomaviren (Adenokarzinom der Zervix) [7] • Helicobacter pylori (MALT-Lymphom, Adenokarzinom) [128]
Entzündliche gastrointestinale Pathologien (Adenokarzinom) [128]
<ul style="list-style-type: none"> • Barrett-Ösophagus • Chronische Pankreatitis • Chronische Cholezystitis • Primäre sklerosierende Cholangitis (Cholangiokarzinom) • Leberzirrhose (Leberzellkarzinom) • Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)

Genetische Schäden und neoplastische Transformation werden somit in den epithelialen Zellen induziert, wodurch einige Zellen eine klonale Expansion starten können. Dies führt schließlich zum Erwerb weiterer mutierte Allele durch die zellulären Nachkommen [69]. Es wurde auch gezeigt, dass bestimmte Zellklone eine veränderte Empfindlichkeit gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies aufweisen, die als treibende Kraft bei der Entwicklung von Neoplasien dienen

würden, indem sie die klonale Expansion erleichtern [48; 69]. Die sukzessiven Veränderungen führen am Ende zur Schädigung des zweiten Allels der tumorsuppressiven Gene gemäß der Zweischnitt-Theorie von Knudson, was zur Tumorentstehung führt [84]. Das ganze Mechanismus kann gleichzeitig in mehreren Stellen wirken, wobei die Entartung sich multizentrisch entwickeln kann, was auch in den Karzinomresektaten schon dokumentiert wurde [86].

Diese Effekte führen schrittweise zum Übergang von normalen Epithelzellen zu ausgeprägter Atypie und letztendlich zum Karzinom [107]. Histologisch ist diese Karzinogenese mit der folgenden Sequenz bezeichnet: normales Plattenepithel, Plattenepithelhyperplasie mit pseudoepitheliomatöser Hyperplasie, Plattenepithelkarzinom in situ und letztendlich invasives Plattenepithelkarzinom [86].

Anschließend treten die Tumorzellen in die Progressionsphase ein, wobei sie ins Lokalgewebe wachsen und schrittweise die Haut, das Subkutangewebe und den unterliegenden Knochen invadieren und zerstören. Mit Befall der Lymphgefäße gelangen die Zellen in die inguinalen Lymphknoten, welche das Abstromgebiet der Sakralhaut präsentieren. Weiterhin können die Zellen über die iliakale und paraaortale Knoten weiter in die zentrale Lymphzisterne ausbreiten. Eine Disseminierung in die Blutbahn wird nach Invasion der Blutgefäße möglich, welches den Weg für Fernmetastasierung ebnet und abschließend zum Tod führen kann [1; 105].

Tabelle 2. Ereignissequenz bei der Entstehung und Progression von PSDCA [49; 86; 122].

Initiation
<ul style="list-style-type: none"> • Irritation durch Fremdkörper (Haare, Zelltrümmer), Infektion durch Bakterien • Rekrutierung und Aktivierung der entzündlichen Zellen • Auslösung von entzündlichen Mediatoren (TNF-α, Interleukine, Prostaglandine) • Akute und chronische Entzündungsreaktion • Chronische Apoptose, Autolyse und Heterolyse der entzündlichen und epithelialen Zellen • Auslösung von freien Sauerstoffradikalen und Gewebetoxinen
Karzinogenese
<ul style="list-style-type: none"> • Defekte DNA-Reparatur mit irreversiblen DNA-Schäden • Irreversible Mutationen und epigenetische Veränderungen der Tumorsuppressorgene • Zelltransformation und Freisetzung der Zellproliferation • Plattenepithelhyperplasie und pseudoepitheliomatöse Hyperplasie • Plattenepithelkarzinom in situ • Invasives Plattenepithelkarzinom
Invasion
<ul style="list-style-type: none"> • Lokalwachstum mit Infiltration ins Weichgewebe (Haut, subkutanes Fett, Muskel) • Infiltration in den Knochen (Steißbein, Kreuzbein, Lendenwirbelsäule) • Infiltration in den Analkanal und ins Rektum • Lymphknotenmetastasen (inguinal, iliakal, paraaortal) • Fernmetastasen (Leber, Lungen)

2.3.3 Risikofaktoren

Die zwei primären Risikofaktoren für die maligne Transformation sind die Zeit und die Aktivität. Je stärker die entzündliche Reaktion ist und je länger der pathologische Prozess wirkt, desto wahrscheinlicher ist die Möglichkeit einer malignen Entartung [122]. Auf der anderen Seite, je jünger der Patient beim Auftreten der ab dann unbehandelten Primärerkrankung ist, desto mehr Zeit ist für die Karzinomentwicklung bis zu seinem natürlichen Lebensende vorhanden. In allen in der Tabelle 1 aufgelisteten Erkrankungen oben ist die lange Latenzzeit pathognomonisch für Karzinomentwicklung. Die Tabelle 3 listet andere Faktoren auf, die zur Karzinomentwicklung beitragen können.

Tabelle 3. Faktoren mit Beitrag zur Karzinomentwicklung bei chronischen entzündlichen Erkrankungen [47; 122; 145].

Allgemein
<ul style="list-style-type: none">• Zeit: Latenzzeit seit der Primärerkrankung, jüngeres Alter• Immunstatus: Immunsuppression, Condylomata acuminata, humane Papillomaviren• Psyche: Compliance, neglect
Lokal
<ul style="list-style-type: none">• Fremdkörper, Haare, Zelltrümmer• Infekt: Bakterien, Eiter, Superinfektion, Fibrose• Histologische Veränderungen: Plattenhyperplasie, pseudoepitheliomatöse Hyperplasie

2.3.3.1 Latenzzeit zur Krebsentwicklung

Durch die historische Untersuchung der verschiedenen Formen von Marjolin-Ulkus wurde festgestellt, dass kein Karzinom früher als 18 Jahre nach der Wunde oder Verletzung sich entwickelte, jedoch traten neue Fälle mehr als 30 Jahre nach Kriegsende noch immer auf. Ein langes Intervall ist bei posttraumatischen Karzinomen gut bekannt: 20 bis 50 Jahren bei chronischen Sinussen auf dem Hintergrund einer Osteomyelitis, 10 Jahre oder mehr bei Strahlendermatitis und 10 bis 40 Jahren bei ulzerierten Varizen [63].

Man hat jedoch bemerkt, dass Brandnarben einer früheren bösartigen Transformation unterliegen können. Treves und Pack bezeichneten hingegen eine mittleren Alters Patientengruppe mit sogenannten „akuten Brandnarbenkrebsen“, die innerhalb von Monaten oder sogar Wochen nach der Verletzung erschienen [145]. Sie betonten jedoch, dass die Möglichkeit eines früheren, vergessenen Traumas im betroffenen Bereich bei Patienten in diesem Alter nicht ausgeschlossen werden kann. Einmal mehr taucht hier die Zweisritt-Theorie als mögliche Erklärung für die frühe bösartige Transformation auf, wobei die Verbrennung eher eine auslösende als eine prädisponierende Ursache anzusehen [63; 84].

2.3.3.2 Immunsuppression als Risikofaktor

Die Entwicklung von PSDCA wurde auch bei Patienten mit Immunsuppression beschrieben. Beispiele aus der Literatur sind Patienten mit HIV/AIDS, manchmal auf dem Hintergrund von

Condylomata acuminata [23], Patienten unter chronischer Immunsuppression nach Nierentransplantation in Assoziation mit Humanpapillomvirus [92] und Patienten mit multiplem Myelom auch ohne therapeutische Immunsuppression [144].

Diese Fälle sind durch eine kürzere Zeit der Pilonidalerkrankung vor der malignen Degeneration gekennzeichnet, was darauf hindeutet, dass die Immunsuppression eine maligne Transformation beschleunigen kann [92]. Diese Karzinome sind meist aggressiver und mit einer schlechteren Prognose behaftet [23]. Dasselbe Phänomen wurde beim Marjolin-Ulkus beschrieben: Patienten mit geschwächtem Immunsystem können anfälliger für eine häufige maligne Transformation sein [122]. Dieses macht die Immunsuppression zu einem wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines PSDCA bei Patienten mit bekannter Pilonidalsinus-Erkrankung.

2.3.3.3 Haare als Co-Faktor

Die Haare im Pilonidalsinus wurden als einer der Auslöser der chronischen Entzündungsreaktion und somit einer der multiplen Risikofaktoren für die Entwicklung von PSDCA beschrieben. Der Mechanismus kann sowohl mit der mechanischen Reizung als auch der chemischen Stimulation durch den Haarabbau sowie die bakterielle Kontamination erklärt werden. Resektate können manchmal signifikante entzündliche Reaktion mit Fremdkörpergranulomen aufweisen [22] und Haarschäfte können innerhalb der mit atypischen Epidermiszellen ausgekleideten Fistelkanäle erkannt werden [98].

Obwohl die Haarschäfte in vielen histologischen Berichten in der Nachbarschaft von malignen Zellenherden identifiziert wurden [86], beschrieben mehrere Autoren ein komplettes Fehlen von Haaren oder Haarfollikeln in den resezierten PSDCA-Präparaten [22; 135]. Deshalb sind die Haare per se keine Voraussetzung, sondern nur einer der multiplen Co-Faktoren, die zur Entstehung der entzündungsbegünstigten Karzinogenese beitragen können. Ein langjähriger Sinus pilonidalis kann auch ohne dauerhafte Haarpräsenz entarten [22]. So wurde auch von Karydakis postuliert, dass die Haare den Sinus wieder verlassen können [80].

2.4 Histologische Klassifikation

Die Tabelle 4 zeigt alle histologischen Formen, die bisher bei PSDCA dokumentiert wurden. Plattenepithelkarzinom ist hier die häufigste Variante. In den nächsten Abschnitten werden wir die Eigenschaften von den epithelialen Tumoren besprechen.

2.4.1 Plattenepithelkarzinom

Wie bei Marjolin-Ulkus ist das Plattenepithelkarzinom der häufigste histologische Typ bei PSDCA und es macht die überwiegende Mehrheit der Fälle. Dieser Tumortyp ist charakteristisch für die maligne Transformation bei chronischer Entzündung der Haut und des Subkutangewebes [68; 122]. Hier wird das normale mehrschichtige Plattenepithel teilweise oder vollständig durch die atypischen Plattenepithelzellen ersetzt (Abbildung 1). Die malignen Zellen zeigen sich groß mit reichlichem eosinophilem Zytoplasma und großen vesikulären Kernen, die prominente Nukleolen und zahlreiche mitotische Figuren aufweisen [36].

Tabelle 4. Berichtete histologische Formen des PSDCA.

Epitheliale Formen
<ul style="list-style-type: none">• Plattenepithelkarzinom (SCC)• Basalzellenkarzinom (BCC)• Mischtyp (SCC/BCC)• verruköses Karzinom (VCC)
Nicht-epitheliale Formen
<ul style="list-style-type: none">• Adenokarzinom• Rhabdomyosarkom

Die atypischen Zellen reichen unregelmäßig bis ins Subkutangewebe [152] und bilden infiltrative Knötchen mit zentraler Keratinisierung und Befestigung an der Epidermis oder dem Adnexenepithel. Die unbeteiligten Bereiche der exzidierten Fistel können Hyperkeratose, Dysplasie und Akanthose aufweisen [68].

Dieses Erscheinungsbild ist normalerweise mit einer chronischen Entzündung begleitet, die durch nekrotisches Gewebe, große Mengen an Leukozyten und Lymphozyten mit vernarbtem umgebendem Bindegewebe gekennzeichnet ist [135]. Fremdkörpergranulome können auch gesehen werden und die umgebende Haut kann eine hyperplastische Epidermis mit einer dicken Keratinschicht aufweisen [26].

Der Pathologe kann auch oft Übergangsbereiche vom normalen Plattenepithel zu den atypischen Zellen erkennen. In der tieferen Dermis und im subkutanen Gewebe können die Fistel von Granulationsgewebe ausgekleidet sein. Die Fistelgänge können auch verstreute neoplastische Zellen mit angrenzenden reaktiven Fremdkörper-Riesenzellen enthalten [36].

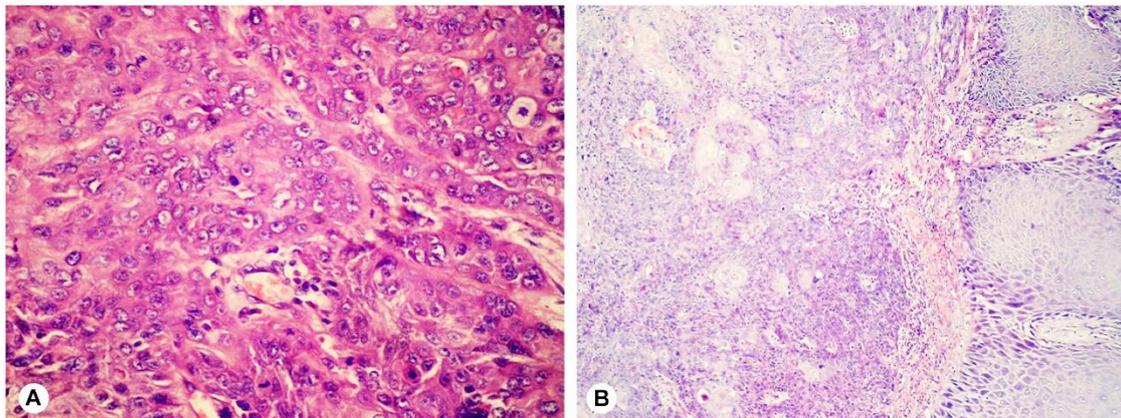


Abbildung 1. Das histologische Erscheinungsbild des Plattenepithelkarzinoms bei einem Patienten mit PSDCA. (A) Die atypischen mitotischen Figuren (HE x400). (B) Das normale Plattenepithel (rechts) und der angrenzende Bereich mit Plattenepithelkarzinom (links) (HE x100). Bildquelle: Eryilmaz et al. [52]

2.4.1.1 Pseudoepitheliomatöse Hyperplasie

Pseudoepitheliomatöse Hyperplasie wurde von mehreren Autoren als ein präkanzeröser bzw. begleitender Befund zum Plattenepithelkarzinom beschrieben. Da diese histologische Variante diagnostische Konsequenzen haben kann und in der Differentialdiagnose inkludiert werden muss, ist sie weiterer detaillierter Besprechung würdig.

Bei pseudoepitheliomatöser Hyperplasie handelt es sich um eine unregelmäßige Hyperplasie der Epidermis aber ohne nachgewiesene Malignität. Sie kann in Verbindung mit jedem schweren Entzündungsprozess erkannt werden. Die Signifikanz dieser Variante liegt daran, dass die mikroskopische Differenzierung von kutanen Neoplasien wie Plattenepithelkarzinom schwierig sein konnte [124].

Cleveland und Green beschrieben ein Präparat mit dominanter pseudoepitheliomatöser Hyperplasie neben einer der Öffnungen des Sinustrakts, wobei sich in der Nähe eine Zone mit einem typischen infiltrativen Karzinom befand [36]. In dem von Gur et al. berichteten Biopsiefund wurden Herde eines invasiven Plattenepithelkarzinoms beschrieben, die aus einem Epithel mit pseudoepitheliomatöser Hyperplasie stammen [69].

Von Bedeutung kann diese Variante besonders in den präoperativen Tumorbiopsien erscheinen, wobei sie zu falsch negativen Ergebnissen führen kann. Für den Pathologen muss diese Variante besonders von einem gut differenzierten Grad-I-Epitheliom unterschieden werden [26]. Wiederholte negative Biopsien sind auch in diesem Fall nicht selten: laut de Roos et al. berichtete der Pathologe über reaktive pseudoepitheliomatöse Hyperplasie mit chronischer Entzündung in mehreren Stanzbiopsien, wobei das Karzinom nur nach der Resektion nachgewiesen werden konnte [44]. Auch im Schnellschnitt kann die Differenzierung schwierig oder sogar unmöglich sein [124].

Die histologischen Kriterien für die Differenzierung sind das Vorhandensein oder Fehlen von zellulären Atypien und der Grad der Invasion [26]. Im Gegensatz zur reaktiven Hyperplasie zeigt das Karzinom mehr Kernpleomorphismus, einen höheren Grad an Dyskeratose, atypische Mitosefiguren und eine Invasion des umgebenden Bindegewebsstromas. Da zelluläre Atypien und erhöhte Mitoserate auch bei pseudoepitheliomatöser Hyperplasie erkannt werden können, ist manchmal eine großzügige Gewebeentnahme zur präzisen Diagnose erforderlich [124]. Wenn eine Biopsie vom verdächtigen PSD eine pseudoepitheliomatöse Hyperplasie zeigt, ist es tatsächlich von mehreren Autoren empfohlen, eine radikale Exzision des Sinus oder der Fistel wie beim Karzinom vorzunehmen [69; 102].

2.4.2 Verruköses Karzinom

Der Begriff „verruköses Karzinom“ wurde erstmals 1948 von Ackerman bei einem Tumor in der Mundhöhle eingeführt und als Variante des Plattenepithelkarzinoms mit speziellen Merkmalen wie gut differenziertes, langsames Wachstum und verruköses Aussehen bezeichnet [104]. Das Fehlen von Atypien und das langsam infiltrierende Wachstum unterscheiden das verruköse Karzinom vom typischen SCC. Aufgrund der geringen Metastasierungsneigung beim verrukösen Karzinom ist die Prognose günstiger als die des typischen SCCs [77].

Dieser Typ wurde in einigen PSDCA-Patienten beschrieben. Viele Autoren präsentierten eine detaillierte mikroskopische Beschreibung, wobei der Tumor oft als „ungewöhnlich“ bezeichnet wurde: sehr gut differenziert und vollständig subkutan gelegen. Er kann von normaler Epidermis bedeckt sein und er kommt in Kontinuität mit den äußeren Sinusöffnungen. Das gut differenzierte Epithel erstreckt sich ins subkutane Fett und umgibt Keratintrümmer unter Bildung von zystenartigen Räumen. Der fortschreitende Rand des Tumors zeigte eher ein „drückendes“ als ein infiltratives Bild [13]. Andere Autoren beschrieben auch exophytische Tumore mit verdicktem, akantothischem papillärem Plattenepithel mit endophytischem Wachstum, minimalen Atypien und geringer mitotischer Aktivität [104].

2.4.3 Basalzellkarzinom

Basalzellkarzinom ist der zweithäufigste histologische Typ und wurde in einigen PSDCA-Patienten berichtet. Das mikroskopische Bild zeigt eine fokale Erosion der Epidermis, die über mehreren Clustern polygonaler Basaloidzellen mit dunklen, hyperchromatischen Kernen liegt, die sich von der Epidermis in die oberflächliche Dermis erstrecken und periphere Kernpalisaden und eine künstliche Stromaspalte aufweisen [132]. In mehreren Zonen sind unter der Haupttumormasse scharf abgegrenzte Bereiche keratotischer Trümmer zu sehen [93].

Wie beim verrukösen Karzinom zeigt das Basalzellkarzinom eine bessere Prognose. Die Metastasierung in die Lymphknoten sowie in die Fernorgane ist eher seltener als die beim Plattenepithelkarzinom [132].

2.4.4 Mischtyp

Der Mischtyp stellt eine Kombination aus SCC und BCC dar. Dieser Typ ist durch ein gemischtes Basalzellenkarzinom der Haut und Plattenepithelkarzinom der Pilonidalfistel gekennzeichnet. Die Haut zeigt in der Regel eine ausgeprägte Hyperkeratose und Akanthose mit neoplastischer Transformation und Invasion der subkutanen Gewebe durch Plattenepithelzellen. In anderen Bereichen dominieren Zellen mit kleinen hyperchromatischen Kernen und acidophilem Zytoplasma. Der Mischtyp wurde nur in wenigen Patienten in der Weltliteratur erwähnt [99].

2.5 Klinische Erscheinungsformen des PSDCA

2.5.1 Symptome und Zeichen

Das Karzinom kann sich auf einen Hintergrund von langständiger Pilonidalsinus-Erkrankung entwickeln. Die meisten Patienten haben eine chronische Geschichte mit anhaltenden Symptomen, und viele davon sind vorher mehrmals operiert worden. Die Tabelle 5 zeigt die häufig berichteten Warnzeichen, die bei einem Patienten mit bestehender PSD vor PSDCA-Entwicklung warnen können. Das Fortschreiten der Symptome ist meistens der Hauptindikator für die Entwicklung eines PSDCA.

Tabelle 5. Klinische PSDCA-Warnzeichen bei Patienten mit chronischem Pilonidalsinus.

Lokale Zeichen
<ul style="list-style-type: none">• Wachsender Tumor/Ulkus• Ulkus mit erhabenen Rändern• Neuauftretene Blutung• Entwicklung von neuen Sinussen• Verschlechterung des lokalen Befundes (Absonderung, Abszedierung)• Rezidiv nach der radikalen Exzision
Andere Zeichen
<ul style="list-style-type: none">• Rektale oder vaginale Blutung• Inguinale Lymphadenopathie

Der chronisch drainierende Sinus in der Sakralregion kann sich progressiv in eine Tumormasse verwandeln, die langsam wächst und sich auf das angrenzende Gewebe ausbreitet (Abbildung 2). Die Tumoren wurden als unregelmäßig, blumenkohlartig, bröckelig, pilzartig, oder ulzeriert beschrieben, auch in vielen Patienten mit erhabenen Rändern auftretend (Abbildung 3) [93; 121; 151]. Der Tumor oder das Geschwür kann in fortgeschrittenen Fällen an den darunter liegenden Strukturen fixiert sein [137]. In seltenen Fällen kann ein Tumor ohne Ulzeration unter der intakten Haut wachsen [132].

Blutung wurde als eines der wichtigen Symptome beschrieben. Dies kann aus der ulzerierten Raumforderung, aus den chronischen Sinussen oder peranal bei lokaler Infiltration erfolgen [83; 152]. Ein berichteter Patient mit schlecht heilendem Sinus pilonidalis entwickelte eine „Analfistel“, die tatsächlich eine Folge der lokalen Infiltration eines PSDCA war [105]. Starke Schmerzen sind ein Zeichen, das auf eine fortgeschrittene lokale Infiltration hinweisen kann. Diese können den Einsatz von hochdosierten Analgetika wie Opioiden und NSAR vor, während und nach der Therapie von PSDCA notwendig machen [121].

Obwohl viele Patienten mit benignem PSD eine chronische Infektion zeigen, ist ein chronisch produktiv eitriger Ausfluss über viele Jahre nicht üblich und dies sollte bei Hochverdacht auf Karzinom weitere Untersuchungen rechtfertigen [79]. Eine umgebende Entzündung ist auch für ein Malignom typisch. Es wurde in einem Bericht eine sehr ödematöse Entzündung beschrieben, die sich etwa 6 cm über die Ränder des Ulkus hinaus erstreckte [151]. Ein frühes Rezidiv nach chirurgischer Resektion sollte mit einer Warnflagge versehen werden und eine adäquate Gewebebiopsie rechtfertigen [5].

Almeida-Goncalves betonte, dass die Angaben der Patienten in vielen solchen Situationen unzuverlässig seien. Einige Patienten gewöhnten sich an den unangenehmen Geruch und die chronische Drainage an einem Ort, den sie nicht direkt sehen können. Sie bemerken die eventuelle Veränderung im Krankheitsverlauf nicht. Selbst wenn sie sich einer Veränderung bewusst wären, wären sie wahrscheinlich nicht in der Lage, die Symptome und Zeichen richtig zu interpretieren [9]. Daher kann die klinische Untersuchung wichtiger sein als die angegebene Anamnese.



Abbildung 2. Wachsender Tumor auf dem Hintergrund eines chronischen PSD. Eine Überschreitung der Mittellinie ist zu sehen (mit freundlicher Genehmigung von Dettmer et al.) [47].



Abbildung 3. Ulzerierter Tumor mit deutlich erhabenen Rändern. Die Pfeile verweisen auf die alten Narben bei multiplen Voroperationen. Es zeigt sich hier ein medianer und unilateraler Befall [130].

2.5.2 Infektiöse Aspekte

Eine bakterielle Besiedlung ist bei Patienten mit einer Pilonidalerkrankung häufig vorhanden. Die Hautabstriche von PSD-Region zeigten eine bakterielle Besiedlung bei 70% der Patienten bei der Erstvorstellung und bei 78% der rezidivierenden Fälle. Die Analyse von Sinusflüssigkeitsproben ergab Bakterien bei 78% bzw. 88% dieser Patienten [108].

Fast alle PSDCA-Läsionen werden eine Infektion beherbergen. In den Wundkulturen von diesen Patienten wuchsen verschiedene Organismen, wie in der Tabelle 6 gezeigt ist. Lokale Invasion des Infekts in den Knochen kann sich zu Osteomyelitis und Meningitis entwickeln [26]. Die begleitende Infektion kann auch eine Ursache für vergrößerte inguinale Lymphknoten sein, was sich von einer Metastasierung des Tumors in die inguinalen Lymphknoten schwer differenzieren lassen könnte [129].

Die Infektion kann eine fortschreitende Form annehmen. Bei einem berichteten Patienten mit Anzeichen eines schweren Infekts zeigte die Computertomographie des Beckens eine entzündliche Beteiligung beider Glutealmuskel mit ausgedehnter Entzündung und Gasblasen über dem Kreuzbein und Steißbein. Die Behandlung erforderte ein breites Wunddebridement sowie intravenöse Antibiotika über die Tumortherapie hinaus [69].

Tabelle 6. Isolierte Bakterien von PSDCA-Wunden [2; 67; 71; 78; 135].

Grampositive Bakterien
<ul style="list-style-type: none">• Staphylococcus aureus• Beta-hämolytische Streptokokken• Anaerobe Streptokokken
Gramnegative Bakterien
<ul style="list-style-type: none">• Escherichia coli• Pseudomonas aeruginosa• Proteus mirabilis

2.6 Diagnostik

Die Tabelle 7 zeigt die vorgeschlagenen Diagnostikmaßnahmen in PSDCA. Bei jedem Patienten mit Verdacht auf PSDCA muss eine vollständige klinische Untersuchung durchgeführt werden. Der nächste Schritt ist eine Probegewinnung vom Tumor zur histologischen Untersuchung. Bei Bestätigung der Malignität ist eine umfangreiche Diagnostik zum Staging und zur Planung der weiteren Behandlung erforderlich.

Tabelle 7. Mögliche Diagnostikmaßnahmen in Patienten mit PSDCA.

Bei Verdacht: klinische Untersuchung
<ul style="list-style-type: none">• Inguinale und axilläre Lymphknoten• Digitale rektale Untersuchung, ggf. Rektosigmoidoskopie• Bimanuelle vaginale Untersuchung bei Frauen
Zur Bestätigung: histologische Untersuchung
<ul style="list-style-type: none">• Biopsien vom Tumor• Biopsien von suspekten Lymphknoten• Biopsien von suspekten Metastasen
Zum Staging: Bildgebung
<ul style="list-style-type: none">• Röntgenaufnahme des Beckens und der Wirbelsäule• Leisten-Sonographie• Abdomen-Sonographie• Rektale Endosonographie• Röntgenthorax• Computertomographie (CT)• Kernspinresonanztomographie (MRT)• Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

2.6.1 Histologische Untersuchung

2.6.1.1 Biopsie vom Tumor

Bei klinischem Verdacht auf Karzinom sollten mehrere Biopsien vom Rand der Läsion sowie von peripher des Ulkus entnommen werden. Darüber hinaus kann eine fehlgeschlagene Heilung oder ein Rezidiv nach einer PSD-Operation eine histologische Untersuchung zum Ausschluss einer Malignität erfordern [26]. Bösartige Transformation wurde auch bei Patienten mit zuvor negativen Biopsien berichtet. Daher sollte die Biopsie bei chronischen PSD-Fällen mit vorher negativer Histologie wiederholt werden [26].

Bei verdächtigem Knochenbefall sollten zusätzliche Biopsien direkt von der betroffenen Struktur entnommen werden. Galunic et al. betonten, dass die Becken-MRT bei sakraler Infiltration unspezifisch sein konnte. Dementsprechend empfehlen sie eine offene Knochenbiopsie für die Diagnose und für die richtige OP-Planung [59].

2.6.1.2 Biopsie von den Lymphknoten

Bei vergrößerten inguinalen Lymphknoten sollte vor einer radikalen Dissektion der Leiste eine Biopsie erwogen werden. Bei einigen Patienten kann die Lymphadenopathie reaktiv sein, wobei eine radikale Dissektion nicht erforderlich ist [74]. Zusätzlich sind die meisten Lymphadenopathien bei Basalzellenkarzinom entzündlicher Genese [26].

Die Methoden der Biopsieentnahme bei Lymphadenopathie enthalten Feinnadelaspiration (FNA), Core-Nadel-Biopsie und offene Biopsie [101]. Williamson et al. waren die ersten Autoren, die die Verwendung von FNA zur Diagnose von PSDCA-Lymphknotenmetastasen dokumentierten. Hierbei betonten sie die Leichtigkeit, Sicherheit, Günstigkeit sowie Genauigkeit der Untersuchung [154]. Alarcon-Del Agua et al. haben ebenfalls verdächtige inguinale Lymphknoten erfolgreich mit FNA bewertet, die für Tumorzellen negativ waren. Abschließend überlebte der Patient 10 Jahre ohne Rezidiv [5].

In einer anderen Studie von de Bree et al. wurden bei beidseitig vergrößerten Leistenlymphknoten keine bösartigen Zellen in der Feinnadelaspiration nachgewiesen. Trotzdem wurde beim Hochverdacht auf Lymphknotenmetastasen eine bilaterale inguinale Lymphknotendisektion durchgeführt. Der endgültige Befund zeigte ausgedehnte beidseitige Metastasen [42]. Daher sollte man bei der Interpretation der FNA-Ergebnisse vorsichtig sein. Eine offene Biopsie ist bei Verdacht immer gerechtfertigt.

2.6.2 Laborwerte

Die Laborwerte spielen keine bedeutende Rolle in der Diagnosestellung. Es gibt zum Beispiel keine spezifische Tumormarker für Plattenepithelkarzinom. Andere häufig benutzte Tumormarker (wie CA 50, CEA und CA 19-9) waren bei PSDCA-Patienten im normalen Bereich vor und nach der Behandlung [5; 77].

Trotzdem können abweichende Laborwerte auf Krankheitskomplikationen hinweisen, was eine bessere präoperative Konditionierung ermöglichen kann. Einige Beispiele sind Anämie (niedriges Hämoglobin), Infekt (erhöhtes Infektsparemeter), Osteolyse (erhöhtes Kalzium und knochenspezifische alkalische Phosphatase) oder Mangelernährung (niedriges Albumin bzw. Eiweiß).

2.6.3 Bildgebung

2.6.3.1 Röntgenuntersuchung

Eine Röntgenaufnahme des Kreuzbeins und des Steißbeins kann bei Knocheninvasion eine Osteolyse zeigen [59]. In fortgeschrittenen Fällen können Knochenfragmenten im Röntgenbild identifiziert werden [24]. Aufgrund der weiten Verbreitung der Computertomographie im Tumorstaging ist die Anwendung der Röntgenaufnahmen rückläufig.

2.6.3.2 Sonographie

Die primäre Verwendung von Ultraschall in der PSDCA-Diagnostik ist die Untersuchung der Leistengegend. Der erfahrene Untersucher kann die verdächtigen Leistenlymphknoten erkennen und eine Gewebebiopsie veranlassen [156]. Zum Metastasenausschluss kann ein Leberultraschall auch zum Einsatz kommen. Allerdings wird dies normalerweise durch die weite Applikation von Tomographien ersetzt.

2.6.3.3 Computertomographie

Die Thorax-Abdomen-Becken-Computertomographie ist ein essenzieller Teil der präoperativen Diagnostik und des Stagings. Sie kann wichtige Information über das Malignom und seine lokale und systemische Ausdehnung liefern:

- Die genaue Ausbreitung und Größe des Tumors [44].
- Weichteilinfiltration, lokal und in die Fossa ischiorectalis, perirektales Fettgewebe und mesorektales Fett [123].
- Muskelinvasion einschließlich der Glutealmuskulatur und der Elevatoren ani [121].
- Knocheninvasion einschließlich des Kreuzbeins und der Lendenwirbelsäule mit Bestimmung des Ausmaßes der Invasion [85].
- Regionale Metastasen in die Leistenlymphknoten (Abbildung 4) [47].
- Intraabdominale Metastasierung in die paraaortale Lymphknoten oder parenchymale Organe [101].

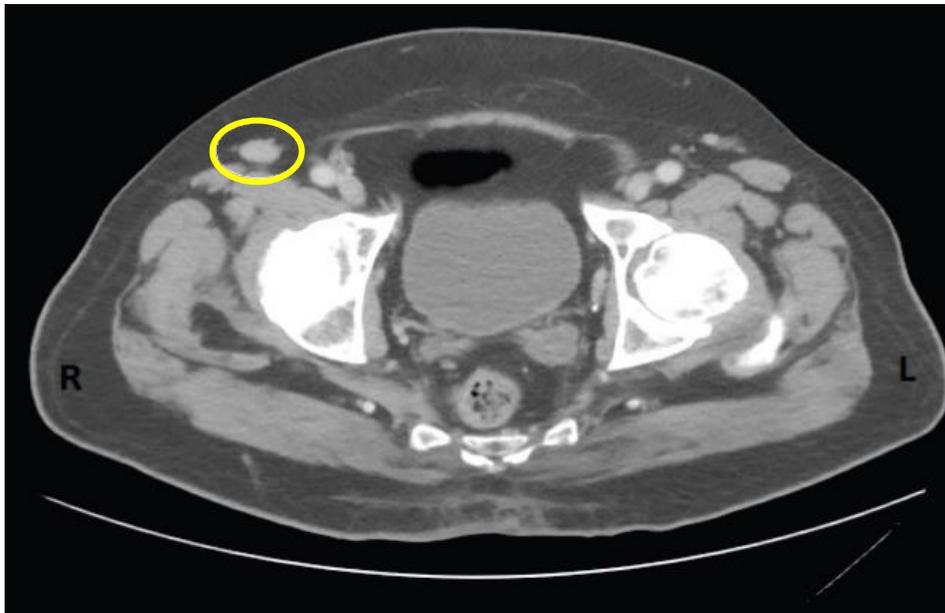


Abbildung 4. Computertomographie des Abdomens und Beckens bei einem PSDCA-Patienten mit Lymphadenopathie inguinal rechts (Kreis) (mit freundlicher Genehmigung von Dettmer et al.) [47].

2.6.3.4 Magnetresonanztomographie

Die Verwendung von MRT in der Diagnostik ist von der CT bezüglich lokaler Extension nicht abweichend. Jedoch hat die MRT eine bessere Auflösung der Weichteile inklusive der Muskulatur [113].

Im Vergleich zur CT kann die Becken-MRT mehr Details in T2-gewichteten Gadolinium-Bildern zeigen. Das Granulationsgewebe kann in Kombination mit dem lokalen neoplastischen Prozess

eine sehr hohe Signalintensität in Bezug auf Hypervaskularisation erzeugen. Das MRT zeigt auch die destruktiven Läsionen der Sakral- und Steißbeinknochen, die Invasion der Sakralforamina in den Spinalkanal, die Infiltration ins Fettgewebe der Fossa ischiorektalis und die Infiltration in den Analkanal oder in die Rektumwand. Auch die alten Hautfisteln im Sakralbereich können damit dargestellt werden. Es ist jedoch möglicherweise nicht in der Lage, die Knocheninfiltration von Osteomyelitis zu unterscheiden (Abbildung 5) [59]. Die MRT ist präziser als das CT bei Bestätigung oder Ausschluss einer möglichen Infiltration in die Rektumwand [121].

In einem kürzlich erschienenen Bericht von Mayol Oltra et al. wurde die MRT nach Verabreichung der neoadjuvanten Therapie verwendet, um das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen und das weitere Vorgehen mit Resektion oder Erhalt des Knochens besser zu planen [101].

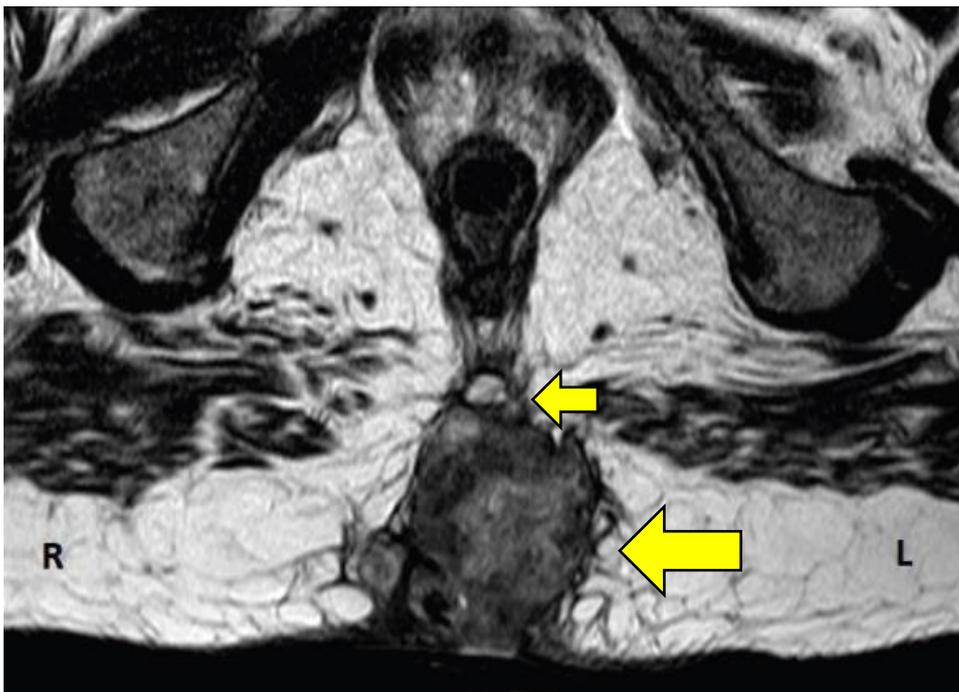


Abbildung 5. Becken-MRT bei einem PSDCA-Patienten mit Darstellung des Tumors (großer Pfeil). Die Raumforderung misst 12x5,5x6 cm und zeigt eine beginnende Infiltration in den Steißbein (kleiner Pfeil) (mit freundlicher Genehmigung von Dettmer et al.) [47].

2.6.3.5 Positronen-Emissions-Tomographie

Der Einsatz von PET-Scan bei dieser Krankheit wurde zum ersten Mal im Jahr 2007 von Malek et al. aus den USA erwähnt. In ihrem Bericht wurde bei einer immunsupprimierten 40-jährigen Patientin mit einem 2-cm-Tumor ein Ganzkörper-Scan durchgeführt, um mögliche Metastasen zu identifizieren. Die Untersuchung war negativ und die Patientin wurde erfolgreich behandelt und geheilt [92]. Es gibt aktuell keine konkreten Empfehlungen zur Verwendung von PET-Scan in der PSDCA-Diagnostik.

2.6.4 Beurteilung des Enddarms

Die Beurteilung des Enddarms beginnt mit der klinischen Untersuchung. Eine digitale anale Untersuchung ist bei jedem PSDCA-Patienten durchzuführen. Die Fixierung oder Vorwölbung der Rektumwand kann auf eine Proximität oder Infiltration des Tumors hinweisen und erfordert eine endoskopische und endosonographische Untersuchung zum Ausschluss einer Infiltration in die Rektumwand [113].

In den fortgeschrittenen Fällen kann die lokale Infiltration zu einer Rektumstenose führen, die endoskopisch erkannt und lokalisiert werden kann [83]. In noch früheren Fällen kann die Sigmoidoskopie trotz der beginnenden Infiltration keine Schleimhautbeteiligung zeigen, wobei dann eine weitere MRT-Abklärung weiterhelfen kann [113].

Die Endosonographie kann auch in diesen Fällen zum Einsatz kommen. Bei Verdacht auf oberflächliche Infiltration in den Analsphinkter oder Analkanal ohne endoskopisch sichtbare Wandbeteiligung kann die endosonographische Untersuchung diese Strukturen besser darstellen und einen Tumorbefall bestätigen oder ausschließen [42].

2.7 Therapie

Das Behandlungskonzept des PSDCA hat sich seit dem erstbehandelten Fall (durch therapeutische Curettage) erheblich verändert [155]. Was wir über die Therapie von PSDCA mit Sicherheit wissen, ist dass die beste Behandlungsstrategie aufgrund der wenigen gemeldeten Fälle noch unklar ist [77], oder anders gesagt, noch nicht evidenzbasiert ist.

2.7.1 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie wurde in letzter Zeit von vielen Autoren bei lokal und regional fortgeschrittenen Fällen empfohlen. Die Ziele sind hier, den Tumor zu verkleinern, die Notwendigkeit einer aggressiven Operation zu verringern und das lokale Rezidivrisiko zu reduzieren. Attraktive Indikationen für die neoadjuvante Therapie sind tiefe Beckeninfiltration mit analer oder rektaler Beteiligung, Knocheninvasion und große fixierte Leistenlymphknoten [47; 101].

Die verwendeten Chemotherapeutika umfassten meistens Mitomycin oder 5-Fluorouracil mit Leucovorin. Capecitabin wurde als Strahlensensibilisator vor der neoadjuvanten Radiotherapie verabreicht [101]. Die Strahlentherapie kann mit Dosen bis zu 60 Gy auf das Tumorbett und die großen Lymphknoten, 50 Gy auf die kleiner als 3 cm Lymphknoten und 45 Gy auf das Becken angewendet werden, verabreicht in 20-25 Fraktionen mit 1,5-2 Gy pro Sitzung [42; 47; 101]. Nach der Therapie ist eine erneute MRT indiziert, um das Ansprechen festzustellen und die chirurgische Resektion zu planen [101].

Nach neoadjuvanter Therapie kann PSDCA ein vollständiges histologisches Ansprechen zeigen. In diesen Fällen kann die pathologische Untersuchung nur eine entzündliche Infiltration ohne Resttumor zeigen. Hier kann auf eine zusätzliche adjuvante Behandlung nach der Operation

verzichtet werden. Mayol Oltra empfiehlt hier, dass der Patient jedoch eine engmaschige Nachsorge erhalten solle, zum Beispiel alle 3 Monate im ersten Jahr [101].

Schließlich kann die neoadjuvante Therapie auch bei Rezidiv eingesetzt werden. De Bree et al. wendeten diese Behandlung bei einem Patienten mit Lokalrezidiv und Infiltration des Analsphinkters an. Nach einer präoperativen Radiochemotherapie (5x5 Gy in Kombination mit 5-Fluorouracil und Leucovorin über eine Woche) wurde eine abdominoperineale Resektion durchgeführt. Drei Jahre nach der letzten Behandlung war der Patient noch immer tumorfrei [42].

2.7.2 Präoperative Konditionierung

Neben der allgemeinen präoperativen Optimierung von Anämie, Ernährungszustand und Tabakkonsum können auch andere Maßnahmen eingesetzt werden.

Bei Infektion mit Leukozytose wird empfohlen, die Patienten für einige Tage mit parenteralen Antibiotika und lokaler Wundversorgung zu behandeln. Dies reduziert die Entzündungsreaktion und kann die Komplikationsrate verringern, insbesondere wenn ein primärer Verschluss der Wunde in Betracht gezogen wird [124; 143]. Andere Autoren empfahlen die Gabe einer Antibiotikaphylaxe mit Cephalosporin für drei Tage vor der Operation bei allen Patienten [85].

2.7.3 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie von PSDCA kann von einer kleinen lokalen Operation bis zu radikaler Chirurgie und komplexer Rekonstruktion reichen. Eine gute präoperative Planung ist hier wichtig. Viele therapeutische Fragen kommen hier in Betracht wie die Größe des Resektionsrands, der intraoperative Schnellschnitt und die intraoperative Radiotherapie.

2.7.3.1 Resektionsverfahren

Die onkologische chirurgische Resektion ist der Goldstandard und der wichtigste Baustein der Therapie zur Heilung des PSDCA. Die kurative chirurgische Resektion ist immer indiziert, wenn kein Hinweis auf eine Metastasierung vorliegt [113]. Tabelle 8 zeigt das Ausmaß der chirurgischen Resektion in PSDCA, welches bei jedem Patienten individualisiert werden muss.

Das therapeutische Konzept enthält eine radikale Exzision des Tumors mit strengen onkologischen Techniken: en-bloc-Resektion mit ausreichendem Resektionsabstand [23; 156]. Die minimale Resektion sollte auch die präsakrale Faszie und Glutealfaszie sowie einen breiten Rand der Haut und dem subkutanen Gewebe umfassen [71; 113].

Auch bei fortgeschrittener Erkrankung sollte man sich von einer aggressiven Resektion, in der Erwartung einer vernünftigen Heilungschance, nicht zurückhalten [75]. Dies wird je nach den beteiligten Organen festgelegt und kann Teile des Glutealmuskels, des Kreuz- und Steißbeins und des Analkanals oder des Rektums umfassen [85]. Eine abdominoperineale Rektumextirpation mit Kolostomie ist bei Beckeninfiltration indiziert. Bei Infiltration des Sakrums kann eine en-bloc Resektion erforderlich sein, oft ist auch hier die Anlage eines Anus praeter notwendig [59].

Tabelle 8. Ausmaß der chirurgischen Resektion.

Minimal
<ul style="list-style-type: none">• En-bloc-Resektion einschließlich der präsakralen und glutealen Faszie
Erweitert
<ul style="list-style-type: none">• Muskeln: Gluteus maximus, Levator ani• Knochen: Steißbein, Kreuzbein, LWS
Radikal
<ul style="list-style-type: none">• Rektumextirpation

2.7.3.2 Resektionsrand

In der alten Literatur wurde ein lateraler Resektionsrand von mindestens 5 cm Abstand zum erkennbaren Tumorgewebe empfohlen [151]. In den moderneren Publikationen reicht es aus, 2-3 cm Rand der makroskopisch normalen Haut zu entfernen [18; 103; 114; 116]. Andere Chirurgen berichteten sogar über einen kleinen Resektionsrand von 1 cm mit guten Ergebnissen [41], während andere argumentierten, dass 1 cm inakzeptabel sei [10].

2.7.3.3 Intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Zur Bestätigung einer vollständiger Tumorentfernung in PSDCA wurde der intraoperative Schnellest zum ersten Mal im Jahr 1981 vom Pilipshen benutzt [124]. Danach wurde die Technik von mehreren Chirurgen verwendet, wobei mehrere Schnitte von den Rändern der Wunde gewonnen wurden, um einen tumorfreien Resektionsrand sicherzustellen [14].

Aufgrund der chronischen Entzündung kann manchmal die Identifizierung der makroskopischen Tumorränder für den Chirurgen sowie für den Pathologen schwerfallen. Eine großzügige Probenahme der Ränder, die mit Tusche gekennzeichnet werden können, ermöglicht eine Beurteilung der Angemessenheit der lokalen Exzision. Ein anderes Problem ist, dass SCC im Schnellschnitt manchmal von einer pseudokarzinomatösen Hyperplasie nicht unterschieden werden kann [124].

Wie bei der Gewebibiopsie kann ein Gefrierschnitt falsch negativ sein. In einem Fall war der tiefe Rand im Schnellschnitt negativ und fiel er in der endgültigen Pathologie positiv aus. Der Patient musste sich einer Nachresektion unterziehen. Das Nachresektat enthielt nur Fettnekrose und chronische Entzündung [154].

2.7.3.4 Management der Lymphknoten

Eine routinemäßige Dissektion der inguinalen Lymphknoten ist bei PSDCA nicht empfohlen, da sie das Überleben nicht verbessert und die Morbidität erhöhen kann [60]. Auch eine oberflächliche inguinale Lymphknotendissektion wurde nicht befürwortet [68; 125; 129]. Außerdem wurde eine Sentinel-Node-Biopsie aufgrund der großen lokalen Ausdehnung dieser Tumoren nicht empfohlen, da eine lymphatische Kartierung in dieser Situation ungeeignet ist [42].

Die Lymphknoten sollten erst nach Bestätigung der Metastasen entfernt werden, entweder durch eine präoperative Nadelbiopsie oder eine Exzisionsbiopsie [56]. Beim Hochverdacht auf Metastasen ohne histologischen Nachweis sollte eine offene chirurgische Biopsie entnommen werden. Das kann man auch gleichzeitig mit der Tumorsektion vornehmen [143]. Aufgrund der chronischen lokalen Infektion können auch große Lymphknoten bis 1,5 cm reaktiv sein und erfordern damit keine Leistendisektion. Daher ist die präoperative Biopsie bei Verdacht immer gerechtfertigt [62; 68].

Nachgewiesene Lymphknotenmetastasen erfordern eine radikale bilaterale Dissektion der Leiste. Dies ist nur indiziert, wenn der Patient keine Fernmetastasen hat [143]. Die Dissektion kann zusammen mit der Tumorsektion erfolgen [158]. Eine radikale Dissektion infiltrierender und fixierter Lymphknoten kann manchmal eine Opferung von Hautteilen erfordern, was eine rekonstruktive Hauttransplantation nach sich ziehen kann [154].

2.7.3.5 Intraoperative Radiotherapie

Der Einsatz der intraoperativen Bestrahlung zur PSDCA-Behandlung wurde erstmals von Gaster et al. dokumentiert [61]. Dies wurde 2012 bei einem großen Tumor nach radikaler Resektion und partieller Sakrektomie angewendet, um potentielle Mikroherde im perirektalen und sakralen Bereich zu abladieren [61]. Diese Therapie kann auch bei großen Tumoren angewendet werden, wenn eine komplexe Rekonstruktion geplant ist. Die empfohlene Dosis beträgt 10 Gy bei der Applikation am Kreuzbein oder Resektionsbett [101].

2.7.3.6 Chirurgische Rekonstruktion

Die Wundversorgung und Rekonstruktion nach PSDCA-Resektion können aufgrund der erforderlichen breiten Exzision sowie des Resektionsrandes, insbesondere in fortgeschrittenen Fällen, eine Herausforderung darstellen [42]. Hierfür bieten sich primäre oder verzögerte Rekonstruktionstechniken an, jeweils mit Vor- und Nachteilen.

Der Primärverschluss hat als Vorteil die unmittelbare Wundabdeckung mit schnellerer Genesung und Rückkehr zur normalen Aktivität. Der Bedarf an Wundversorgung und die damit verbundenen Behandlungskosten sind weitaus geringer als beim verzögerten Verschluss [87; 92].

Andererseits kann ein verzögerter Verschluss einen Vorteil hinsichtlich Infektion und Lokalrezidiv haben. Yetim et al. postulierten, dass die Tumorzellen im Operationsfeld ausströmen und ein frühes lokales Rezidiv verursachen können. Außerdem kann die histologische Untersuchung positive chirurgische Ränder zeigen und eine Nachresektion erforderlich machen [158]. Darüber hinaus argumentierten Atmatzidis et al., dass ein Primärverschluss die Detektion eines frühen Lokalrezidivs des Tumors erschwert [14]. Fasching et al. glauben, dass die lokale Entzündung und Vereiterung eine suboptimale Umgebung für die Heilung von Transplantaten oder Lappen bieten. Daher sei es manchmal ratsam, die Rekonstruktion in die postoperative Phase zu verschieben, bis sich das Mikroumfeld der Wunde verbessert [55].

Die Tabelle 9 zeigt die bisher in der Literatur verwendeten Methoden zum primären oder verzögerten Verschluss. Die verwendete Methode muss je nach dem Befund und der vorhandenen Erfahrung im behandelten Zentrum individualisiert werden. Die Verwendung von Hauttransplantation war häufiger beschrieben in den achtziger und neunziger Jahren [1; 131]. In

den letzten Jahren erschienen mehrere Publikationen mit Verwendung von komplexen Rekonstruktionsmethoden wie freie Lappentransplantate mit Gefäßanastomosen [105; 119].

Bei kleinen Befunden ist ein Primärverschluss mit Verschiebelappen ratsam. Hier gilt die Limberg-Lappenplastik bei richtiger Planung als eine der sicheren und zuverlässigen Möglichkeiten [92]. Wie die Tabelle 9 zeigt, andere fortgeschrittene Techniken kommen bei enormen Defekten in Einsatz. Auch eine Kombination von verschiedenen Techniken ist bei Notwendigkeit möglich [101].

Tabelle 9. Chirurgische Optionen nach radikaler Resektion bei PSDCA.

Allgemeine chirurgische Optionen
<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärheilung der Wunde [45] • Primärverschluss beim kleinen Defekt [79] • Primärverschluss mit Verschiebelappen [87] • Limberg-Plastik (rhomboidale Lappenplastik) [92] • Myokutaner Rotations- oder Verschiebelappen [27] • Transposition von vaskularisiertem myokutanem Lappen [119] • Voll- oder Spalthauttransplantation [1; 131]
Spezifische Lappenplastiktechniken
<ul style="list-style-type: none"> • Gluteale Rotations- oder Verschiebelappen [119] • Bilaterale gluteale myokutane V-Y-Lappenplastik [55] • Perforator-Lappen der Arteria glutea superior (SGAP) [61] • Freier TRAM-Lappen (transversaler rectus abdominis Lappen) [61] • Gracilis-Rotationslappen [55] • Myokutaner Rectus-Abdominis-Lappen der Arteria epigastrica inferior [55] • Myokutaner Latissimus-dorsi-Lappen [101]

2.7.4 Adjuvante Therapie

2.7.4.1 Radiotherapie

Eine postoperative Radiotherapie wurde in Verbindung mit der radikalen Exzision empfohlen, um das lokale Rezidivrisiko zu reduzieren und das Überleben zu verbessern [42; 77]. Bei reizloser Heilung kann die Therapie etwa 8 Wochen postoperativ begonnen werden [86]. Bei schlecht definierter Tumorausdehnung sollte die Bestrahlung über ein großzügig bemessenes Zielfeld appliziert werden [42].

Die verwendete Dosis reichte von 45 Gy bis 60 Gy in Fraktionen von 2 Gy pro Sitzung über 4 Wochen [41; 123]. Mehrere Autoren berichteten über eine erfolgreiche adjuvante Behandlung großer Tumore ohne Rezidiv im Follow-up [103; 123].

2.7.4.2 Chemotherapie

Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie ist unklar und es gibt nur vage Empfehlungen für die adjuvante Chemotherapie bei den resektablen Tumoren (Tabelle 10). Diese Empfehlungen sind allerdings nicht evidenzbasiert und wurden aufgrund der kleinen Anzahl der Patienten nur als Therapieverschlagn eingeführt.

Die Chemotherapie kann nach kurativer Operation bei Hochrisikoläsionen in Betracht gezogen werden [101]. Sie wurde auch als Radiosensibilisator in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt [69]. Der meistbenutzte Wirkstoff ist das Methotrexat [5]. Andere Kombinationen enthielten 5-Fluorouracil mit Mitomycin [41], 5-Fluorouracil mit Cisplatin [23], Adriamycin mit Cisplatin [69] und Vincristin mit Epirubicin [98].

Tabelle 10. Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie bei PSDCA [5; 101].

Chemotherapie nicht indiziert
<ul style="list-style-type: none">• Tumore bis 4 cm ohne Knocheninfiltration (T1, T2)• Keine Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen (N0, M0)• Gut differenzierte Tumore (G1)• Resektionsabstand ≥ 1 cm
Chemotherapie angeraten
<ul style="list-style-type: none">• Tumore > 4 cm ohne Knocheninfiltration (T3)• Mäßig differenzierte Tumore (G2)• Multizentrische Erkrankungen• Resektionsabstand < 1 cm
Chemotherapie indiziert
<ul style="list-style-type: none">• Tumore mit lokaler Anal- oder Knocheninfiltration (T4)• Beteiligung der inguinalen Lymphknoten (N1, N2)• Schlecht-differenzierte Tumore (G3)• Palliativ bei Fernmetastasen (M1)

2.7.5 Kryotherapie

Die Kryochirurgie an PSDCA wurde erstmals 2012 von Almeida-Gonçaves aus Portugal eingeführt. In seiner Serie wurden 7 Männer im Alter von 30–75 Jahren mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Pilonidalsinus mit einem dickflüssigen Stickstoffspray behandelt. Die lokale Eradikation konnte bei allen Patienten erreicht werden. Ein Patient starb 10 Monate nach der Behandlung an Metastasen ohne Lokalrezidiv. Das gesamte Follow-up lag zwischen 7 und 18 Jahren [9].

Die Technik funktioniert durch neoplastische Sterilisation, die das Gewebe bis zur Sakralfaszie zerstört. Lokale Infiltration im Knochen konnte eben behandelt und geheilt werden, ohne den Knochen zu zerstören. Anschließend ist eine Sekundärheilung oder Hauttransplantation möglich [9]. Der Vorteil der Kryochirurgie ist die Möglichkeit, die oberflächlichen Knochenherde ohne

die Notwendigkeit einer Knochenresektion zu abladien, was sie zu einer attraktiven Alternative für die Resektion macht. Sie kann auch für lokal fortgeschrittene Tumoren mit tiefer Penetration geeignet sein [10]. Diese Technik muss aber noch besser evaluiert werden, da sie bisher von anderen Autoren an PSDCA nicht durchgeführt wurde.

2.7.6 Komplikationen der Therapie

Die Tabelle 11 listet eine Reihe von Komplikationen, die bei der Behandlung von PSDCA auftreten können. Die meisten berichteten Komplikationen betrafen die postoperative Wundheilung. Beispiele sind Nekrose des lokalen Lappens und Wunddehiszenz aufgrund einer arteriellen Thrombose [133], Verlust des Hauttransplantats aufgrund einer Wundinfektion [69], frustranes bilaterales Serom nach Lappenrekonstruktion [158] und Abszessbildung unter den Lappen mit akuter Osteomyelitis [126].

Tabelle 11. Auswahl von den berichteten Komplikationen nach Behandlung von PSDCA.

Allgemein Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Lungenembolie [152] • Tiefe Beinvenenthrombose [48] • NSTEMI [48]
Lokale Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Blutung bei großer Wundfläche [48] • Akute Osteomyelitis des Sakrums [126] • Rektozele [43] • Stuhlfistel bei Rektumverletzung [85] • Serom nach Leistendisektion [158]
Komplikationen nach Lappenplastik
<ul style="list-style-type: none"> • Wundinfekt mit lokaler Abszedierung [126] • Verzögerte Wundheilung [37] • Lappennekrose [133]

2.7.7 Palliative Behandlung

Die palliative Behandlung kommt zum Einsatz bei der in der Tabelle 12 erwähnten Situationen. Ein Überleben bei PSDCA-Metastasen ist bisher nicht bekannt. Hier kann eine Chemotherapie zur Palliation erwogen werden [27]. Zur lokalen Kontrolle des Tumors bei rezidivierender Blutung oder aus hygienischen Gründen kann eine palliative Resektion, wiederholtes lokales Debridement, oder eine palliative Bestrahlung indiziert sein. Die Radiotherapie kann auch bei ulzerierten Lymphknoten eine lokale Palliation leisten [60].

Tabelle 12. Palliative Behandlung bei PSDCA [22; 62].

Indikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Nichtresektable und metastasierende Tumoren • Unbelastbarkeit bei Multimorbidität • Ablehnung der radikalen Resektion
Therapiemöglichkeiten
<ul style="list-style-type: none"> • Debridement/Debulking des Tumors • Ablation: Kryotherapie, Fulguration • Bestrahlung des Tumors/der Leisten • Systemische Chemotherapie

2.8 Rezidiv

Anders als bei dem Plattenepithelkarzinom der Haut (mit Rezidivraten von weniger als 8%), zeigt das PSDCA ein hohes Rezidivrisiko mit mehr als 30% der Patienten, meistens im ersten Jahr nach der kurativen Behandlung [105]. Wie bei allen Karzinomen kann PSDCA ein Lokalrezidiv, Regionalrezidiv oder Fernrezidiv aufweisen. Verschiedene Formen aus der Literatur sind in der Tabelle 13 aufgelistet.

Die Behandlung eines Rezidivs weicht nicht von der empfohlenen Therapie bei Erstdiagnose ab. Ein histologisch bestätigtes Rezidiv erfordert ein erneutes Staging zum Festlegen aller Rezidivorte und Planung der weiteren Therapie. Radikale Chirurgie steht immer als die einzige heilende Therapie bei Lokal- und Regionalrezidiv zur Verfügung, bedarfsmäßig auch mit Radio- bzw. Chemotherapie [4]. Ein aggressives Vorgehen ist immer sinnvoll, auch beim wiederholten Lokalrezidiv [60]. Lediglich bleibt bei Fernrezidiv nur eine palliative Therapie übrig [5].

Tabelle 13. Berichtete Formen des PSDCA-Rezidivs in der Literatur.

Lokalrezidiv
<ul style="list-style-type: none"> • Wachsende Knoten in der Narbe [60] • Ulzeration der Narbe [78] • Sinus mit chronischer Absonderung [55] • Invasion der Muskel und Fossa ischiorectalis [41] • Invasion des Steißbeins oder Kreuzbeins [60] • Lokale Entzündung mit Abszessbildung [78]
Regional- oder Fernrezidiv
<ul style="list-style-type: none"> • Inguinale Lymphadenopathie ohne Lokalrezidiv [33] • Iliakale oder paraaortale Lymphadenopathie ohne Lokalrezidiv [125] • Fernrezidiv in der Leber oder Lunge [10]

2.8.1 Lokalrezidiv

Laut García et al. ist bei etwa einem Viertel bis einem Drittel der Patienten mit einem Lokalrezidiv zu rechnen [60]. Das Rezidiv kann aufgrund einer unvollständigen Resektion oder verbleibender Tumorzellen im Resektionsbett auftreten. Auch wenn es histologisch bestätigt ist, kann es manchmal sein, dass die Resektionsränder nicht tumorfrei sind, ansonsten wäre die Rezidivrate nicht so hoch [86].

Am häufigsten wird ein Lokalrezidiv klinisch als wachsende Raumforderung in der sekundär heilenden Wunde oder in der Narbe entdeckt (Abbildung 6). Gelegentlich können sich die Patienten wegen wiederkehrender PSD-Symptome vorstellen, beispielsweise mit neu entwickelnden Sinussen oder mit Abszedierung. In anderen Patienten kann das Lokalrezidiv in der Nachsorge erkannt werden [48; 77]. Einige Patienten wiesen ein fortgeschrittenes Lokalrezidiv ohne regionale oder Fernmetastasen auf. Beispielsweise berichteten Kovacevic et al. über einen Patienten mit einem 6 cm Tumor, der das Rektum und die Blase infiltrierte [85].

Aufgrund der begleitenden Entzündung und Vernarbung können Biopsien aus einem rezidivierendem Pilonidalsinus auf Hintergrund eines Karzinomrezidivem nur entzündliches Gewebe zeigen. Bei Verspätung der Heilung ist es indiziert, den Trakt unter Narkose zu öffnen und Gewebebiopsien großzügig zu entnehmen [55]. Trotzdem können auch chronische Wundkomplikationen oder rezidivierender PSD nach der Karzinomheilung auftreten [5].

2.8.2 Regionalrezidiv

Ein Regionalrezidiv kann isoliert sein oder andere Rezidivorte begleiten. Das regionale Rezidiv in den inguinalen Lymphknoten wurde bereits 2 Monate nach der kurativen Resektion eines PSDCA berichtet [23; 109]. Der Grund ist in der Regel okkulte Mikrometastasen mit postoperativer Manifestation [124]. Die Diagnose und Therapie sind ähnlich wie eine primäre Lymphadenopathie. Komplette Heilung nach aggressiver Behandlung des Regionalrezidivem wurde dokumentiert [5].

2.9 Nachsorge

Aufgrund der hohen Rezidivrate ist die dichte Nachsorge dieser Patienten entscheidend. Jedes verdächtige Knötchen auf der Narbe darf evaluiert und biopsiert werden. Neue Sinusse sollten ernst genommen werden und ordnungsgemäß versorgt werden. Schmerzen oder Schwellungen in der Leiste sollten vor einem regionalen Rezidiv warnen und müssen immer abgeklärt werden [60; 77].

Zur postoperativen Nachsorge gehören laut der Empfehlungen und je nach dem initialen Tumorstadium die klinische Untersuchung des Sakral- und Leistenbereichs, die Leisten-Sonographie bei Verdacht auf inguinales Rezidiv und die Abdomen-CT zum Ausschluss eines tiefen Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung. Diese sollen in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, in den nächsten 3 Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich durchgeführt werden [43; 85; 121].



Abbildung 6. Oben: reizlose Sekundärheilung der Wunde nach radikaler Exzision eines PSDCA in einem 62-jährigen Mann. Unten: Die gleiche Wunde nach 8 Wochen mit zentralem Rezidiv (mit freundlicher Genehmigung von D. Doll).

Die Art der Erkrankung spielt eine wichtige Rolle bei der schwierigen Nachsorge dieser Patienten. Viele davon vernachlässigen die medizinische Versorgung und halten sich nicht an die Weiterbehandlung, weshalb sie ursprünglich eine neoplastische Transformation entwickelten. Dies bleibt meistens auch langfristig so: einige Patienten erschienen nach Entlassung nicht mehr zur Nachsorge (Fernández-García et al. 2003).

2.10 Hypothesenbildung und Zielsetzung

Bisher wurde in der Literatur laut der bisherigen Publikationen weniger als 150 Patienten mit PSDCA dokumentiert: eine sehr niedrige Anzahl gegenüber dem alltäglichen Zusammentreffen der Allgemein- und Viszeralchirurgen mit Pilonidalsinus-Patienten. Wir nehmen an, dass PSDCA eine unterberichtete Erkrankung ist. Daher wollten wir alle publizierte Fälle in der Literatur auffinden und eine nationale Umfrage der Chirurgen und Pathologen durchzuführen, um nichtpublizierte Fälle auszufinden.

Zusammenfassend sind die wesentlichen Ziele der Studie wie folgt:

1. alle publizierten PSDCA-Fälle in der Literatur herauszufinden,
2. nichtpublizierte PSDCA-Fälle aus Deutschland zu detektieren,
3. eine präzise Schätzung der PSDCA-Inzidenz vorzunehmen,
4. eine umfassende weltweit Analyse allen bisher dokumentierten Fällen durchzuführen,
5. die bisherigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zusammenzufassen,
6. eine aktuelle Überlebens- und Rezidivanalyse der Erkrankung durchzuführen, und
7. die PSDCA-Überlebensrate mit der des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Marjolin-Ulkus zu vergleichen.

3 Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche

Wir begannen mit einer Recherche der Online-Literatur in allen verfügbaren Bibliotheken inklusiv PubMed, Scopus, ScienceDirect, Medline, Cochrane, Web of Science und Google Scholar. Die verwendeten Schlüsselwörter enthielten „pilonidal AND sinus AND carcinoma; pilonidal AND carcinoma; pilonidal AND cancer; pilonidal AND tumor; pilonidal AND squamous cell; pilonidal AND SCC; Pilonidal AND Dermoid“, um alle veröffentlichten Artikel zum Thema PSDCA zu finden.

Innerhalb jedes gefundenen und abgeglichenen Artikels oder Fallberichts analysierten wir den Text und die Referenzliste, um weitere Artikel zu finden, die nicht direkt in den Online-Datenbanken verfügbar waren. Beispiele enthielten historische Artikel, publizierte Artikel vor der Gründung von diesen Online-Datenbanken, oder Artikel in anderen Sprachen als Englisch, wobei keine englischen Schlüsselwörter vorhanden sind. In die Analyse wurden alle Artikel eingeschlossen, die über einen bösartigen Tumor in der Pilonidalregion bei vorbestehender Pilonidalerkrankung berichteten.

Alle nicht-englischen und nicht-deutschen Artikel wurden übersetzt und analysiert. Die Einzelheiten der gemeldeten Fälle wurden sorgfältig geprüft und dokumentiert, sodass doppelt gemeldete Fälle ausgeschlossen wurden. Da mehrere Publikationen eine Literaturanalyse enthielten, manchmal auch in Tabellen, wurden alle Fälle aus der Literatur verifiziert und gegengeprüft, damit kein berichteter Fall übersehen wurde.

Weitere Daten, die aus den Artikeln ausgezogen wurden, enthielten die Inzidenz von PSD-Karzinomen in den berichteten Zentren in Anbetracht der gesamten Anzahl der PSD-Operation, die im bestimmten Zeitraum durchgeführt wurden. Auch aus den Bildern der Publikationen konnten wir zusätzliche Informationen ziehen, die im Text des Artikels nicht erwähnt wurden. Beispiele sind die Eigenschaften der Läsionen wie die lokale Ulzeration und die geschätzten Dimensionen.

Zum Analysieren der Anzahl der publizierten Patienten mit PSD gegenüber den Patienten mit PSDCA untersuchten wir zusätzlich die erweiterte Pilonidal Sinus Disease Datenbank von Stauffer et al. [140]. Hieraus konnten wir die Anzahl aller PSD-Fälle ausrechnen, die in den letzten 175 Jahren seit Mayo [100] und Anderson [12] veröffentlicht wurden.

3.2 Datenerhebung

Die von den obengenannten Artikeln erhobenen Daten enthielten Informationen über die Publikation selbst: Autor, Jahr, Journal, Sprache des Artikels sowie die im Artikel erwähnte Anzahl der vorberichteten PSDCA-Fälle. Als weitere Patientendaten wurde auch das Herkunftsland, das Geschlecht und der Alter gesammelt.

Bezüglich Pilonidalerkrankung sammelten wir Daten über die vorherigen PSD-Behandlungen oder Operationen, die aktuellen sowie die Hauptbeschwerden, die Untersuchungsbefunde und Zeitraum zwischen PSD- und Karzinom-Erstdiagnose. Die Vorstellungsbefunde wurden auch dokumentiert: Abmessungen und Beschreibung des Befundes und das Vorhandensein von Knochenbeteiligung, Rektuminfiltration, Lymphadenopathie oder Metastasen. Anhand dieser Daten, soweit verfügbar, konnten wir das TNM-Staging des Tumors eruieren.

Die Behandlungsdaten enthielten die durchgeführten Operationen mit der Art und Weise des Wundverschlusses, die weiteren chirurgischen Maßnahmen (zum Beispiel Resektion am Knochen, Lymphadenektomie, Stoma-Anlage oder Rektumextirpation) und die Anwendung von neoadjuvanter oder adjuvanter Radio- bzw. Chemotherapie. Die Follow-up-Zeiten und die möglichen Ereignisse (Rezidiv oder Tod) wurden dokumentiert. Bei Rezidiv wurde der Zeitpunkt, der Ort (Lokal-, Regional- oder Fernrezidiv) und die Behandlung festgestellt. Bei Tod dokumentierten wir den Zeitpunkt und die Todesursache (tumorbedingt bzw. nicht tumorbedingt).

3.3 Statistische Aufbereitung

Nach Aufsuchen der obengenannten Literatur wurden alle Artikel in EndNote (Clarivate ® 2020, Version 20.2.1) zusammengestellt. Die Artikel, die nicht als Open-Access verfügbar waren, wurden von der Endnote-Datenbank des Vechtaer Institut für Forschungsförderung (VIFF e.V.) zur Verfügung gestellt. Die Datensätze wurden aus der Literatur extrahiert und mithilfe von Excel (Microsoft ® Excel 2019, Version 16.0.11901.20170, Redmond, WA, USA) in Tabellen zusammengefügt und als umfassende Datenbank organisiert. Unvollständige Daten wurde dabei notiert. Eine Auswahl der Daten ist in der Tabelle aller dokumentierten Fällen im Anhang 8.1 aufgeführt.

Mittels Pivot-Tabellen in Excel konnten wir die Ergebnisse auf Plausibilität überprüfen und die Daten auswerten. Die statistische Analyse, Visualisierung der Daten und Erstellung der Grafiken erfolgten auch über Excel. Fortgeschrittene Survival- und Rezidiv-Analyse mit Erstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier erfolgten mittels GraphPad-Prism (GraphPad Software, LLC ® 2021, Version 9.3.1 (471), La Jolla, CA, USA).

Um die Anzahl der Publikationen über PSDCA mit der Gesamtzahl der Publikationen über PSD zu vergleichen, verwendeten wir die erweiterte Pilonidal Sinus Disease Database von Stauffer et al. [140]. Nach Sortierung der Publikationsjahre mittels Pivot-Tabellen in Excel konnten wir die Ergebnisse graphisch abbilden.

3.4 Befragung

Zur Detektion der bisher nicht-publizierten Fälle aus der Praxis in Deutschland nahmen wir Kontakt mit den Chirurgen und Pathologen bundesweit. Es wurde gefragt, ob in den letzten 20 Jahren ein PSDCA behandelt wurde. Zusätzlich erkundigten wir uns nach der Position des befragten Arztes, der Erfahrungsjahre und der Bettenanzahl in der Abteilung (Anhang 8.5). Es wurde hier betont, dass es sich nicht um ein primäres Plattenepithelkarzinom der Haut in der

Analspalte handelt, sondern um eine Malignität auf dem Hintergrund einer bekannten Pilonidalsinuserkrankung.

Wir begannen mit allen 834 Krankenhäusern in Deutschland, die über eine chirurgische Abteilung verfügen [76]. Hier war die Herausgabe der Kontaktdaten der Chirurgen sowie das Versenden eines Rundbriefes seitens der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGC) sowie des Berufsverbands der Deutschen Chirurgen (BDC) aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich. Deshalb wendeten wir uns an die Website des Deutschen Krankenhausverzeichnisses. Die Kontakte wurden von uns manuell recherchiert und die erforderlichen E-Mail-Adressen oder Postanschriften über die Klinikwebseiten geerntet.

Darüber hinaus wurden 1050 Pathologen in Deutschland via E-Mail-Newsletter über die Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. kontaktiert und befragt. Die Ergebnisse wurden über ein Online-Formular mit SoSci-Survey erfasst [88]. Die eingehenden Rückläufer über Post oder E-Mail wurden anonym analysiert und die Daten wurden in einer Excel-Tabelle eingetragen. Die positiven Rückmeldungen wurden gegengeprüft und auch zwischen Chirurgen und Pathologen abgeglichen, um hier Doppelmeldungen auszuschließen.

3.5 Ethik

Die in dieser Studie durchgeführte Analyse enthielt keine Eingriffe, die den menschlichen Teilnehmern möglicherweise Schaden zufügen könnten, da sie ausschließlich anonymisierte statistische Daten aus der Literatur und pseudonymisierte Berichte analysiert. Sie enthält keine patientenbezogenen Informationen und gibt sie auch nicht weiter. Die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki waren die Grundlage für die Datenerhebung und Analyse. Daher wurde diese Studie nach direkter Kommunikation mit der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen von der Genehmigungspflicht befreit.

Eine Finanzierung der Forschung war nicht erforderlich, da die Studie keine speziellen Experimente beinhaltet und keine besonderen Geräte oder Materialien erfordert.

Abschließend erklären wir ausdrücklich, dass wir keine Interessenkonflikte in Bezug auf die Durchführung dieser Studie oder die Veröffentlichung der Ergebnisse haben.

4 Ergebnisse

4.1 Anzahl der Fälle

4.1.1 Publikationen über PSDCA

In der recherchierten Literatur wurde insgesamt 103 Publikationen über PSDCA gefunden, die zwischen 1900 und 2022 veröffentlicht wurden. Da mehrere Artikel über mehr als einen Patienten berichteten, betrug die gesamte Anzahl des Karzinome 140 (durchschnittlich 1,4 Fall pro Publikation).

Wie die Abbildung 7 darstellt, wurde der erste Fall 1900 veröffentlicht, wohingegen die meisten Artikel nach 1980 publiziert wurden. Der Durchschnitt pro Dekade betrug 7,9 Publikationen und 10,8 Fälle. Für die aktuelle Dekade gilt das natürlich nur bis 2022, wobei 10 Patienten in 3 Publikationen berichtet worden sind. Zu bemerken ist auch, dass die in den letzten 30 Jahren publizierten Artikel öfter über mehrere Patienten berichteten als die Artikel, die vor 1980 publiziert wurden, wobei meist ein Fall pro Artikel gab.

Mehrere andere Publikationen wurden in die Analyse trotz zutreffender Stichworte nicht eingeschlossen. Beispielweise berichtete Mashiah et al. über zwei Patienten, die ein Plattenepithelkarzinom im Sakralbereich ohne PSD-Vorerkrankung entwickelten [96]. Diese Malignomen werteten wir als primäre Hauttumore und nicht als sekundäre Karzinome; sie wurden daher von unserer Analyse ausgeschlossen.

Auf der anderen Seite wurden auch die doppelt berichteten Patienten bei der Literaturrecherche identifiziert und entfernt. Als Beispiel wurde der gleiche Fall von zwei Autoren in zwei verschiedenen Publikationen erwähnt: einmal auf Italienisch im Journal „Italianin Annali Italiani di Chirurgia“ und nochmal auf Englisch in „BMC Geriatrics“ [94; 95]. Da die Patientendaten identisch waren, konnten wir den Fall als Doppelpublikation richtig identifizieren und als Einzelfall werten.

Bei Aufsummierung der Anzahl der publizierten Artikel konnten wir die kumulativen Grafiken in Abbildung 8 produzieren. Hier bemerkt man einen stetig steigenden Verlauf der Kurven bis 103 Publikationen und 140 Patienten im Jahr 2022.

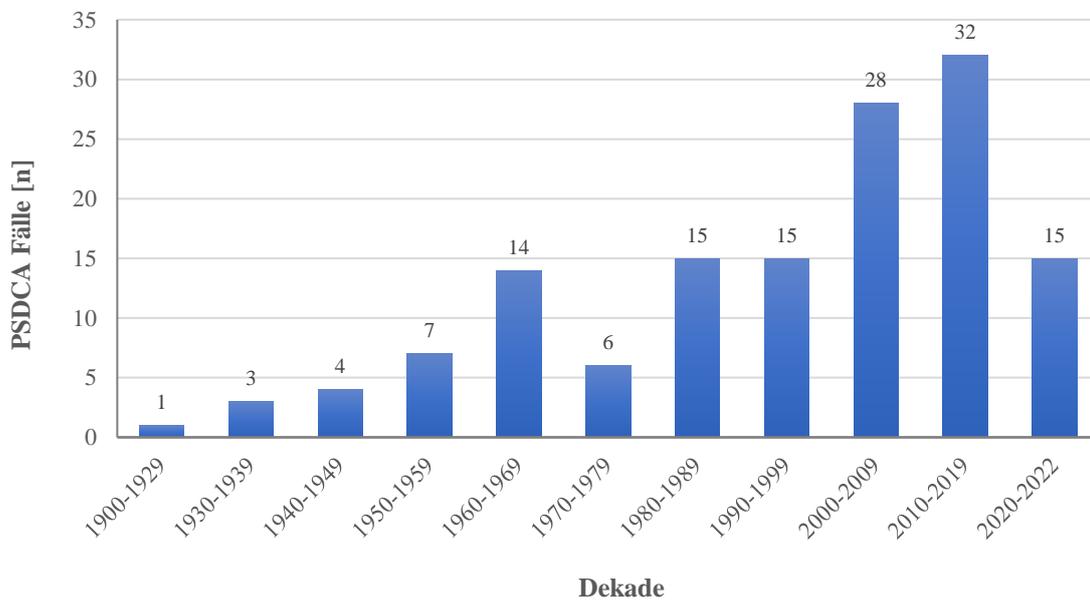
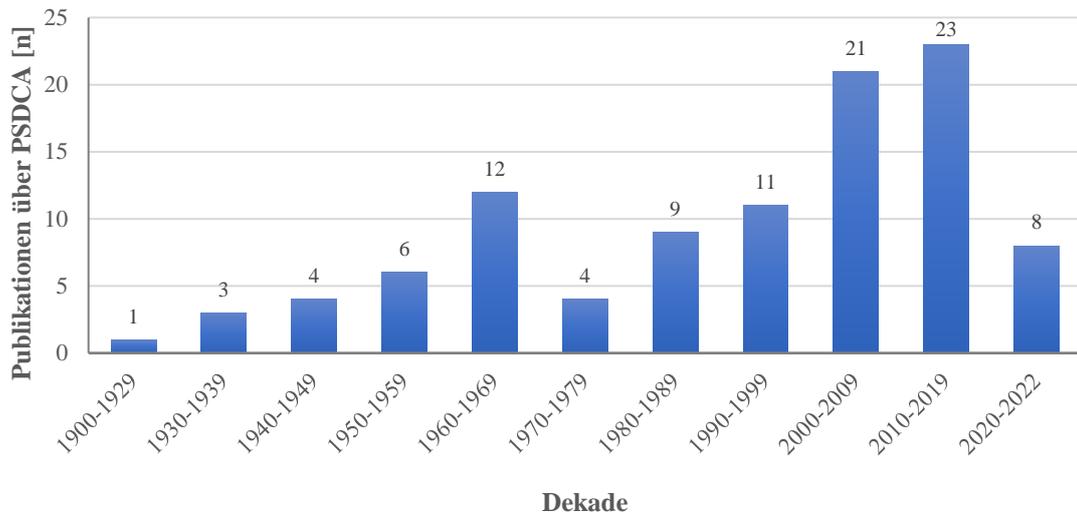


Abbildung 7. Anzahl der Publikationen über PSDCA (oben) und der gesamten publizierten Fälle (unten) pro Dekade zwischen 1900 und 2022.

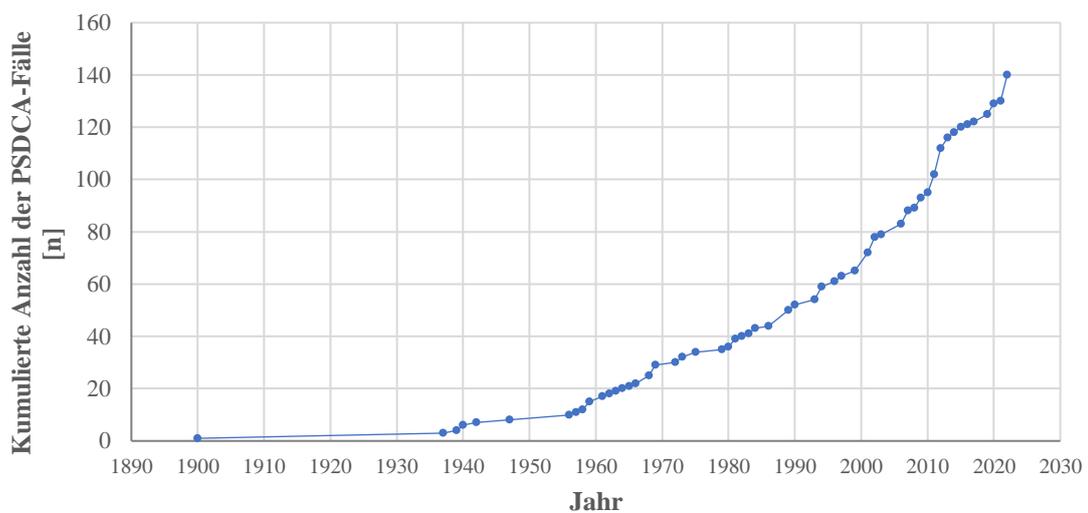
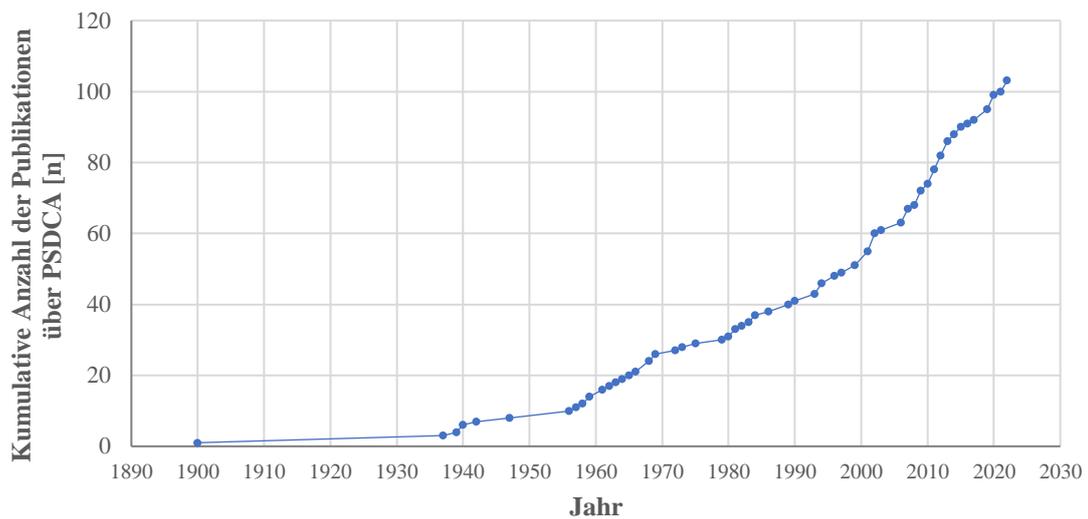


Abbildung 8. Kumulierte Anzahl der gesamten Publikationen über PSDCA (oben) und der publizierten Fälle (unten) bis 2022.

4.1.2 Publikationen über PSD

Die Ergebnisse über die PSD-Publikationen wurden von der Pilonidal Sinus Disease Datenbank extrahiert. Hier wurden im Ganzen 2.322 Publikationen mit 168.971 Patienten über Pilonidalsinus-Krankheit und ihre Behandlung festgestellt. Die grafische Darstellung in Abbildung 9 zeigt die steigende Entwicklung der Anzahlen über etwa eineinhalb Jahrhundert.

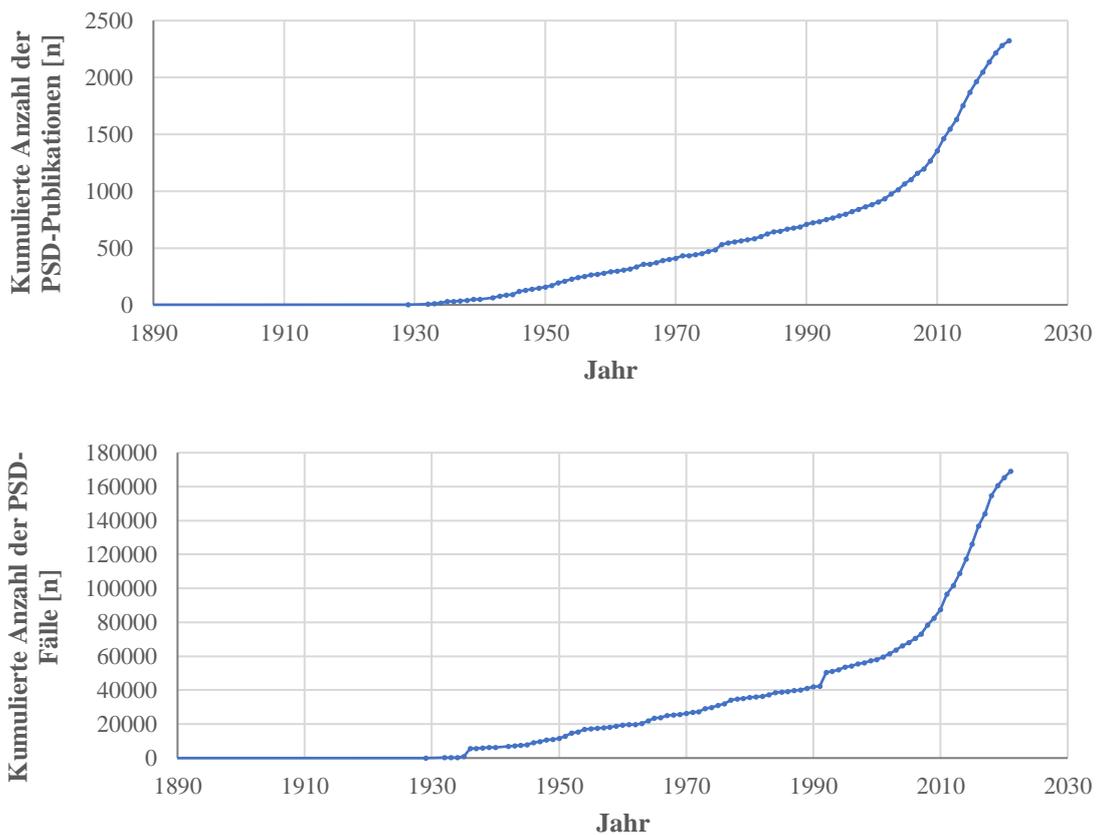


Abbildung 9. Kumulierte Anzahl der gesamten PSD-Publikationen (oben) und Patienten (unten) bis 2022.

4.1.3 Auftragung der PSD-Fälle gegen PSDCA-Fälle

Zur graphischen Abbildung der transformierten Fälle gegen die Patienten mit benigner PSD-Krankheit wurden die obengenannten Daten in Abbildung 9 zusammen aufgetragen. Bei bisher 168.971 veröffentlichten PSD-Fälle wurden 140 Karzinome dokumentiert. Die Grafik in der Abbildung 10 setzt die akkumulierte PSD-Fälle (linke Achse) in Bezug zu PSDCA-Fällen (rechte Achse) und zeigt einen parallelen Anstieg.

4.1.4 Anzahl der in den Artikeln berichteten Fälle

In mehreren analysierten Artikeln erwähnten die Autoren in ihrem Review die bisher berichteten PSDCA-Fälle. Nach Abfertigung aller Fälle aus der Literatur und Prüfung der echten Fallanzahl bemerkten wir eine Diskrepanz zwischen der Anzahl der tatsächlich publizierten und berichteten Fälle, wobei die Autoren fast immer weniger Patienten beschrieben haben, als in der Literatur schon vorhanden ist. Wie die Abbildung 11 zeigt, dieser Unterschied betrug in 2009, 2012 and 2020 mehr als 50 Patienten (Pfeile).

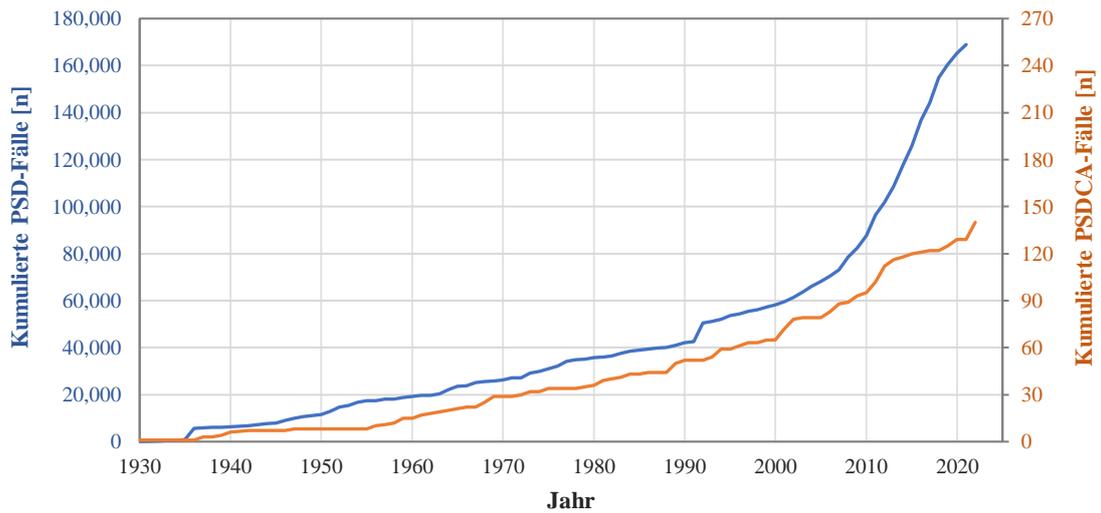


Abbildung 10. Kumulierte Anzahl der publizierten Fälle über PSD (linke Achse, blaue Kurve) gegen PSDCA (rechte Achse, orange Kurve).

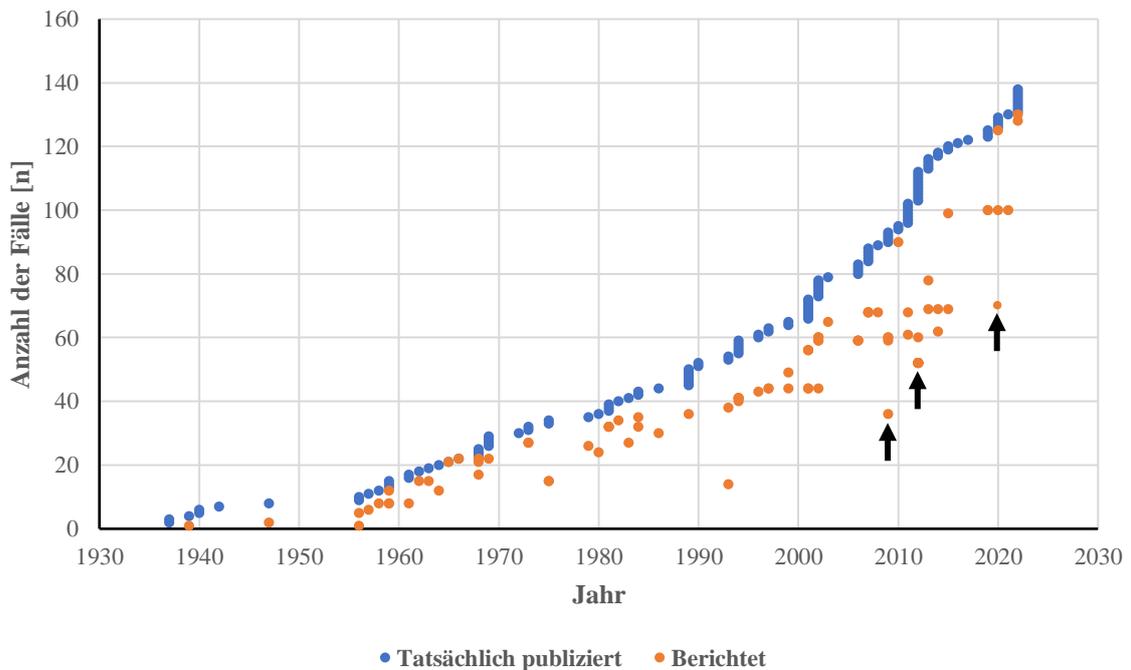


Abbildung 11. Diskrepanz zwischen der Anzahl der tatsächlich publizierten Fälle (blau) und berichteten Fälle (orange) von PSDCA in der Literatur. Die Pfeile zeigen Beispiele einer Diskrepanz von mehr als 50 Fälle.

4.1.5 Die Befragung der Chirurgen und Pathologen

Aus 834 Krankenhäusern mit chirurgischer Abteilung in Deutschland gingen Insgesamt 113 beantwortete Fragebögen ein, davon 68 per Post und 45 per E-Mail. Insgesamt betrug die Rückläuferquote bundesweit 13,5% (n=113/834). Die Kollegen äußerten Dienstjahre zwischen 1 und 40 (Mittelwert \pm SD: 23 \pm 9,3 Jahre; Median 21,5 Jahre) und arbeiteten in Abteilungen mit 5 bis 110 Betten (Mittelwert \pm SD: 41 \pm 20,3 Betten; Median 39 Betten). Die Tabelle 14 zeigt die Verteilung der teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen nach Positionen. Zwei positive Antworten über vorherige PSD-Fälle sind über E-Mail eingekommen, während alle postalischen Rückläufer negativ waren. Diese zwei PSDCA-Patienten waren nie publiziert worden. Ein potentieller dritter Fall wurde nach Prüfung als primäres SCC der Haut bewertet und wurde daher ausgeschlossen.

Von n=1050 Pathologen in Deutschland, die via E-Mail-Newsletter über die Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. kontaktiert wurden, bekamen wir eine Rückmeldung über das Online-Formular von 110 Pathologen (10,5%, n=110/1050). Alle äußerten, dass sie in den letzten 20 Jahren nie ein Resektat mit Pilonidalsinus-Karzinom bearbeitet hätten.

Somit sind aus der bundesweiten Befragung 2 nichtpublizierte PSDCA-Fälle eingegangen. Diese zwei Patienten werden in dieser Arbeit nur in der Berechnung der Inzidenz betrachtet. Da es keine detaillierten klinischen Daten verfügbar sind (wie Demographien, Behandlung oder Überleben), wurden diese zwei Patienten von der anderen Statistik in der Studie ausgeschlossen.

Somit findet man eine Übersicht der gesamten Anzahl der publizierten und berichteten Fälle sowie der ausgeschlossen Fälle im Flussdiagramm in der Abbildung 12.

Tabelle 14. Verteilung der in der Befragung antwortenden Ärztinnen und Ärzte.

	Anzahl [n]	Anteil [%]
Chefarzt/ärztin	65	57,5%
Oberarzt/ärztin	33	29,2%
Facharzt/ärztin	5	4,4%
Assistenzarzt/ärztin	7	6,2%
Belegarzt/ärztin	3	2,7%
Summe	113	100%

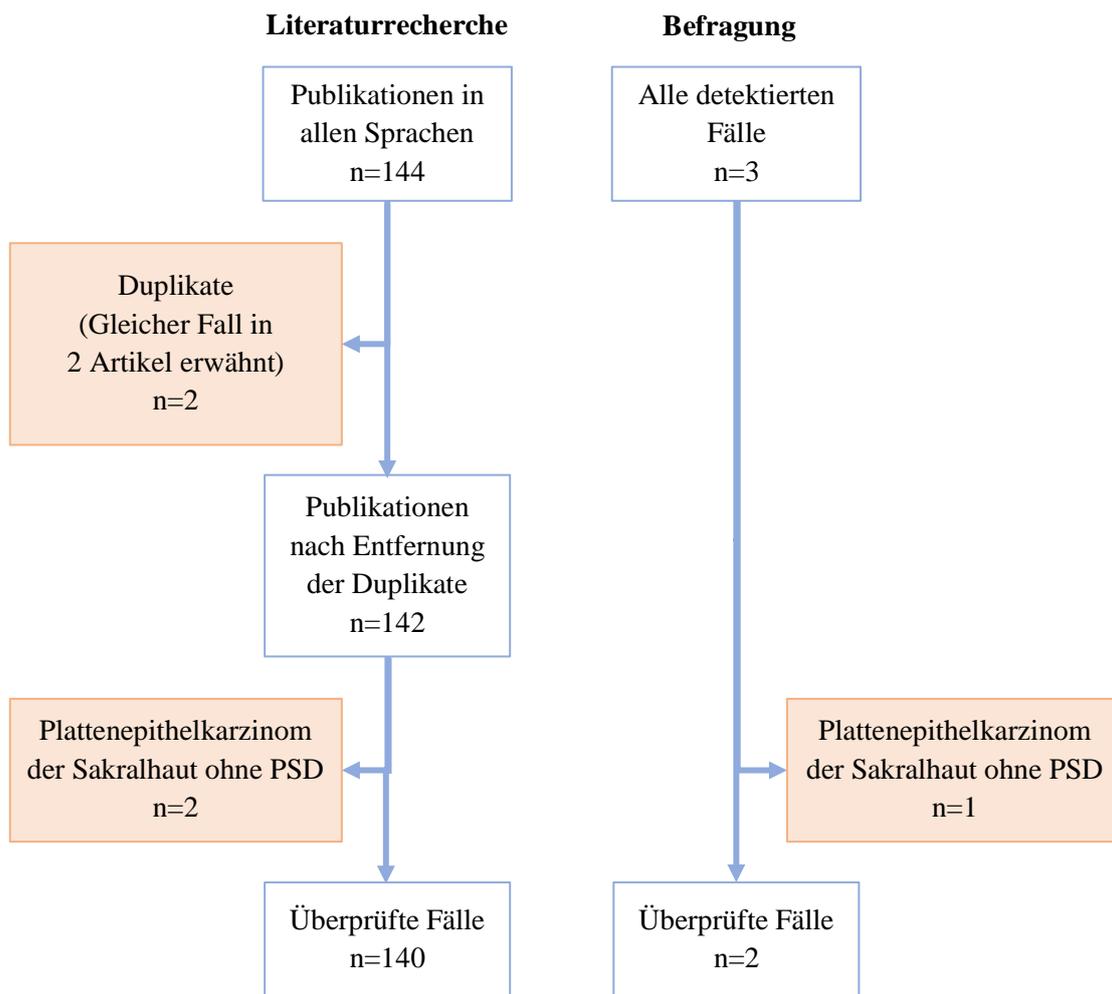


Abbildung 12. Flussdiagramm der eingeschlossenen Fälle.

4.2 Artikelanalyse

Alle 103 Artikel über PSDCA wurden ausführlich analysiert. Wie die Tabelle 15 darstellt, wurden etwa drei Viertel (74,8%, $n=77/103$) aller Artikel auf Englisch verfasst. Demgegenüber fanden wir Publikationen in anderen Sprachen in 19,4% ($n=20/103$) der Fälle, wobei Spanisch die häufigste Sprache war. Die meisten Artikel, die von den Autoren übersehen oder ignoriert wurden, waren in seltenen Sprachen wie Tschechisch oder Japanisch publiziert und somit waren sie nicht in den englischen Datenbanken vorhanden.

Sechs Artikel waren als Volltexte trotz intensiver Suche und Befragung multipler Verlage nicht auffindbar [16; 38; 65; 112; 138; 142]. Diese Artikel reichen bis zum Zeitraum 1937-1968 zurück und haben jeweils einen Patienten pro Fall beschrieben. Einige Daten über diese Patienten konnten von anderen, auch englischen Artikeln herausgezogen werden, die die fehlenden Artikel zitiert haben (Beispiel in der Abbildung 13). Es ist zu vermuten, dass die fehlenden Artikel auch englischsprachig sind. Somit betrug die Quote der Artikel auf Englisch 80,6% ($n=83/103$).

Tabelle 15. Die Verteilung der Publikationen nach der Sprache.

Sprache	Anzahl [n]	Anteil [%]
Englisch	77	74,8%
Spanisch	6	5,8%
Deutsch	2	1,9%
Italienisch	2	1,9%
Russisch	2	1,9%
Türkisch	2	1,9%
Tschechisch	1	1,0%
Niederländisch	1	1,0%
Französisch	1	1,0%
Japanisch	1	1,0%
Portugiesisch	1	1,0%
Serbisch	1	1,0%
Nicht verfügbar	6	5,8%
Summe	103	100%

TABLE 1. *Epidermoid Carcinoma of Pilonidal Sinus*

Year	Author	Age, Sex	Method of Treatment	Result
1900	Wolff ²¹	21 F	Excision followed by curetting of recurrence	Said to be cured; no time given
➔ 1937	Nosti ¹⁴	50 M	Electrosurgical excision	One and one-half years; free of disease
1939	Schubert ¹⁵	46 M	Electrosurgical excision of tumor, part of sacrum and presacral dermoid cyst; fulguration of residual disease in sacrum	Not reported
➔ 1942	Baraldi ³	42 M	Electrosurgical excision	Healed in 2 months; no further follow up
1947	Vara-López ¹⁹	67 F	Excision; X-ray therapy; Second excision; Third excision	Recurred, 1 year; No benefit; Recurred, 1 year; No follow up
1956	Hall and Lee ⁹	42 M	Excision and skin graft; later excision of graft and plastic repair	Free of disease, five years
1957	Weinstein and associates ²⁰	43 M	Excision; skin graft 1 month later	Free of disease, four years
1959	Weinstein and associates ²⁰	51 M	Excision; skin graft 1 month later	Died suddenly 2 months after operation; no autopsy
1959	Hibner and Cohn ¹⁰	55 M	Excision and skin graft; biopsy inguinal node negative	Free of disease, one year
1959	Hibner and Cohn ¹⁰	48 M	Excision three times with recurrence twice in one year	Eleven years; no recurrence after third excision
1961	Terry and Associates ¹⁸	53 M	Excision and skin graft; bilateral radical groin dissection; nodes positive	Died of metastasis; 16 months
1961	Conole ⁶	62 M	Excision and primary closure	Not reported

Abbildung 13. Gaston und Wilde führten 1965 mit ihrem Fallbericht eine ausführliche Literaturanalyse auf [62]. Dies enthielt 16 Patienten mit PSDCA, darunter sind ein Fall von Nosti (1937) und einer von Baraldi (1942) (Pfeile). Diese zwei Publikationen wurden auch in anderen Artikeln zitiert aber konnten trotz intensiver Suche nicht gefunden werden. Aus solchen Tabellen war die Extraktion einiger Daten über diese Patienten möglich.

Bezüglich der Anzahl der Fälle pro Publikation beschrieben 83,5% (n=86/103) aller Artikel jeweils nur einen Fall. Mehr als drei Patienten pro Artikel war die Ausnahme, wie die Tabelle 16 zeigt. Die Werke mit den meist berichteten Patienten stammen aus Syrien (8 Patienten), Portugal (7 Patienten), Makedonien (5 Patienten) und Spanien (4 Patienten). Interessanterweise liegen diese Länder alle im Mittelmeergebiet, wo die PSD-Inzidenz höher als in anderen Ländern ist [48].

Tabelle 16. Die Anzahl der PSDCA-Patienten pro Publikation

Patient pro Publikation	Anzahl [n]	Anteil [%]
1	85	83,5%
2	9	8,7%
3	4	3,9%
4	1	1,0%
5	1	1,0%
7	1	1,0%
8	1	1,0%
Summe	103	100%

4.3 Demographien

4.3.1 Herkunftsländer von PSDCA-Patienten

Mit 35 Patienten (25,0%, n=35/140) sitzt die USA auf dem ersten Platz als Herkunftsland der Patienten, gefolgt von Spanien, Türkei, Portugal und Syrien (Abbildung 14). Bei fehlenden Publikationen sind für 5 Patienten keine Herkunftsinformationen verfügbar. Die Tabelle 17 präsentiert die vollständigen Ergebnisse.

In zwei Publikationen waren die Patienten Immigranten, wobei die Diagnose und Behandlung im Wohnsitzland stattfanden. Im ersten Artikel stammt der Patient aus Italien und wurde in USA versorgt [62], wobei in dem Zweiten wurde PSDCA bei einem griechischen Patient in Deutschland diagnostiziert und behandelt [47].

Aus Deutschland wurden bisher nur 4 Fälle publiziert, drei Patienten davon sind Deutsche und einer ist Grieche. Wie vorher erwähnt wurde, zwei zusätzliche Fälle aus Deutschland wurden durch die Befragung detektiert. Somit haben wir insgesamt sechs PSDCA-Patienten in Deutschland, einer davon stammt aus dem Mittelmeerraum.

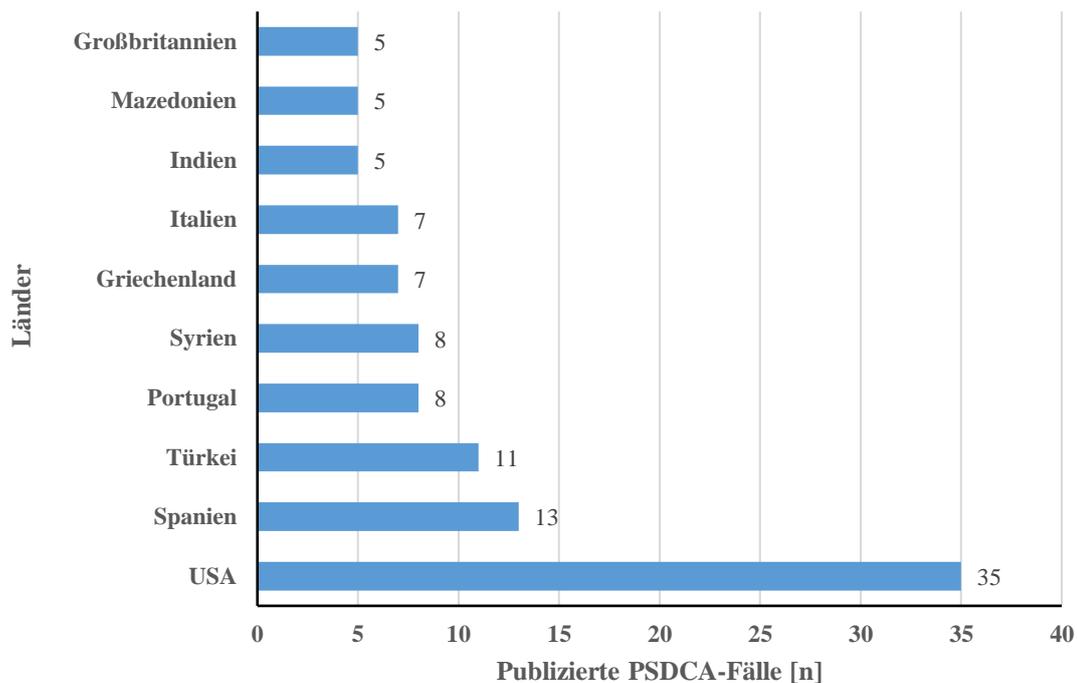


Abbildung 14. Die zehn Herkunftsländer mit den meistpublizierten PSDCA-Fällen. Aus diesen zehn Ländern stammten 74,3% (n=104/140) aller publizierten PSDCA-Fälle. Aus Deutschland sind bisher nur 4 Fälle publiziert.

Tabelle 17. Die Verteilung der PSDCA-Patienten nach den Herkunftsländern.

Land	Anzahl [n]	Anteil [%]	Land	Anzahl [n]	Anteil [%]
USA	35	25,0%	Tschechien	2	1,4%
Spanien	13	9,3%	Georgien	2	1,4%
Türkei	11	7,9%	Japan	2	1,4%
Portugal	8	5,7%	Niederland	2	1,4%
Syrien	8	5,7%	Serbien	2	1,4%
Griechenland	7	5,0%	Australien	1	0,7%
Italien	7	5,0%	Bulgarien	1	0,7%
Indien	5	3,6%	Kroatien	1	0,7%
Makedonien	5	3,6%	Frankreich	1	0,7%
Großbritannien	5	3,6%	Iran	1	0,7%
Deutschland	4	2,9%	Iraq	1	0,7%
Russland	3	2,1%	Libanon	1	0,7%
Israel	2	1,4%	Mexico	1	0,7%
Brasilien	2	1,4%	Schweden	1	0,7%
Kanada	2	1,4%	Unbekannt	4	3,6%

Bezügliche der Weltregionen stammten 42,6% (n=58/136) der Patienten aus der Mittelmeerregion, 27,2% (n=37/136) aus Nordamerika und 19,9% (n=27/136) aus Nordeuropa. Die Grafik in der Abbildung 15 zeigt die Verteilung nach der geographischen Herkunft. Bei 4 Patienten war das Herkunftsland nicht bekannt. Zwei der drei aus Australasien berichteten PSDCA-Fälle kamen aus Japan.

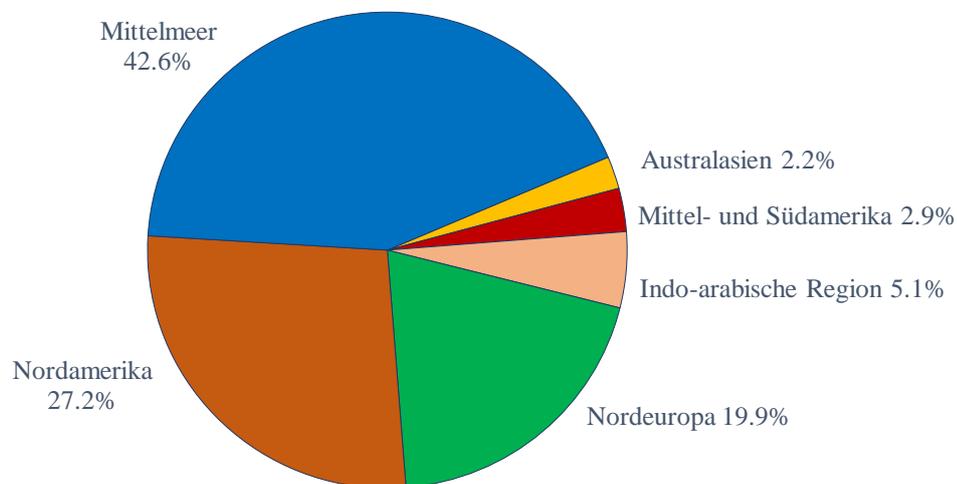


Abbildung 15. Die Verteilung aller PSDCA-Fälle nach den geographischen Regionen der Welt. Es wurden bisher keine PSDCA-Patienten aus Afrika berichtet.

4.3.2 Geschlechterverteilung

Mit 88,6% (n=124/140) war die Mehrheit der PSDCA-Analysepopulation männlich. Dagegen trat die Erkrankungen in 11,4% (n=16/140) der Fälle bei Frauen auf. Somit liegt das Männer:Frauen Verhältnis bei 7,75:1. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 16 dargestellt.

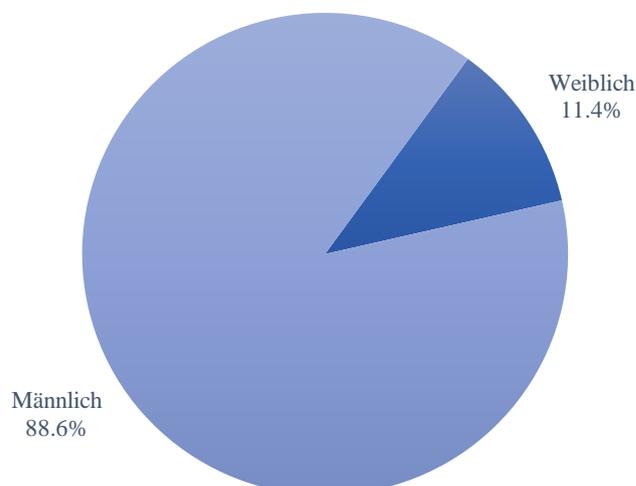


Abbildung 16. Die Geschlechterverteilung der PSDCA-Patienten von 1900 bis 2022.

4.3.3 Altersverteilung

Der Alter der Patienten bei der Diagnose von PSD reichte in den publizierten Studien von 7 bis 65 Jahren (Mittelwert \pm SD: 33,9 \pm 11,9 Jahre; Median 32,0 Jahre). PSDCA trat im Alter zwischen 19 und 86 Jahren auf (Mittelwert \pm SD: 54,0 \pm 11,8 Jahre; Median 55,0 Jahre). In der Altersgruppe von 40 bis 69 Jahren befanden sich 81,4% (n=114/140) der Patienten (Abbildung 17). Die Differenz zwischen den beiden Mittelwerten (Alter bei der Erstdiagnose von PSD und PSDCA) beträgt 20,1 Jahre.

Bezüglich der Zwischenzeit seit der Erstdiagnose der PSD-Krankheit bis zur Erstdiagnose des Karzinoms betrug der Durchschnitt 20,1 Jahre (Mittelwert \pm SD: 20,1 \pm 14,1 Jahre; Median 20,0 Jahre). Diese reichte von einem Jahr bis 62 Jahren mit der Entwicklung der meisten Fällen innerhalb von 30 Jahren nach der PSD-Diagnose (n=95/140, 67,9%). Diese Dominanz ist in der Abbildung 18 verdeutlicht.

Die Analyse des Alters in Anbetracht des Geschlechts ergab keine statistisch signifikanten Altersunterschiede zwischen den Patienten und Patientinnen: der durchschnittliche Alter betrug 54,2 Jahre bei Männern (19 bis 86 Jahre, Mittelwert \pm SD: 54,2 \pm 10,9 Jahre; Median 55,0 Jahre) gegen 52,9 Jahre bei Frauen (19 bis 80 Jahre, Mittelwert \pm SD: 52,9 \pm 17,7 Jahre; Median 57,0 Jahre) (p=0,78, Berechnung mittels t-Test nach Welch bei unterschiedlicher Probegröße) (Abbildung 19, links).

Bezüglich der Latenzzeit waren Frauen etwa 4 Jahre früher betroffen als Männer, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Die durchschnittliche Zeit zur PSDCA-Erstdiagnose betrug 20,6 Jahren bei Männern (1 bis 54 Jahre, Mittelwert \pm SD: 20,6 \pm 12,8 Jahre; Median 20,0 Jahre) verglichen mit 16,0 Jahren bei Frauen (1 bis 62 Jahre, Mittelwert \pm SD: 16,0 \pm 21,7 Jahre; Median 6,5 Jahre) (p=0,42, t-Test nach Welch) (Abbildung 19, rechts).

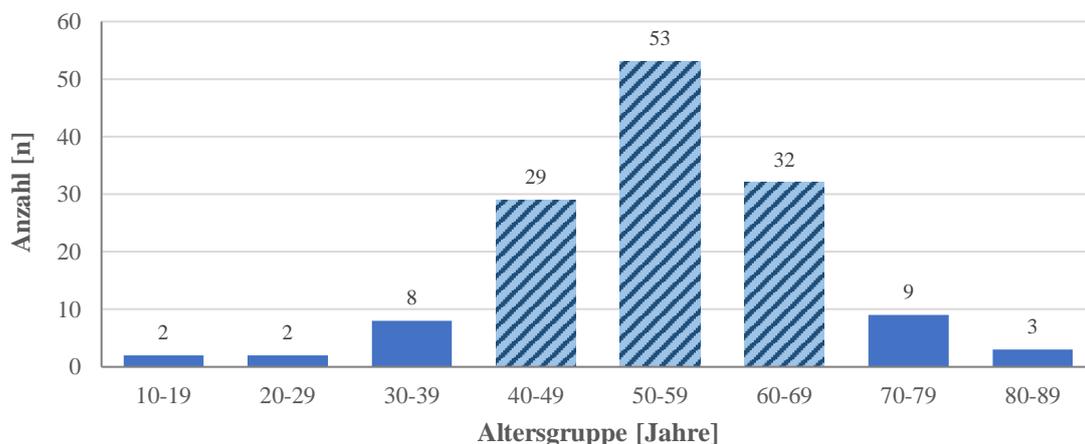


Abbildung 17. Verteilung der Patienten nach der Altersgruppe bei Erstdiagnose des PSD-Karzinoms. Die gestreiften Balken präsentieren die Altersgruppe von 40-69 Jahren, die 81,4% aller PSDCA-Population ausmacht.

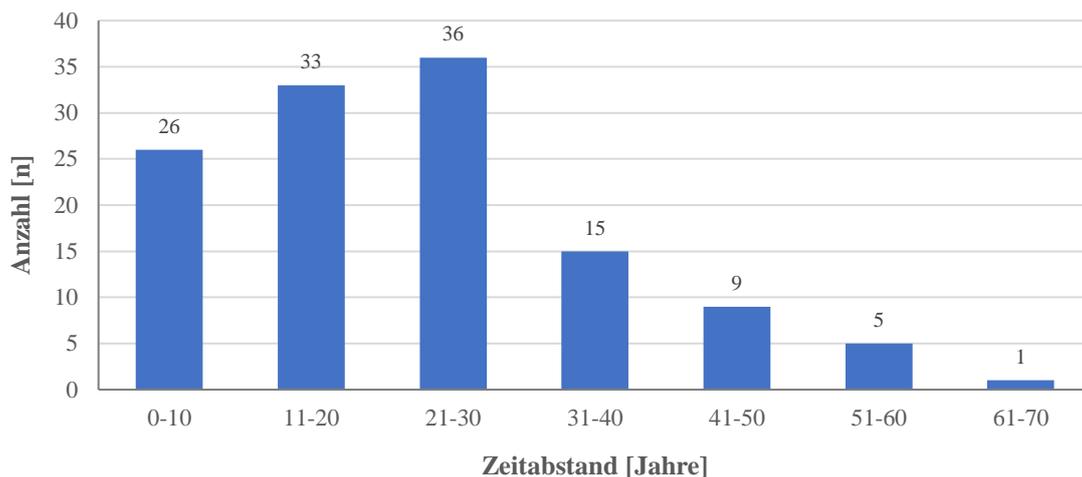


Abbildung 18. Verteilung der Patienten nach dem Zeitabstand zwischen PSD-Erstdiagnose und Karzinom-Erstdiagnose.

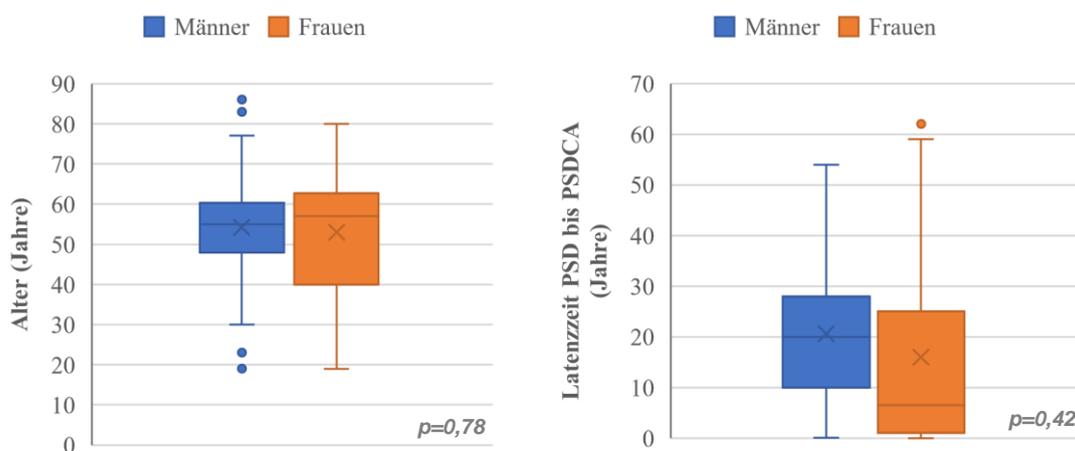


Abbildung 19. Altersverteilung (links) und Latenzzeit (rechts) nach dem Geschlecht der Patienten. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen.

4.4 Anamnese

Während weniger als die Hälfte der PSDCA-Patienten (47,9%, n=67/140) nur chronische PSD-Erkrankung hatten und nicht vorher an PSD operiert waren, wurde bei 28,6% (n=40/140) der Patienten mindestens ein Resektionsverfahren durchgeführt. Etwa 12% (n=16/140) der Patienten wiesen 4 oder mehr PSD-Operationen auf. Zusätzlich ließen 12,9% (n=18/140) der Patienten einen Abszess ohne Resektionsverfahren vorher inzidieren (Tabelle 18).

Tabelle 18. Verteilung der Patienten nach den vorherigen PSD-Operationen in der Anamnese.

	Anzahl [n]	Anteil [%]
Chronischer PSD ohne Operationen	67	47,9%
Abszessinzision	18	12,9%
Eine Operation	9	6,4%
Zwei Operationen	9	6,4%
Drei Operationen	5	3,6%
≥ 4 Operationen	17	12,1%
Keine Angaben	15	10,7%
Summe	140	100%

4.5 Symptome und Untersuchung

Aus der Beschreibung der klinischen Fälle in den Artikeln wurde versucht, die Hauptsymptomatik herauszufinden, die den Patienten veranlasste, die ärztliche Versorgung zu suchen. Wie in Abbildung 20 überblickt werden kann, stellte sich der Hauptteil der Patienten entweder wegen eines nichtheilenden Pilonidalsinus (45,3%, n=53/117) oder eines wachsenden Tumors (33,3%, n=39/117) vor. Andere Hauptbeschwerden enthielten nichtheilenden Ulkus, starke Schmerzen im Gesäßbereich, gelegentliche Blutung und Abszedierung mit oder ohne chronische Entzündung. Es ist erwähnenswert, dass die meisten Patienten eine Kombination von diesen Beschwerden berichteten. Bei 16,4% (n=23/140) der Patienten wurde der Vorstellungsgrund nicht explizit erwähnt.

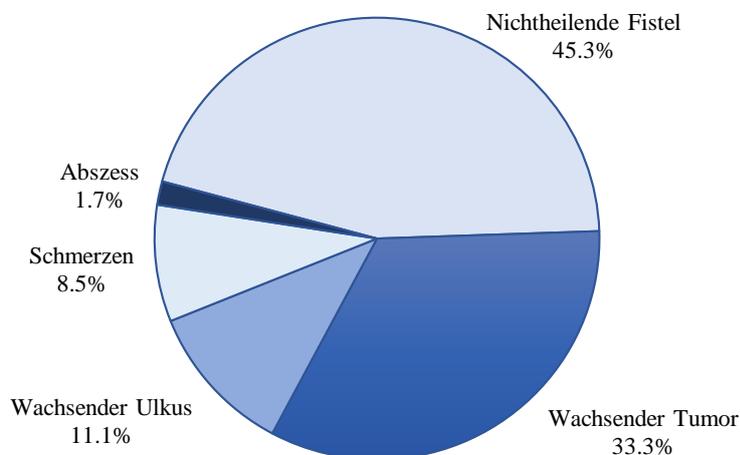


Abbildung 20. Verteilung der PSDCA-Patienten nach den Hauptbeschwerden bei Erstvorstellung.

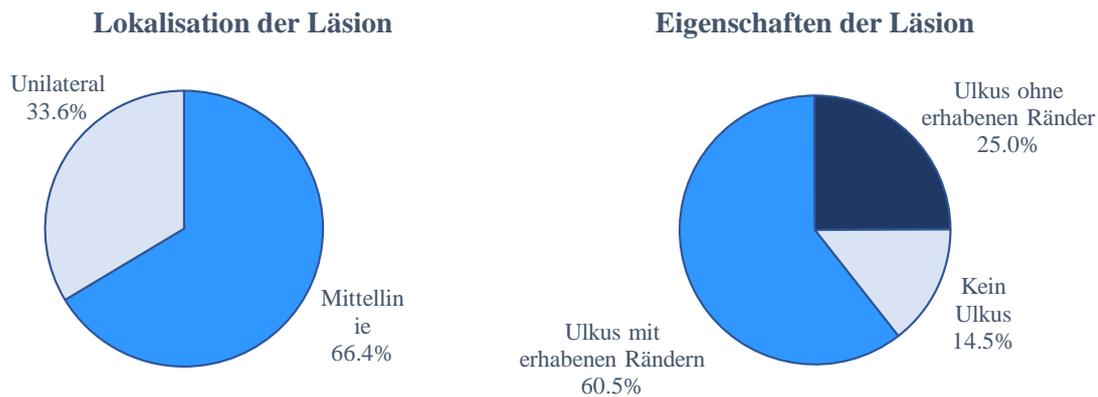


Abbildung 21. PSDCA-Lokalisation: Befund bei der klinischen Untersuchung.

Die Kreisgrafik in der Abbildung 21 zeigen die Untersuchungsbefunde bei den Patienten mit bekannten Angaben. Obwohl man ein Ulkus in der Mehrheit der Patienten erkennen konnte, ließ sich in 14,5% (n=18/124) der Patienten kein Ulkus feststellen. Die meisten Patienten mit einem Ulkus wiesen erhabene Ränder auf: 60,5% aller Patienten (n=75/124), 70,8% der Patienten mit Ulkus (n=75/106). Der Befund dominierte entweder rechts oder links von der Mittellinie in 33,6% (n=37/110) der Patienten. Somit trat das Karzinom bei der Mehrheit der Patienten auf der Mittellinie auf.

Die Abmessungen des Tumors oder des Ulkerns wurden in mehreren Artikeln explizit erwähnt. In anderen mussten wir die Dimensionen aus den beigefügten Bildern entnehmen. Hier reichte die Maximaldurchmesser der Läsion von 0,5 bis 30 cm (Mittelwert \pm SD: 9,0 \pm 5,6 cm; Median 8,0 cm), während die Fläche der Läsion zwischen 0,25 und 565 cm² war (Mittelwert \pm SD: 68,2 \pm 93,5 cm²; Median 39,3 cm²). Eine Darstellung der Ergebnisse mittels Histogramms ist in der Abbildung 22 zu sehen.

Die histologisch festgelegte Tiefe der Invasion wurde nur in n=30/140 Patienten (21,4%) berichtet. Die gesamte Dicke des Tumors betrug in diesen Patienten 0,5 bis 6,5 cm (Mittelwert \pm SD: 3,3 \pm 1,9 cm; Median 3,3 cm). Dies bezog auch eine sonstige Infiltration in die benachbarten Organe wie Knochen mit ein.

4.6 Diagnose

Die Diagnose des PSDCA in den berichteten Patienten erfolgte durch eine von drei Methoden (Abbildung 23, links): entweder als Zufalldiagnose nach PSD-Resektion und ohne präoperativen Verdacht (32,0%, n=39/122), oder durch eine präoperative Biopsie beim klinischem Verdacht (61,5%, n=75/122), oder nach radikaler Resektion der Läsion aber ohne Biopsie trotz einer präoperativen Verdacht auf Malignität (6,6%, n=8/122).

Die Positivität der präoperativen Biopsie in diesen 75 Patienten betrug 92,0% (n=69/75), wobei die Biopsie in 8,0% (n=6/75) der Patienten nicht diagnostisch war (Abbildung 23, rechts). Jedoch wurde in diesen Patienten zu einer radikalen Exzision übergegangen, wobei die histologische Bestätigung der Diagnose postoperativ stattfand.

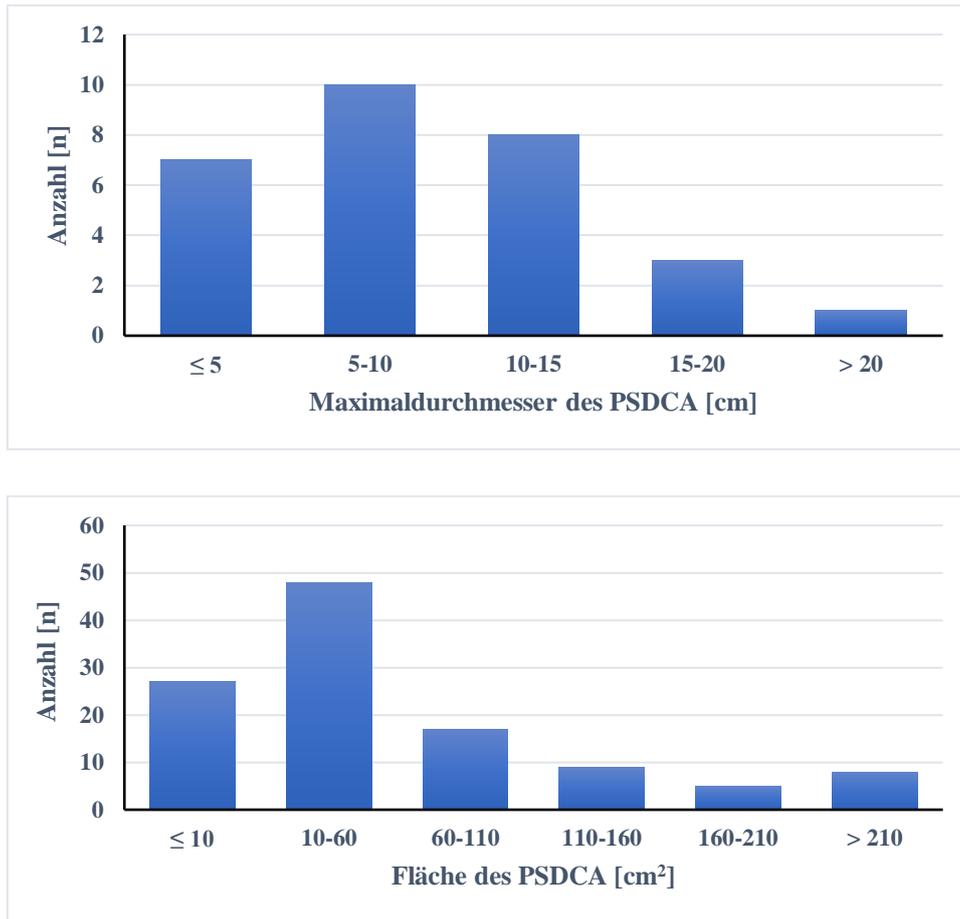


Abbildung 22. Histogramm mit Verteilung der Läsionen nach dem Maximaldurchmesser (oben) sowie nach der gesamten Fläche (unten).

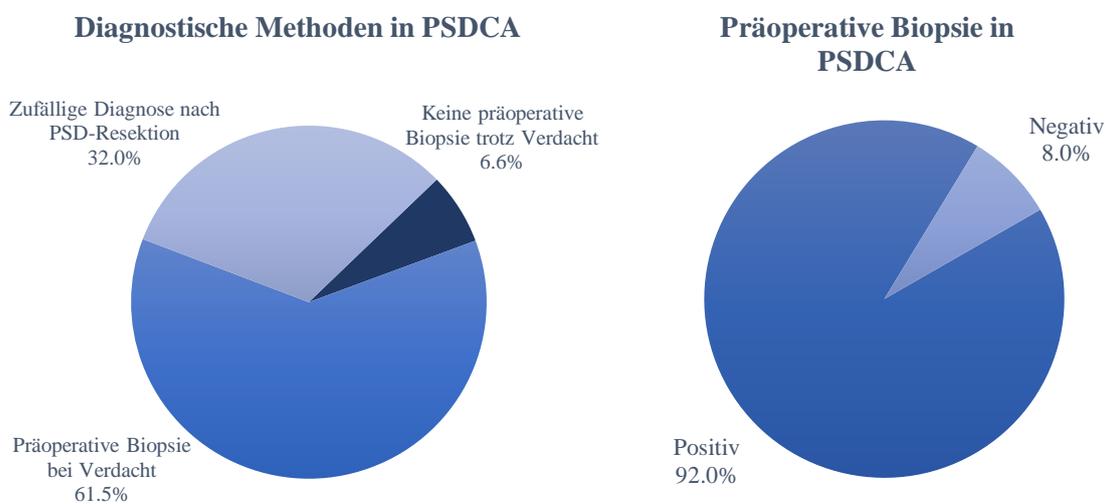


Abbildung 23. Verteilung der präoperativen Diagnosen (links) sowie die diagnostische Sensitivität der präoperativen Biopsie bei PSDCA (rechts).

4.7 Staging

Die Staging-Diagnostik variierte erheblich zwischen den Patienten. Bei den kleinen, zufällig entdeckten Tumoren mit kompletter Resektion wurde oft keine weitere Diagnostik durchgeführt. Andererseits erhielten die Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren eine ausführliche Diagnostik mit Röntgen, CT, MRT, Rektoskopie und inguinale Sonographie.

Die Abbildung 24 zeigt die Staging-Ergebnisse bezüglich lokaler Infiltration (in den Knochen bzw. Analkanal/Rektum), regionaler Metastasierung in die inguinalen Lymphknoten und distaler Metastasierung. Ob der Befall bei der Erstdiagnose oder erst nach Rezidiv aufgetreten ist, wurde hier auch differenziert. Die Grafiken präsentieren jeweils nur die Patienten mit hierzu verfügbaren Angaben in der Literatur. Die Anzahl betrug 122 Patienten beim Knochen, 134 Patienten beim Rektum, 129 Patienten beim Lymphknoten und 129 Patienten bei Fernmetastasen.

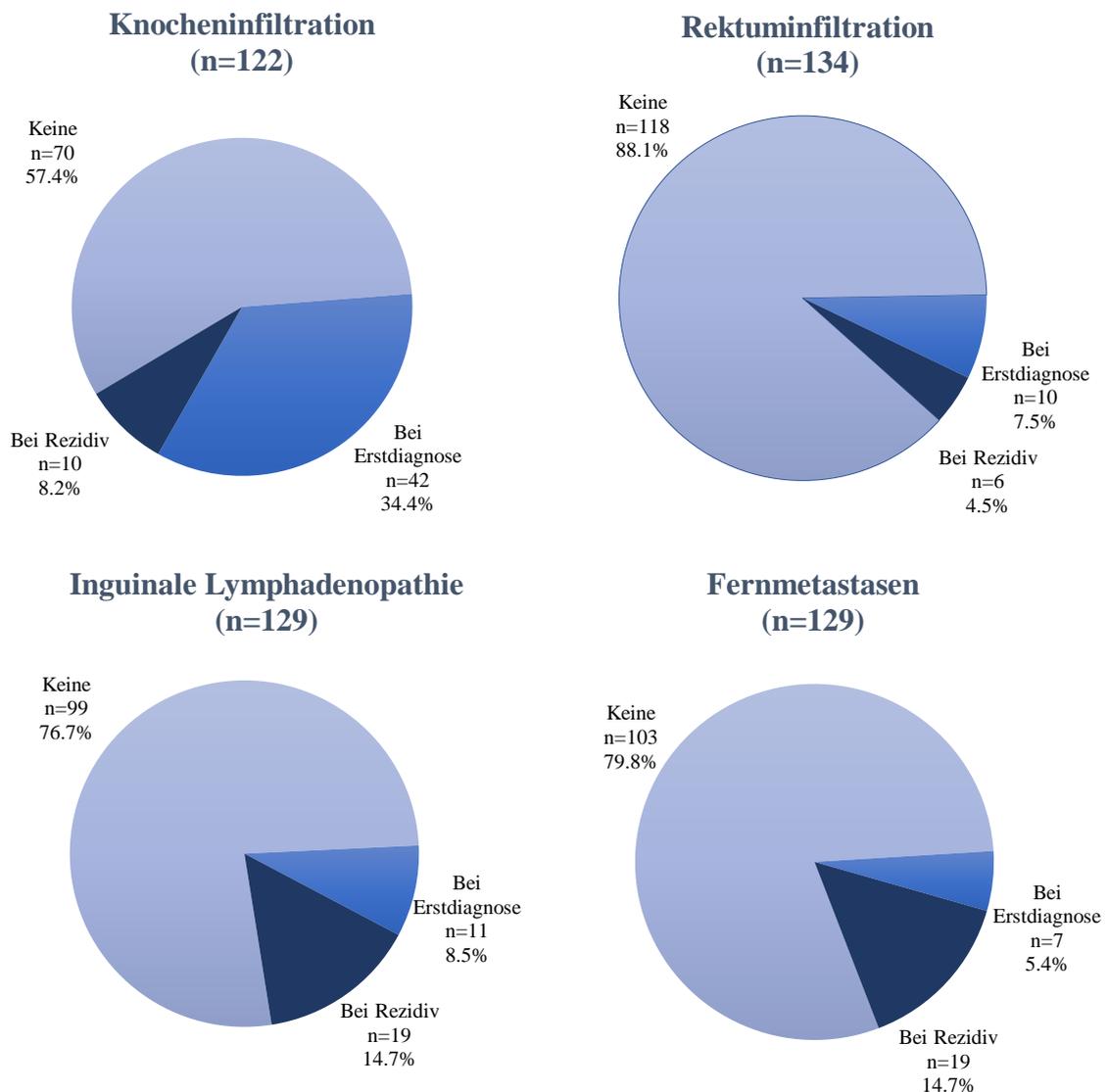


Abbildung 24. Verteilung der Patienten nach der lokalen und distalen Ausbreitung des Tumors, sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei Rezidiv.

4.8 Histologie

Pilonidalsinuskarzinom kann in verschiedenen histologischen Varianten auftreten. Das Plattenepithelkarzinom war die häufigste histologische Form bei 86,4% (n=121/140) verglichen mit 13,6% (n=17/140) für alle anderen Typen zusammen. Wenn man das verruköses Karzinom als Subtyp des SCC betrachtet, steigt der Anteil des Plattenepithelkarzinoms mit 128 Patienten auf 91,4%. Die Tabelle 19 zeigt die Verteilung der Tumoren nach dem histologischen Typ. In zwei Patienten fehlten die genauen Angaben über den histologischen Typ des Tumors [130; 138].

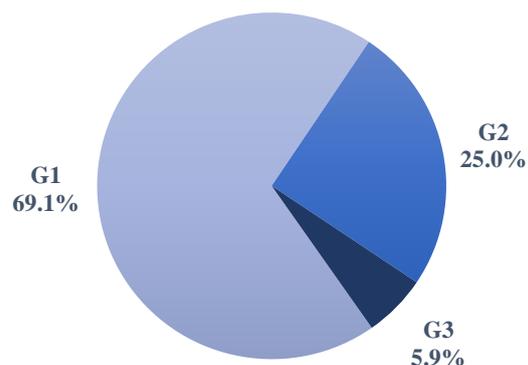
Der Einzelfall mit Adenokarzinom wurde 1940 vom Tendler berichtet, allerdings wurde die Originalpublikation nicht gefunden. Die Information erschien als „Adenokarzinom der Schweißdrüse“ in einer Tabelle im Rahmen eines anderen PSDCA-Berichts mit Literaturanalyse vom Jahr 1962 [24]. Das Rhabdomyosarkom wurde 1989 vom Mirceva in seinem Artikel auf Serbisch berichtet. Hier wurden insgesamt fünf Patienten beschrieben, einer davon zeigte ein Rhabdomyosarkom [109].

Die Daten über die Differenzierung des Tumors waren nur in 68 Fälle vorhanden. Der Hauptteil der Karzinome (69,1%, n=47/68) war gut differenziert (G1). Die Abbildung 25 zeigt die Verteilung der Patienten nach dem Tumorgrad.

Tabelle 19. Histologische Typen des PSDCA (n=140).

Typ	Anzahl [n]	Anteil [%]
SCC	121	86,4%
VCC	7	5,0%
BCC	6	4,3%
SCC/BCC	2	1,4%
Adenokarzinom	1	0,7%
Rhabdomyosarkom	1	0,7%
Keine Angaben	2	1,4%
Summe	140	100%

Abbildung 25. Die Verteilung der Patienten nach dem Tumorgrad. G4-Tumore wurden bei PSDCA nicht berichtet.



4.9 Stadium

Da es kein spezifisches Klassifikationssystem für PSDCA vorhanden ist, adoptierten wir das in der Tabelle 20 gezeigte Staging-System der Hautkarzinome von der Union for International Cancer Control (UICC, 2017) [28]. Hier ist das Folgende zu betonen:

- Minimale Knochenerosion ohne tiefe Infiltration wurde als T3 klassifiziert, während die Tumore mit lokaler Knocheninfiltration wurden in der Gruppe T4a eingeteilt.
- Infiltration ins Rektum oder in den Analkanal wurde als T4b klassifiziert.
- Da das manifestierte PSDCA meistens eine Mittellinienprozess ist, wurden die bilaterale inguinale Lymphknotenmetastasen als N3 und nicht als M1 betrachtet (einige dieser Patienten konnten geheilt werden).
- Iliakale und paraaortale Lymphknotenmetastasen wurden als M1-Tumoren eingeteilt.

Die Abbildung 26 zeigt die Verteilung der Patienten nach dem Tumorstadium bei der Erstdiagnose. Dies erfolgt entweder histologisch bei operierten Patienten oder klinisch durch Staging-Diagnostik in inoperablen Patienten. In mehreren Artikeln waren die vollständigen Daten bezüglich ein oder mehr Komponente des TNM-Systems fehlend. Daher betrifft die abgebildete Analyse nur 85,7% der Patienten (n=120/140). Zu beachten ist der kleine Anteil der Frühstadien I und II (insgesamt 15,8%, n=19/120) im Vergleich zu den lokal oder regional fortgeschrittenen Karzinomen in den Stadien III und IV.

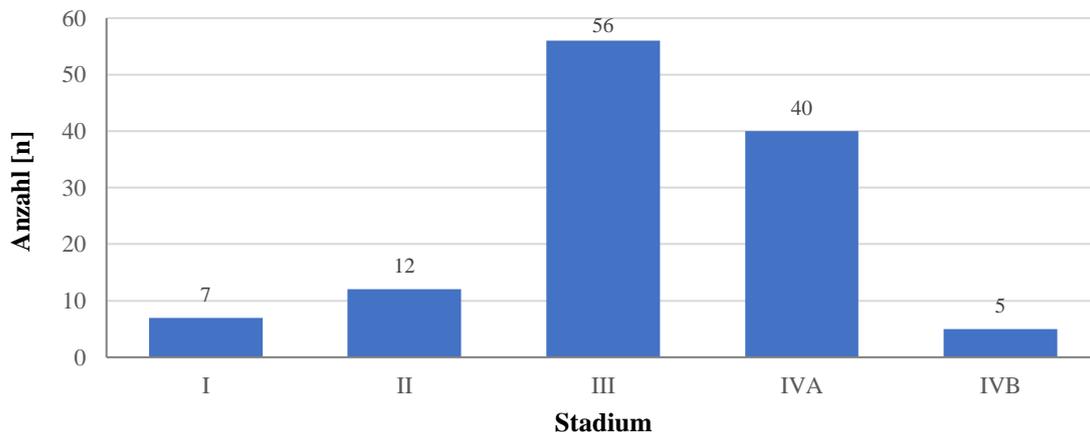


Abbildung 26. Tumorstadium des PSDCA bei Erstdiagnose (n=120; bei n=20 Patienten wurden keinen vollständigen Angaben berichtet).

Tabelle 20. Das Staging-System für Hautkarzinome (UICC 2017) [28].

T – Primary Tumor			
TX	Primary tumor cannot be identified		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension		
T2	Tumor >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension		
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion ^a		
T4a	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion		
T4b	Tumor with axial skeleton invasion including foraminal involvement and/or vertebral foramen involvement to the epidural space		
N – Regional Lymph Nodes			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node 3 cm or less in greatest dimension		
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension or in multiple ipsilateral nodes none more than 6 cm in greatest dimension		
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension		
M – Distant Metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastatic disease ^b		
Staging			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T1-3	N2-3	M0
	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

^a Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or > 6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumor); perineural invasion for T3 classification is defined as clinical or radiographic involvement of named nerves without foramen or skull base invasion or transgression.

^b Contralateral nodes in non-melanoma non head and neck cancer are distant metastases.

4.10 Behandlung

Chirurgische Resektion ist die einzige kurative Therapie für PSDCA. Wie die Tabelle 21 zeigt, wurde bei einigen Patienten (5%, n=7/140) wegen Op-Ablehnung oder Fernmetastasen keine Resektion durchgeführt. Alle anderen Patienten (n=133) unterzogen sich einer chirurgischen Resektion, die von palliativem Debridement über radikale lokale Exzision bis zur Mitentfernung der betroffenen Strukturen wie Steißbein, Kreuzbein oder Rektumextirpation reichten. Die totale Anzahl der Operationen variierte erheblich von 0 bis 14 Operationen (Mittelwert \pm SD: 2,0 \pm 1,2 Operationen; Median 1,0 Operation).

Tabelle 21. Die Verteilung aller Patienten nach der totalen Anzahl der Operationen.

Operationen	Anzahl [n]	Anteil [%]
Keine Operationen	7	5,0%
1 Operation	68	48,6%
2 Operationen	36	25,7%
3 Operationen	13	9,3%
≥ 4 Operationen	10	7,1%
Keine Angaben	6	4,3%
Summe	140	100%

Wie die Abbildung 27 zeigt, erfolgte der Wundverschluss primär in fast der Hälfte der operierten Patienten (49,1%, n=53/108). Dies erfolgte entweder durch direkte Naht bei kleinen Läsionen oder mittels Lappenplastik. Die Wunden durften in 43,5% (n=47/108) der Patienten sekundär heilen. Verzögerter Wundverschluss erfolgte in 7,4% (n=8/108) der Patienten, entweder mittels Lappenplastik oder Hauttransplantation. Adjuvante Therapie wurde in 36,6% (n=48/131) der Patienten in Form einer Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie verabreicht (Abbildung 28).

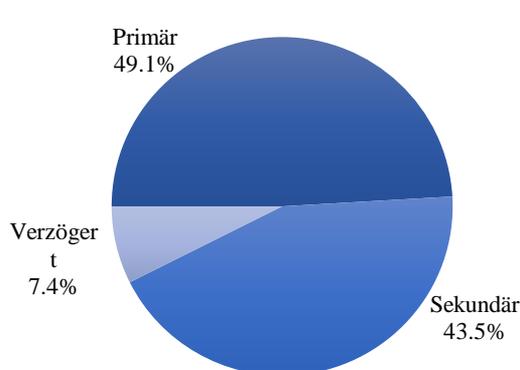


Abbildung 27. Wundmanagement nach primärer Operation des PSDCA.

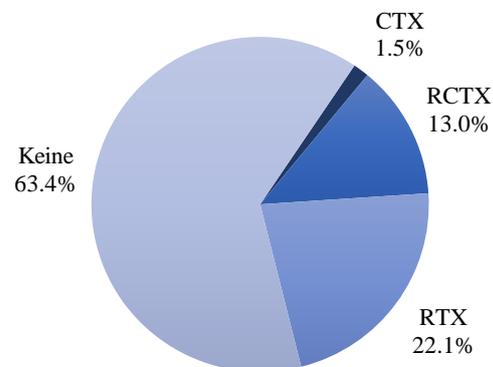


Abbildung 28. Die Verteilung der Patienten nach der Verabreichung einer adjuvanten Behandlung (CTX, Chemotherapie; RTX, Radiotherapie; RCTX, Radiochemotherapie).

4.11 Follow-up

Die Abbildung 29 stellt das Flussdiagramm aller in der Literatur berichteten Patienten dar. Zehn Patienten von 140 (7,1%) erhielten bei Metastasen oder schlechtem Allgemeinzustand nur palliative Therapie. Alle anderen Patienten (n=130/140, 92,9%) wurden mit kurativer Intention behandelt. Bei 22,3% (n=29/130) der Patienten in dieser Gruppe wurden keine Follow-up-Daten im Artikel erwähnt. Bei dem Rest (n=101, 77,7% der 130 kurativ behandelten Patienten, 72,1% aller 140 Patienten) wurde der weitere Verlauf dokumentiert. Das Follow-up der Patienten in den publizierten Artikeln variierte erheblich von einem Monat bis 18 Jahren und betrug im Schnitt 3,4 Jahre (Mittelwert \pm SD: 40,6 \pm 45,3 Monate; Median 24,0 Monate).

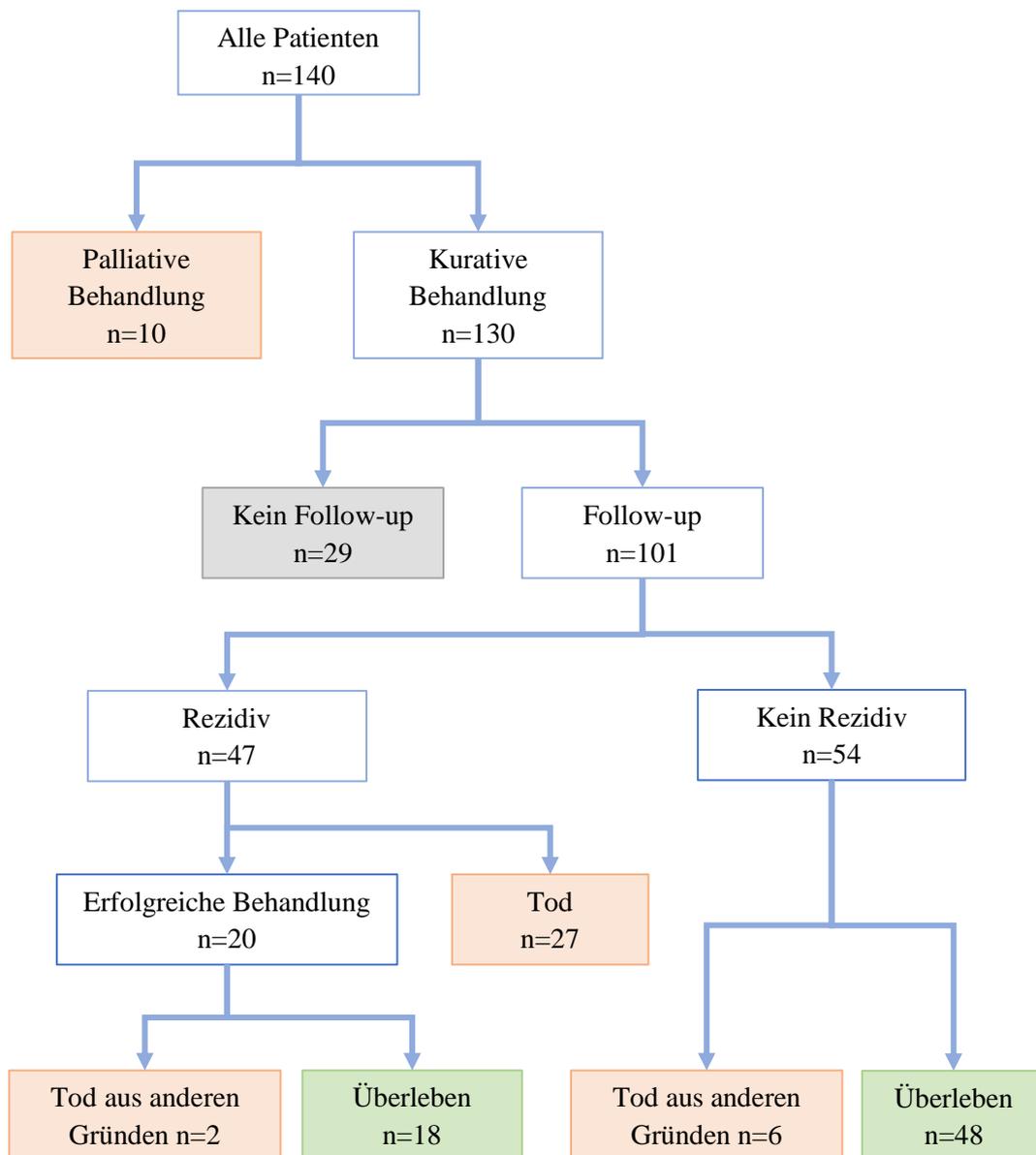


Abbildung 29. Follow-Up-Flussdiagramm aller publizierten PSDCA-Patienten weltweit zwischen 1900 und 2022.

4.11.1 Überlebensanalyse

Die Abbildung 30 legt die krankheitsspezifische Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve dar. Aus der Kurve kann eine Überlebensrate von 62,2% für 3 Jahre, 60,3% für 5 Jahre, und 53,6% für 10 Jahre erzeugt werden. In den ersten 24 Monaten traten 81,1% (n=30/37) der zu erwarteten Tode ein. Nach 81 Monaten (6,75 Jahren) wurden keine Todesfälle mehr dokumentiert. Somit betrug die langzeitige Überlebensrate knapp 54%.

Die Abbildung 31 vergleicht die Überlebensrate zwischen den Frühstadien (Stadium I bis III, n=54) und den fortgeschrittenen Fällen (Stadium IVA und IVB, n=42). Analysiert wurden nur die Patienten, deren Stadium bekannt ist und diejenige, die nachverfolgt werden konnten (n=96, 68,6% aller 140 Patienten in der Studie). Die Fünf-Jahre-Überlebensrate betrug 71,7% in den Frühstadien gegen 47,8% in den Spätstadien. Dieser Unterschied zwischen den zwei Gruppen war statistisch signifikant (p=0,0022). Die Langezeit-Überlebensrate für Stadium IV betrug 35,9%.

Ebenfalls war die Überlebens-Prognose schlechter beim Lymphknotenbefall. Die Abbildung 32 vergleicht die Überlebensrate zwischen den N0-Patienten (n=104) und den lymphknotenpositiven Patienten (n=27) bei der Erstdiagnose mit Anbetracht des Größenunterschieds der Gruppen. Hier überlebten nur 5 von den 27 Patienten (18,5%) mit positiven Lymphknoten nach der Behandlung. Der Unterschied zwischen der zwei Gruppen war statistisch signifikant (p<0,0001).

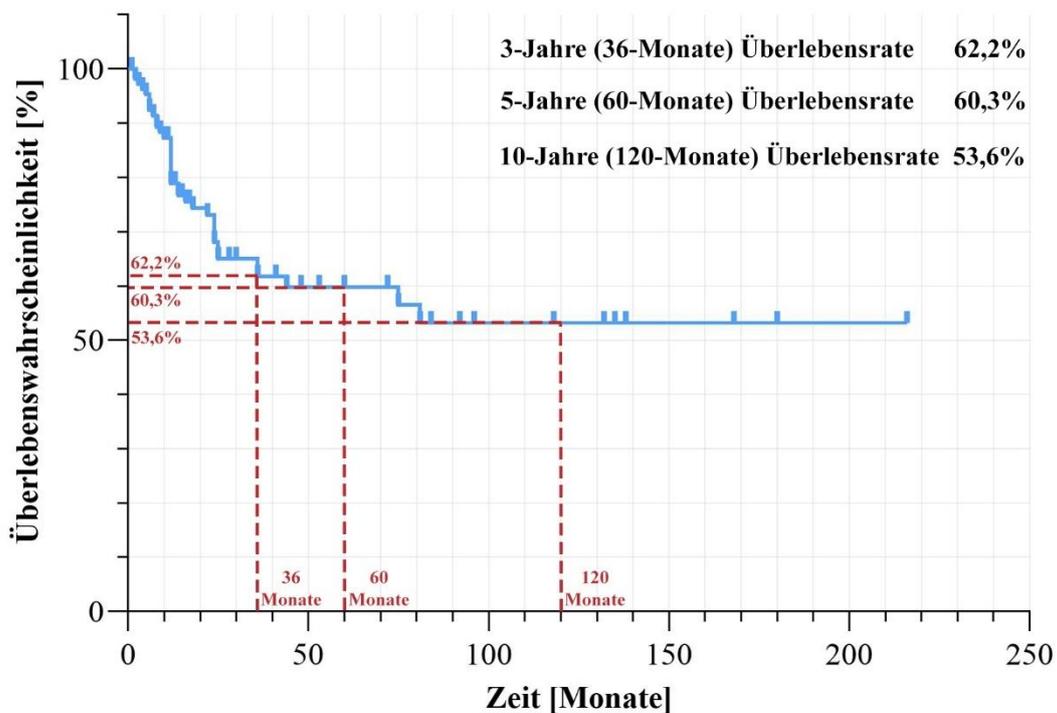


Abbildung 30. Krankheitsspezifische Überlebensanalyse des PSDCA. Die Analyse schließt n=111 Patienten ein. Ausgeschlossen sind n=29 von 140 Patienten (20,7%), deren Fallberichte keinen Angaben zur Nachsorge enthielten.

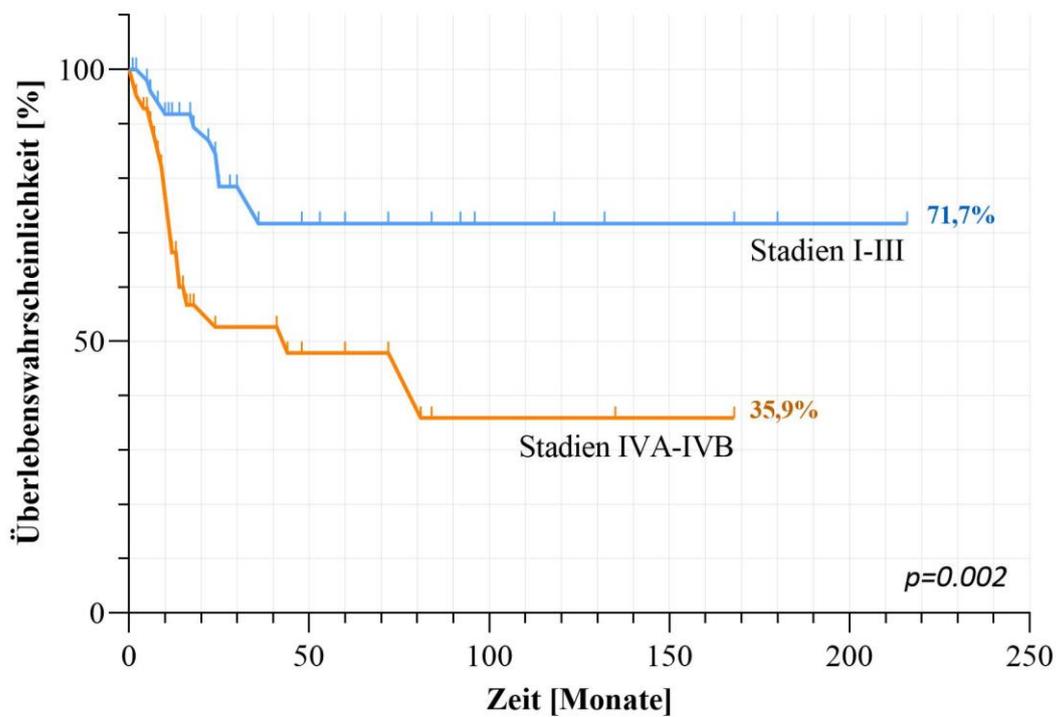


Abbildung 31. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben in den Tumorstadien I bis III (blau) gegenüber Stadium IV (orange).

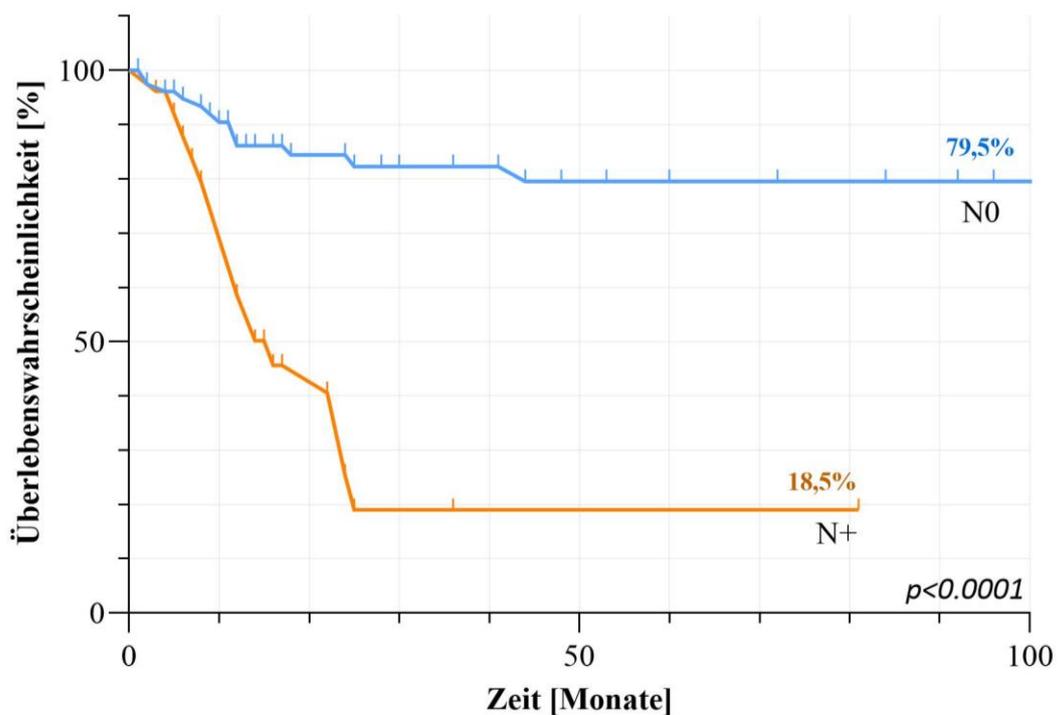


Abbildung 32. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben in den Lymphknotennegativen PSDCA-Patienten (blau) mit dem der Patienten mit betroffenen Lymphknoten bei Erstdiagnose (orange).

Weiter stellt die Abbildung 33 einen Vergleich der Überlebensrate zwischen den gut differenzierten Tumoren (G1, n=47) und den anderen mäßig- und schlechtdifferenzierten Tumoren (G2 und G3, n=21) dar. Analysiert wurden hier die Patienten, deren Grad bekannt ist (n=69, 49,3% aller 140 Patienten in der Studie). Die Fünf-Jahre-Überlebensrate betrug 70,5% in den gut differenzierten Tumoren gegen 32,0% in den Rest. Dieser Unterschied zwischen den zwei Gruppen war statistisch signifikant ($p=0,0018$).

Die Langzeit-Überlebensrate in G2- und G3-Tumoren betrug 32,0% gegenüber 47,0% bei G1-Tumoren. Da nur circa die Hälfte der Publikationen explizite Angaben über die Differenzierung des Tumors enthielten, konnten wir in der Grad-bezogenen Überlebensanalyse n=69 Patienten einschließen (im Vergleich zu n=111 Patienten bei der gesamten Überlebensanalyse). Daher zeigten die Ergebnisse, dass die Langzeit-Überlebensrate für G1-Tumore bei 47,0% niedriger ist als die gesamte Überlebensanalyse bei 53,6%. Das kann bedeuten, dass die Mehrheit der Tumore in den Publikationen mit fehlenden Angaben gut differenziert waren.

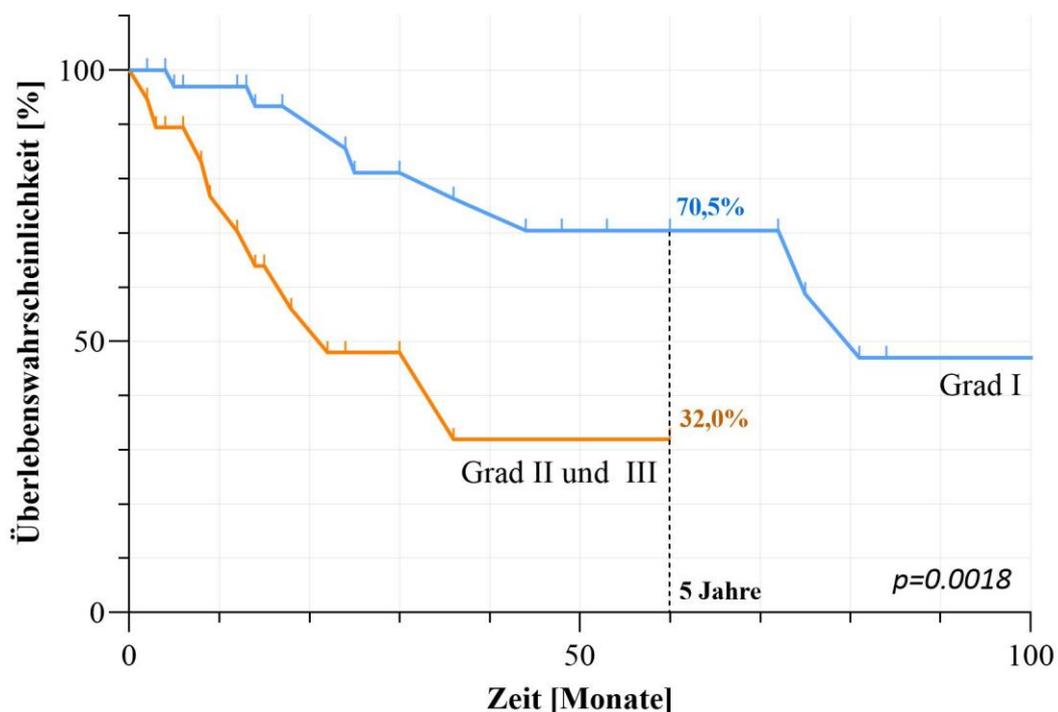


Abbildung 33. Überlebensanalyse von PSDCA-Patienten nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben bei G1-Tumoren (blau) gegenüber G2- und G3-Tumoren (orange). Die Analyse schließt n=69 Patienten ein. Nicht eingeschlossen sind n=71 von 140 Patienten (50,7%), deren Fallberichte keinen Angaben zum Tumorgrad enthielten.

4.11.2 Rezidivanalyse

Ein Rezidiv trat in 46,6% (n=47/101) der Patienten, die mit kurativer Intention behandelt wurden und nachverfolgt werden konnten. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde in n=40 aus den 47 Rezidivfällen berichtet (85,1%) und betrug im Schnitt etwa 15 Monate (Mittelwert \pm SD: 15,1 \pm 24,8 Monate; Median 8,0 Monate). Die Rezidivzeit reichte von einem Monat (bei gesicherter R0-Resektion) bis 132 Monaten (11.0 Jahre) bei einem Patienten mit multiplen PSD-Rezidiven nach Behandlung des Karzinoms.

Aus den 47 Patienten mit Rezidiv nach kurativer Behandlung waren die Angaben über den Rezidivort in 44 Patienten vorhanden (Tabelle 22). Es ist deswegen darauf hinzuweisen, dass das Rezidiv in 13 Patienten (29,6%) in multiplen Orten aufgetreten ist. Deswegen sind die Anzahlen in der Tabelle 22 überlappend.

Beim Rezidivgeschehen wurden die Patienten je nach Rezidivort weiterbehandelt. Bei Fernmetastasen wurde nur eine palliative Chemo- bzw. Radiotherapie angeboten. Bei resektablen Tumoren wurde eine erneute radikale Resektion vorgenommen. Dies war in 20 aus 47 Patienten erfolgreich (42,6% der Patienten mit Rezidiv).

Das Rezidiv war mit schlechterer Prognose behaftet, wobei 57,4% der Patienten (n=27/47) an Karzinom verstorben sind und die Überlebensrate auf 42,6% gesunken ist. Die Abbildung 34 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,0034) in der Überlebensrate zwischen den kurativ behandelten Patienten ohne Rezidiv (n=101) und der Untergruppe mit Rezidiv (n=47).

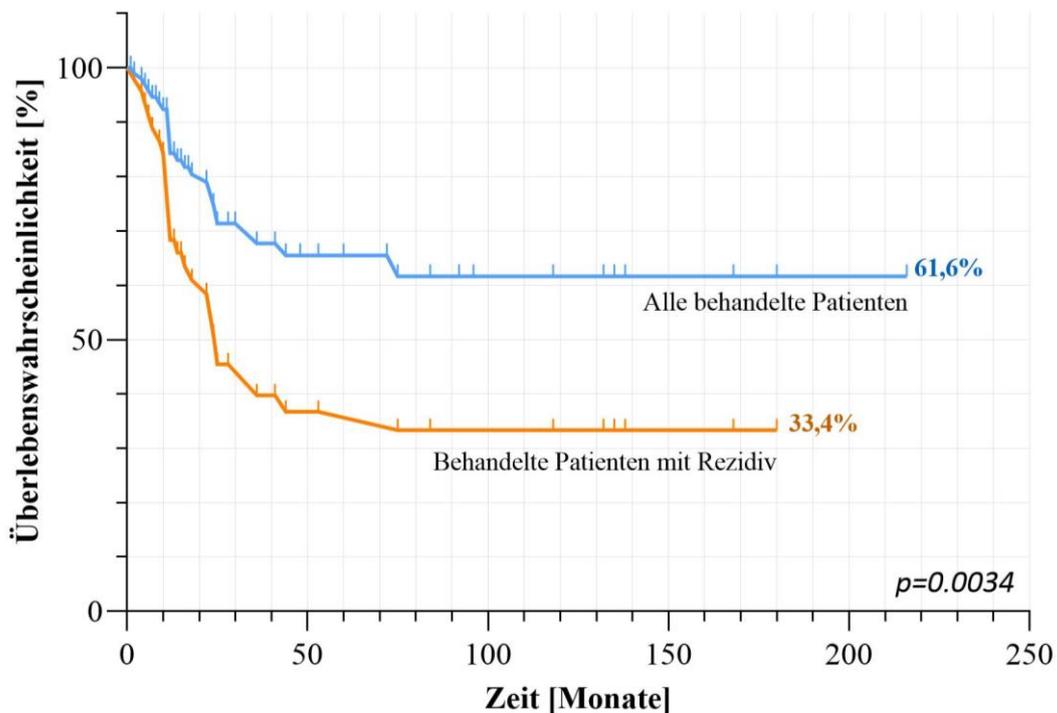


Abbildung 34. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Analyse zeigt einen signifikanten Überlebensunterschied zwischen den kurativ behandelten Patienten (blau, n=101 nach Ausschluss der 10 nicht heilbaren Patienten mit palliativer Behandlung) und der darunter inkludierte Rezidivgruppe (orange, n=47) (p=0,0034). Die 3-Jahre, 5-Jahre und 10-Jahre Überlebensrate bei Rezidiv betragen 39,7%, 36,7% bzw. 33,4%.

Tabelle 22. Verteilung der Patienten nach dem Rezidivort.

	Anzahl [n]	Anteil [%]
Lokalrezidiv	34	75.6%
Lymphknotenrezidiv	15	33.3%
Fernrezidiv	13	28.9%

4.11.3 Sterblichkeit

Insgesamt betrug die Sterblichkeit von PSDCA 37,8% nach 3 Jahren, 39,7% nach 5 Jahren und 46,4% nach 10 Jahren. Das Sterben trat zwischen 2 Monaten und 6,8 Jahren auf (Mittelwert \pm SD: 18,2 \pm 17,6 Monate; Median 12,0 Monate).

Acht Patienten (5,7%, n=8/140) in der Studie sind trotz Karzinom-Heilung aus anderen Gründen verstorben (6 nach primärer Heilung, 2 nach erfolgreicher Rezidivbehandlung). Die Tabelle 23 listet die Todesursachen bei dieser Gruppe auf, wobei der Myokardinfarkt die häufigste Ursache in circa einem Drittel der Patienten ist.

Tabelle 23. Todesursachen von PSDCA Patienten, die aus nicht neoplastischen Gründen verstorben sind.

Grund	Anzahl [n]	Anteil [%]
Myokardinfarkt	3	37,5%
Pneumonie mit Herzinsuffizienz	1	12,5%
Lungenembolie	1	12,5%
Schwerer Schlaganfall	1	12,5%
Keine Angaben	2	25,0%
Summe	8	100%

4.11.4 Einfluss der adjuvanten Therapie

4.11.4.1 Einfluss der adjuvanten Therapie auf die Rezidivrate

Die Abbildung 35 zeigt die Analyse des Rezidivens ohne und mit adjuvanter Therapie. Hier wurde die 5-Jahre Rezidivrate zwischen zwei Gruppen verglichen: 63 Patienten ohne adjuvante Therapie und 28 Patienten mit postoperativer Radiotherapie, Chemotherapie oder beide zusammen. Die rein palliativ behandelten Patienten sowie jene mit fehlenden Angaben wurden ausgeschlossen. Die Analyse zeigt ein rezidivfreies 5-Jahre-Überleben von 54,4% mit adjuvanter Therapie gegen 52,9% ohne adjuvante Therapie. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,82$).

Auch in der Stadien-Analyse war kein Unterschied in der Überlebensrate zwischen den Gruppen nachzuweisen (insgesamt n=83 Patienten mit vorhandenen Daten). Wie die Abbildung 36 zeigt, hat die adjuvante Therapie in den Stadien I bis III sowie im Stadium IV einen leichten Vorteil bezüglich Rezidivrate, jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0,31 bzw. 0,56).

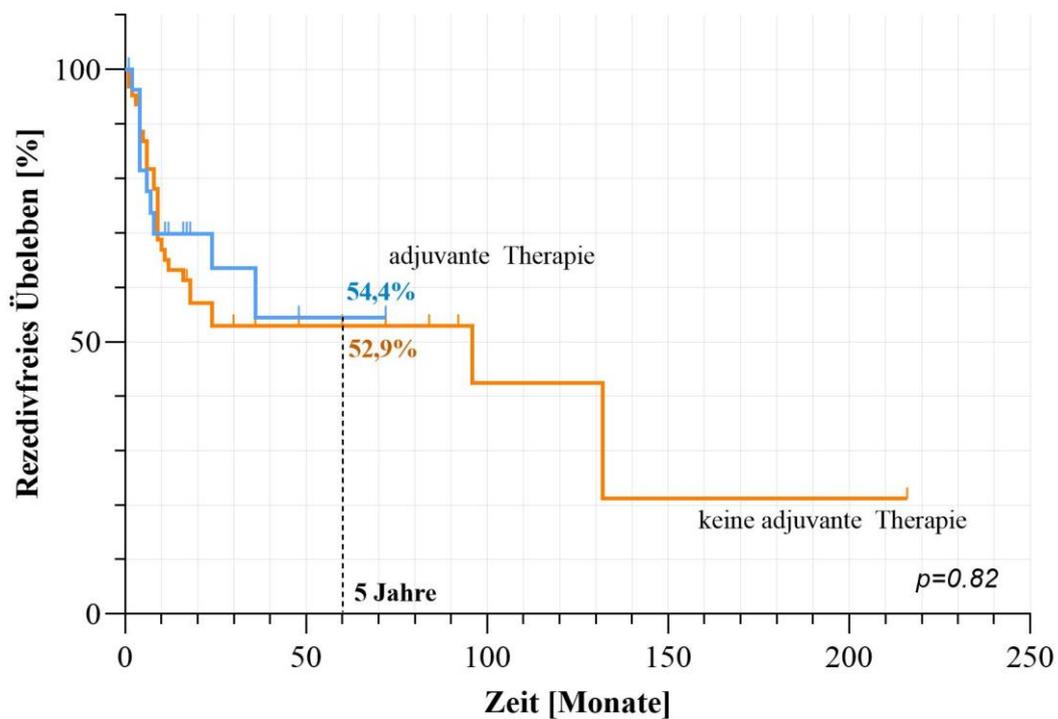


Abbildung 35. Rezidivfreies Überleben ohne (orange, n=63) und mit adjuvanter Therapie (blau, n=28) bei nicht palliativ behandelten PSDCA-Patienten mit vorhandenen Angaben über Follow-up (n=91).

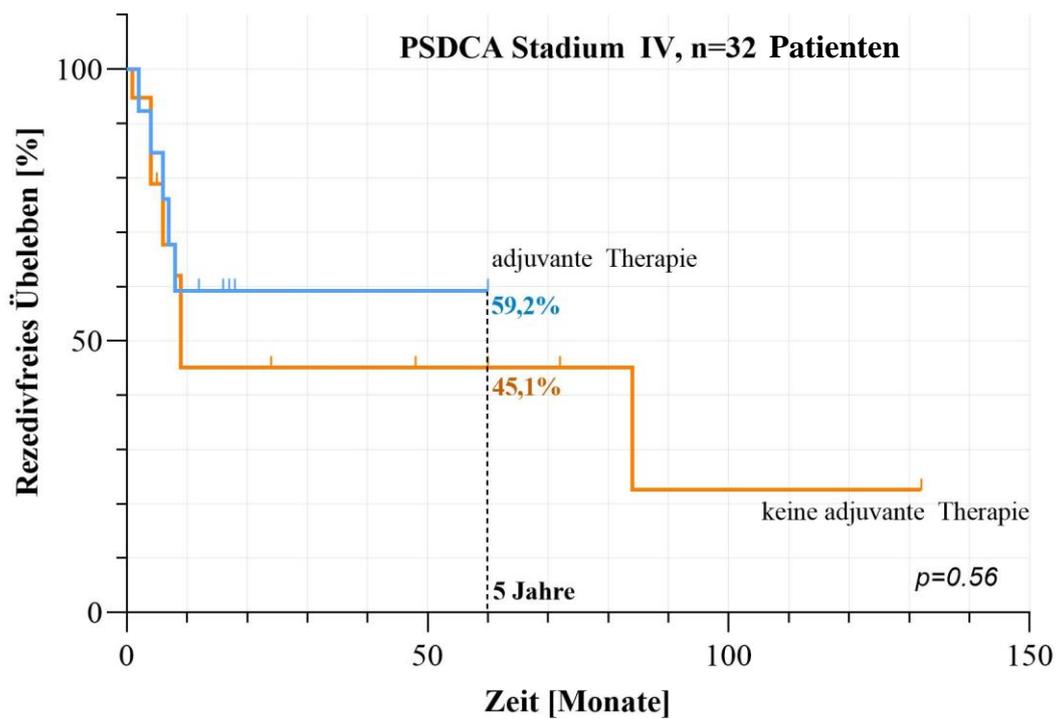
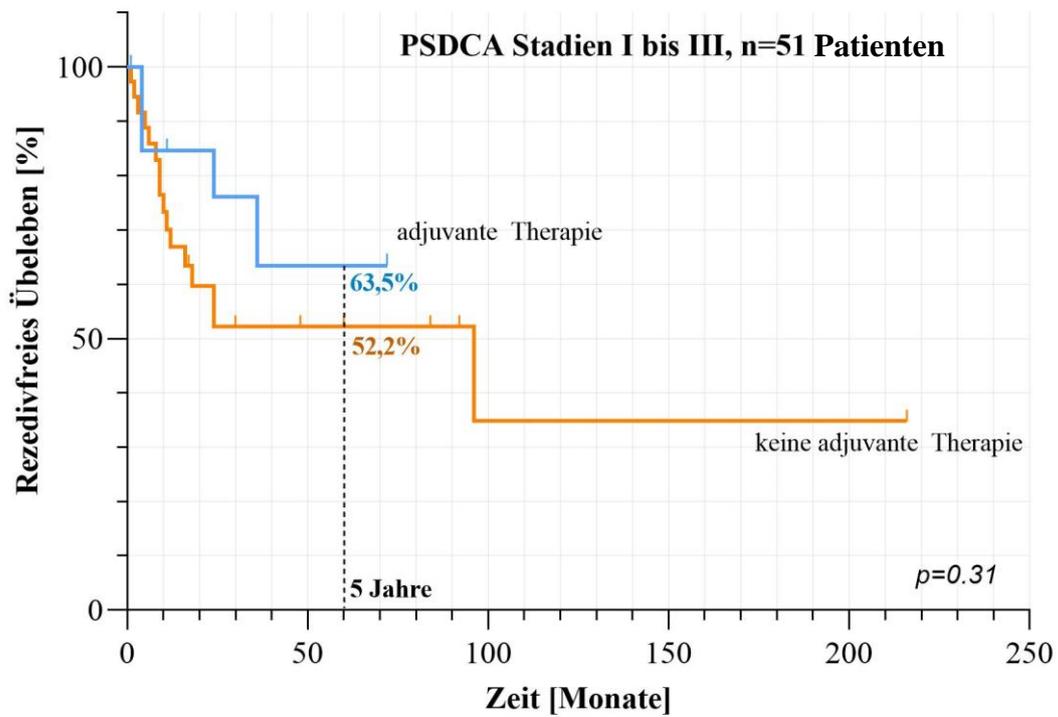


Abbildung 36. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafiken vergleichen das rezidivfreie Überleben bei den Patienten mit und ohne adjuvante Therapie in den Stadien I bis III (oben) sowie Stadium IV (unten).

4.11.4.2 Einfluss der adjuvanten Therapie auf die Überlebensrate

Ob die adjuvante Therapie einen Überlebensvorteil bringt oder nicht, lässt sich aus der Abbildung 37 entnehmen. Verglichen wurden 30 Patienten, die eine postoperative Radiotherapie, Chemotherapie oder beide mit kurativer Intention bekamen, mit 66 Patienten, bei denen keine postoperative adjuvante Behandlung appliziert wurde. Die rein palliativ behandelten Patienten sowie die Publikationen ohne ausreichende Angaben wurden ausgeschlossen. Die Analyse zeigt ein 5-Jahre-Überleben von 43,9% mit adjuvanter Therapie gegenüber 70,4% ohne adjuvante Therapie. Die schlechtere Überlebensrate mit adjuvanter Behandlung könnte auf das fortgeschrittene Stadium bzw. auf die schlechten prognostischen Faktoren zurückgeführt werden. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,37$).

Des Weiteren führten wir die gleiche Analyse für die $n=86$ Patienten mit bekanntem Stadium durch. Die $n=7$ Patienten in den Stadien I oder II erhielten keine adjuvante Therapie und wurden daher von dieser Stadium-Analyse ausgeschlossen. Die Abbildung 38 zeigt keinen signifikanten Überlebensvorteil der adjuvanten Therapie weder im Stadium III noch im Stadium IV ($p=0,87$ bzw. $0,95$).

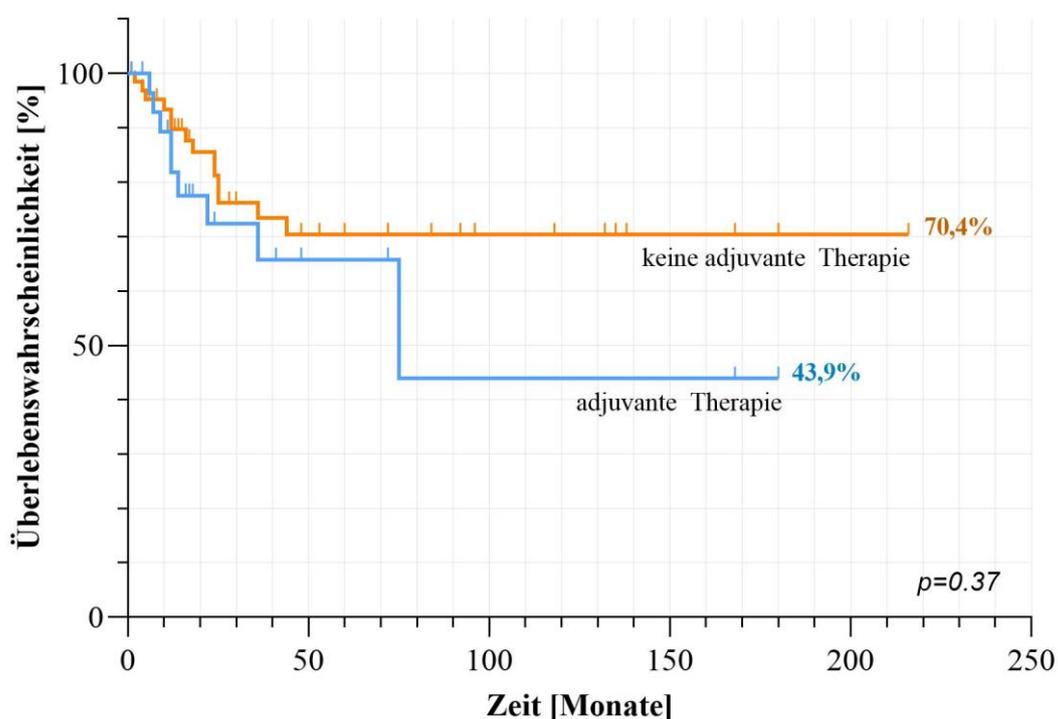


Abbildung 37. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben bei den Patienten ohne (orange, $n=66$) oder mit (blau, $n=30$) adjuvanter Therapie ($n=96$).

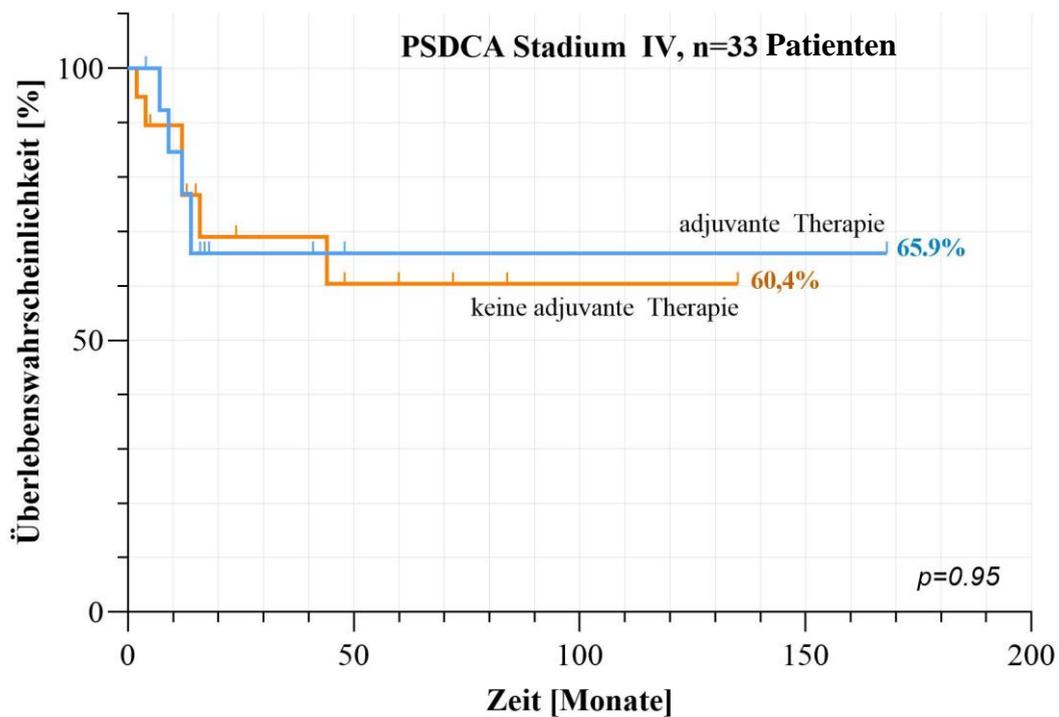
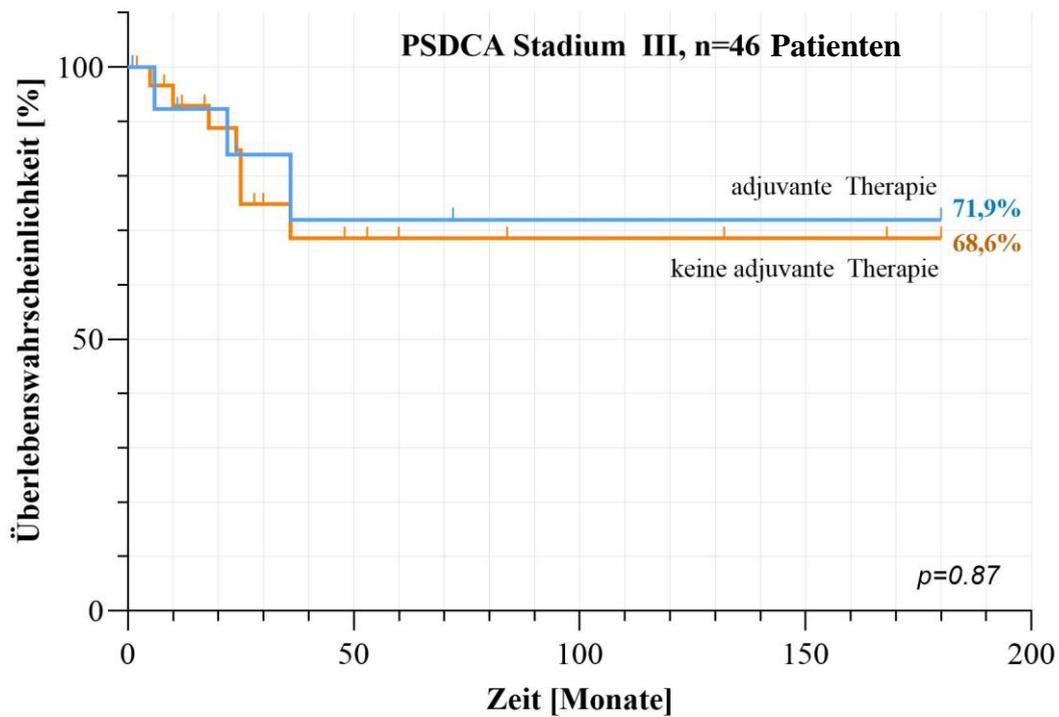


Abbildung 38. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafiken vergleichen das Überleben bei den Patienten mit und ohne adjuvante Therapie im Stadium III (oben) sowie Stadium IV (unten).

4.11.5 Geschlechterdifferenzen

Bezüglich des Geschlechtes war der Überlebensunterschied laut der Analyse nach Kaplan-Meier nicht signifikant. Wie die Abbildung 39 darstellt, scheint das 5-Jahre-Überleben bei Frauen mit 76,2% höher als 58,2% bei Männern. Aufgrund der kleineren weiblichen Kohortengröße (insgesamt 16 Frauen gegenüber 124 Männer und in dieser Analyse nur 10 Frauen gegenüber 101 Männer mit vorhandenen Angaben) ließ sich hier allerdings bei schwacher statistischer Aussagekraft kein Unterschied nachweisen ($p=0,32$).

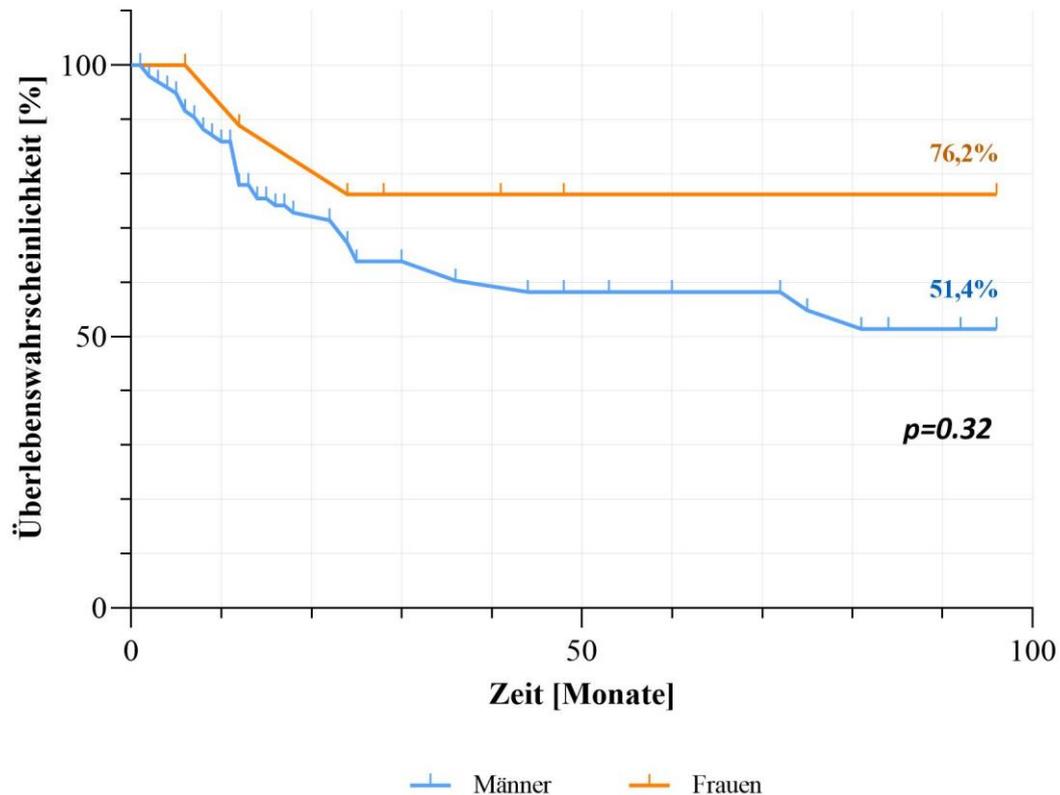


Abbildung 39. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben zwischen weiblichen (orange, $n=10$) und männlichen (blau, $n=101$) Patienten.

5 Diskussion

5.1 Literatur über PSDCA

Der erste Fall vom Pilonidalsinuskarzinom wurde schon im Jahr 1900 von Dr. Heinrich Wolff aus dem Klinikum Ernst von Bergmann in Potsdam berichtet (Abbildung 40). Hier wurde bei einer 21-jährigen Arbeiterin eine Dermoidzyste im Sakralbereich problemlos entfernt. Eine entzündliche Anschwellung entwickelte sich über Monate in der alten Operationsstelle und wurde mit Inzision und sekundärer Wundversorgung behandelt, wobei in der Histologie kein Anhalt für Malignität gab. Im Verlauf blieben doch zwei kleine Fisteln. Nach „Auskratzen“ der Läsion konnte ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen werden. Die Patientin wurde anschließend durch eine komplette Exzision geheilt [155].

Der letzte Bericht über PSDCA erschien in März 2022 von Pyon et al. aus Amerika, die einen 63-jährigen Mann mit seit 20 Jahren bekanntem PSD und jetzt schmerzhaftem Tumor erfolgreich durch Exzision und Lappenplastik behandelten.

Trotz intensiver Literatursuche konnten zwischen diesen zwei Fällen innerhalb von 122 Jahren nur 103 Publikationen mit insgesamt 140 PSD-Patienten weltweit gefunden werden. Deshalb gilt Pilonidalsinuskarzinom definitiv als eine sehr seltene Erkrankung. Die publizierten Artikel variierten erheblich von sehr kurzen Berichten bis auf detaillierten Beschreibungen mit Bildern. Das erste Foto von einem Pilonidalsinuskarzinom wurde 1939 vom Dr. Helmut Schubert aus der Universitätsklinik Erlangen publiziert (Abbildung 41).

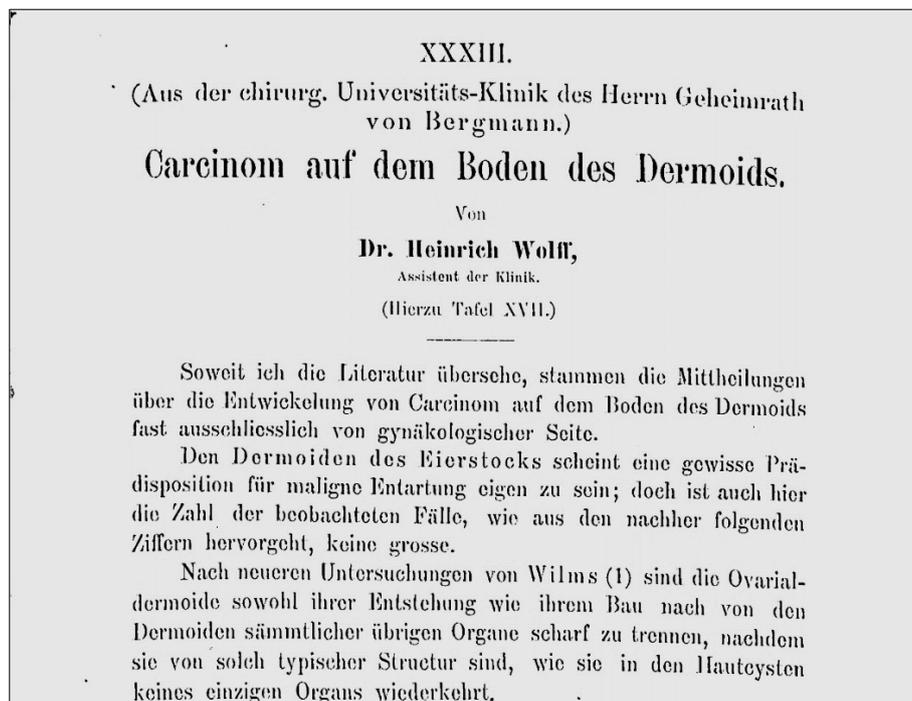


Abbildung 40. Die erste Publikation über PSDCA in 1900 [155].

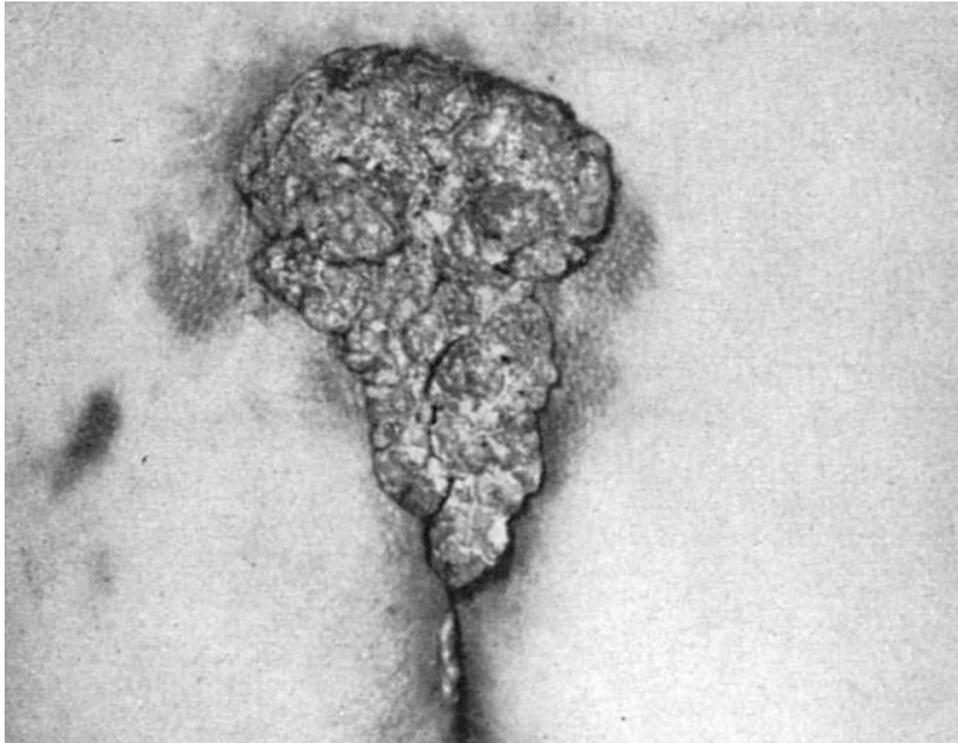


Abbildung 41. Das erste verfügbare PSDCA-Foto mit einem handtellergrößen, papillomartigen Geschwulst in der Rima ani [135].

5.2 Inzidenz

Von den 103 Publikationen über PSDCA haben die Autoren in nur 9 Artikeln (8,7%) versucht, die Inzidenz von PSD-Karzinom anhand der Gesamtzahl der in ihren Zentren behandelten PSD-Patienten zu berechnen. Diese Inzidenzen sind in Tabelle 24 zusammen mit den angegebenen Zahlen der jeweiligen Zentren aufgeführt.

Die Inzidenz von PSDCA wurde klassischerweise auf etwa 0,1% geschätzt, obwohl die genaue Inzidenz nie auf breiter Basis untersucht wurde. Alle Daten, über die bisher aus der Vergangenheit berichtet wurde, sind diskrete Zahlen einzelner Zentren aus den veröffentlichten Fallberichten oder Fallserien.

Wir untersuchten außerdem die Anzahl der unveröffentlichten Fälle in Deutschland, indem wir Chirurgen und Pathologen zu ihrer Lebenserfahrung mit PSDCA befragten. Wir entdeckten dabei zwei nichtpublizierte PSDCA-Fälle. Angesichts der Tatsache, dass die Gesamtanzahl der weltweit veröffentlichten PSDCA-Fälle nur 140 beträgt, dass die aus Deutschland in 122 Jahren publizierten Fälle nur 4 sind und dass die Anzahl der nichtberichteten PSDCA aus Deutschland in den letzten 20 Jahren 2 Fälle beträgt, stellen wir deshalb fest, dass derzeit ein erheblicher Unterschied zwischen der echten und der berichteten Fallanzahl besteht. So konnten auch Safadi et al. 2021 acht neue PSDCA-Fälle in Syrien eruieren, die vorher nicht publiziert waren [130]. Dies bedeutet, dass es irgendwo eine Lücke in der Erkennung oder Meldung von PSDCA gibt. In den folgenden Abschnitten werden die Gründe dafür analysiert.

5.2.1 Berichtete PSDCA-Inzidenz in den Publikationen

Gaston und Wilde waren die ersten Autoren, die 1965 in ihrem Fallbericht versuchten, die Inzidenz von PSDCA zu schätzen. Nach Durchsicht aller Pathologieakten von zwei Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten (Framingham Union Hospital und Boston City Hospital) fanden sie 891 PSD-Resektate, die über einen Zeitraum von 25 Jahren untersucht wurden. Mit nur einem PSDCA-Fall in diesem Zeitraum errechneten sie eine Inzidenz von 0,11% [62].

Um ihre Annahme zu bestätigen, verglichen sie ihre Ergebnisse mit der Inzidenz von Karzinomen, die sich in chronischen Wunden und Fisteln außerhalb der Sakralregion entwickeln. Wie McAnally und Dockerty von der Mayo-Klinik berichteten, entwickelte sich Krebs in etwa 0,23% der Patienten bei Osteomyelitis-Sinus, 0,1% der Patienten bei chronischer Analfistel und 0,07% der Patienten bei Pleuraempyem-Sinus [102]. Diese Inzidenz von 0,1% wurde seither in fast aller Literatur zitiert.

Zwischen 1975 und 2011 versuchten viele Autoren die Gesamtzahl der in ihren Kliniken behandelten Patienten zu untersuchen, um mehr Licht in die PSDCA-Inzidenz zu bringen. Eine Zusammenfassung der verfügbaren Daten aus der entsprechenden Literatur ist in der Tabelle 24 dargestellt. Diese Daten sind weiterer detaillierter Besprechung würdig.

Die Tabelle 24 zeigt, dass der Stichprobenumfang zwischen 18 und 3.734 PSD-Patienten variiert. Es besteht eine umgekehrte Beziehung zwischen der Größe der Probe und der Häufigkeit des Karzinoms: je größer der Probenumfang an PSD-Patienten, desto geringer die Inzidenz an PSDCA. In seiner Fallserie, die 2011 vier PSDCA-Patienten aus mehr als 3.500 PSD-Patienten umfasste, kam Alarcon-del Agua erneut auf die gleiche klassische Inzidenz von 0,11% [5].

Tabelle 24. Liste der Publikationen, die anhand der Anzahl der behandelten Patienten über die PSDCA-Inzidenz berichteten.

Studie	Land	Jahr	Zeitraum	Zeitraum [Jahre]	PSD [n]	PSDCA [n]	Inzidenz [%]
Gaston und Wilde [62]	USA	1965	1940-1965	25	891	1	0.11%
Mukhadze [110]	Georgien	1975	N/A	-	245	2	0.82%
Pilipshen et al. [124]	USA	1981	1932-1981	49	2.457	2	0.08%
Gupta et al. [68]	Indien	1981	1965-1979	15	18	1	5.56%
Mirceva et al. [109]	Makedonien	1989	1967-1987	20	992	5	0.50%
Adamek et al. [2]	Tschechien	1990	1970-1990	20	123	2	1.63%
Abboud et al. [1]	Libanon	1999	N/A	-	500	1	0.20%
Velitchklov et al. [148]	Bulgarien	2001	1975-1999	24	3.734	1	0.03%
Alecha Gil et al. [6]	Spanien	2006	1994-2004	10	367	3	0.82%
Alarcon-del Agua et al. [5]	Spanien	2011	1995-2008	13	3.560	4	0.11%
Summe					12.887	22	0.17%

In der Tabelle 24 kann man bemerken, dass niedrige Raten aus den Vereinigten Staaten stammen, wo die Verfügbarkeit der medizinischen Versorgung vermutlich besser ist als in anderen Ländern. Daher präsentieren diese Raten möglicherweise nicht die wahrscheinlich höhere Inzidenz in chronisch vernachlässigten Patienten, die zum Beispiel in der Arbeit von Adamek et al. 1,6% erreichte [2]. Überraschenderweise wurde ein einzelner Fall aus nur 18 Patienten gemeldet, die sich im Zeitraum von 15 Jahren im Banaras University Hospital in Indien vorstellten, was eine herausragende Rate von 5,6% auf unserer Liste ergibt [68]. Hier kann man möglicherweise vermuten, dass diese Karzinom-Fälle ausnahmsweise in diese Uniklinik zur fortgeschrittenen Versorgung eingewiesen wurden, während die normalen PSD-Operationen in kleineren Krankenhäusern durchgeführt worden sind. Somit kann die zentrumspezifische PSDCA-zu-PSD-Quote so hoch sein.

Nimmt man alle gemeldeten Fälle der Tabelle 24 zusammen, lässt sich mit 22 PSDCA-Patienten aus 12.887 PSD-Patienten eine Inzidenz von 0,17% weltweit errechnen, was dem 1,5-fachen der klassischen Inzidenz von 0,1% entspricht.

Dahingegen haben andere Autoren nach der Behandlung großer Anzahl von Patienten keine Karzinomfälle gefunden. Die klassische Publikation stammt aus dem Jahr 1949, wenn Casberg über 78.924 behandelte Patienten von den Militärkrankenhäusern während des Zweiten Weltkriegs berichtete [32]. Milch et al. begründeten diesen Befund damit, dass es sich bei dieser Kohorte ausschließlich um junge Soldaten handelt, die keine vernachlässigten Krankheiten hatten und denen nichtausreichende Zeit für eine bösartige Entartung gelassen wurde. In letzter Zeit fanden drei weitere Studien auch keine Karzinomfälle (Tabelle 25). Allerdings ist das Probenvolumen in diesen Studien offensichtlich zu gering, um ein PSD-Karzinom darin zu finden [50].

Tabelle 25. Liste einiger Publikationen, die nach retrospektiver Auswertung histologischer Befunde keine PSDCA-Patienten im jeweiligen Institut gefunden haben.

Studie	Land	Jahr	Zeitbereich	Zeitraum [Jahre]	PSD-Patienten [n]
Casberg [32]	USA	1949	1941-1945	5	78.924
Boulanger et al. [25]	Frankreich	2018	2006-2014	9	731
Yüksel und Ordu [159]	Türkei	2020	2015-2019	4	905
Otutaha et al. [115]	Neuseeland	2021	2010-2019	10	320

5.2.2 Begründung der falsch geringen Inzidenz

Es stellt sich nun die Frage, warum die Inzidenz von PSDCA sehr gering ist, obwohl Pilonidalsinus eine sehr häufige Erkrankung ist. Man kann die möglichen Ursachen in zwei Gruppen einteilen: (1) eine wirklich niedrige Inzidenz des Karzinoms, und (2) eine Unterberichterung der Fälle. Mögliche Erklärungen sind in der Tabelle 26 zusammengefasst. Diese vorgeschlagenen Gründe werden als nächstes angesichts der Literatur detailliert besprochen.

Tabelle 26. Mögliche Ursachen der gering berichteten Inzidenz von PSDCA

Niedrige Inzidenz
<ul style="list-style-type: none">• Hohe Rate an frühzeitiger Behandlung und Heilung der Krankheit, insbesondere bei jungen Patienten und in entwickelten Ländern• Fehlen von Plattenepithel in vielen Proben bei der histologischen Untersuchung bei nicht-epithelialisierten Fistelgängen
Unterberichterung
<ul style="list-style-type: none">• Versäumnis, das Gewebe zur histologischen Untersuchung einzureichen• Unzureichende pathologische Untersuchung mit Übersehen der Mikrokarzinome• Anwendung von minimalinvasiven Verfahren ohne anschließende histologische Untersuchung• Mangelnde Bereitschaft zur Publikation der bestätigten Fälle aufgrund der schlechten therapeutischen Ergebnisse• Desinteresse von Fachzeitschriften an der Annahme von Fallberichten zur Publikation• Veröffentlichung von Artikeln in anderen Sprachen als Englisch, was ihre Auffindbarkeit erschwert• Nichtverfügbarkeit einiger alter Artikel• Veröffentlichungen vor PubMed-Gründung oder außerhalb von PubMed

5.2.2.1 Niedrige Inzidenz

Mehrere Autoren vermuteten, dass die Entwicklung eines Karzinoms auf den Hintergrund einer Pilonidalerkrankung weniger wahrscheinlich ist als bei anderen entzündlichen Prozessen. Ein Grund dafür könnte sein, dass die meisten PSD-Fälle nicht „chronisch genug“ bleiben, um sich zu entarten. Sie werden meist im Frühstadium behandelt und geheilt, wenn der Patient noch jung ist [107].

Bereits im Jahr 1954 zeigte Davage, dass Plattenepithel nur in etwa 50% der resezierten Pilonidalsinuspräparaten zu finden ist. Seiner Meinung nach würde das Fehlen von Epithel die Karzinogenese verspäten und die Inzidenz auf die Hälfte reduzieren [40].

5.2.2.2 Unterberichterung

Wir finden es sowohl überraschend als auch beängstigend festzustellen, dass etwa 32% aller berichteten Fälle nur zufällig bei der postoperativen histologischen Untersuchung der resezierten PSD diagnostiziert wurden (Abbildung 23, Seite 48). Das resezierte Präparat wird oftmals nicht zur pathologischen Untersuchung vorgelegt [107], entweder weil der Chirurg es für unnötig hält oder um Kosten zu sparen. Diese letzte Ursache gilt insbesondere in Entwicklungsländern, wo es keine Krankenversicherung gibt, oder auch weil die Patienten anscheinend zu jung für ein PSDCA sind [46]. Auch wenn das Resektat zur Untersuchung gelingt, hätte der Pathologe manchmal nur wenige Schnitte des scheinbar gutartigen Gewebes entnommen und daher kleine mikroskopische Krankheitsherde tief im Sinustrakt übersehen können [50; 107].

Darüber hinaus können Patienten mit zufällig entdeckten mikroskopischen Karzinomherden aus Sicht der behandelnden Chirurgen oder Pathologen nicht berichtenswert, insbesondere wenn der Patient durch eine primäre Resektion geheilt wird. Das Gleiche kann auch für Patienten gelten, die die maligne Krankheit nicht überleben: Chirurgen neigen dazu, erfolgreiche Fälle zu veröffentlichen und solche mit schlechten Folgen zu ignorieren [10; 50]. Außerdem zeigen viele Zeitschriften heutzutage kein Interesse mehr an der Publikation von Fallberichten, insbesondere diejenige, die in PubMed gelistet sind. Auch die Case-Report-Journale verlangen von den Autoren in der Regel hohe Publikationsgebühren, die die Ärzte vom Publizieren des Fallberichts abhalten würden.

Yuksel et al. lenkten die Aufmerksamkeit auf die zunehmend verwendeten minimalinvasive Eingriffe zur Behandlung von Pilonidalsinus, wie die Phenolverödung der Pilonidalgänge, die Anwendung von Fibrinkleber oder die videoassistierte Resektion. In diesen Patienten werden selbstverständlich keine Biopsien entnommen und keine Präparate in die pathologische Untersuchung geschickt. Daher können die mikroskopisch bösartigen Transformationsherde bei diesen Verfahren übersehen werden [159].

Schließlich erschweren mehrere publikationsbedingte Faktoren die Veröffentlichung der PSDCA-Fälle. Das fehlende Interesse der Journale an der Publikation der Fallberichte führte dazu, dass viele Artikel in der nicht englischsprachigen Literatur erschienen, was beim etwa einem Viertel (25,2%) der Artikel in unserer Studie der Fall war. Manchmal werden Artikel in anderen Sprachen als Englisch in den Literaturanalysen komplett übersehen oder ignoriert. Ein Beispiel kommt aus einem Artikel vom Pilipshen et al. im Jahr 1981 [124], die eine französische Arbeit vom Boutet im Jahr 1969 [26] übersahen und in ihrer Tabelle nicht auflisteten.

Quantitativ ist das ganz klar in der Abbildung 11 (Seite 37) zu sehen, wo die Diskrepanz zwischen der Anzahl der tatsächlich publizierten Fälle und der berichteten PSDCA-Fälle in der Literatur manchmal mehr als $n=50$ beträgt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass viele Artikel in früheren Literaturübersichten nicht berücksichtigt wurden [10; 50]. Zusätzlich sind einige in englischer Sprache verfasste Artikel, die von anderen Autoren zitiert wurden, nicht in den aktuellen Online- oder Offline-Bibliotheken zu finden. Das war der Fall bei sechs alten Artikeln, die weder online noch in einer gedruckten Version gefunden werden konnten [16; 38; 65; 112; 138; 142].

5.2.3 Wie hoch ist die tatsächliche PSDCA-Inzidenz?

Obwohl die obengenannten Autoren versuchten, die Inzidenz von PSDCA auszurechnen, sind diese Schätzungen nicht präzise. Gehen wir davon aus, dass die Inzidenz 0,1% beträgt, müssen wir zur Verifizierung eine größere Probe haben. Für die angenommenen Inzidenz von 1:1000 \pm 0,25:1000 (Fehlermarge von 25%) würde der erforderliche Stichprobenumfang mindestens 61.404 Patienten betragen, um eine vernünftige Prävalenzanalyse zu erzielen [70]. Dieser Probengröße übersteigt bei weitem jeden Stichprobenumfang in den obengenannten Studien, mit Ausnahme des Soldatenberichts, der junge Patienten mit früher Behandlung betraf.

Aus Deutschland wurden insgesamt 4 Fälle publiziert und 2 weitere nicht publizierte Fälle von den letzten 20 Jahren detektiert. Somit vermuten wir, dass die tatsächliche Inzidenz mindestens 2/6 (33%) bis 2/4 (50%) höher ist als die berichtete Inzidenz. Dieseentsprüche eine Inzidenz von mindestens 0,15% aller PSD-Fälle. Weitere Aspekte sollen auch berücksichtigt werden: Aufgrund

der unterschiedlichen geographischen Verteilung der Pilonidalerkrankung, der Verfügbarkeit der medizinischen Versorgung und der Unterschiede der Patienten-Compliance in den verschiedenen Ländern ist es zu erwarten, dass die Karzinomentwicklungsrate nicht identisch ist. Lässt man beispielsweise die Ergebnisse aus den Vereinigten Staaten in der Tabelle 24 weg, erhöht sich die gesamte gerechnete Inzidenz auf 0,2%.

Es ist evident, dass die Inzidenz vom PSDCA bei frühbehandelten PSD-Patienten niedriger ist [25]. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass die PSDCA-Inzidenz auf null sinkt, auch wenn alle PSD-Patienten frühzeitig behandelt werden. Wie man in der Abbildung 18 (Seite 45) sieht, entwickelten sich etwa 20% (n=26) der PSD-Karzinome innerhalb von zehn Jahren nach der Diagnose und ohne lange Latenzzeit.

Zum Abschluss dieses Abschnitts und entsprechend der vorgestellten Literatur und der Diskussion würden wir schätzen, dass die tatsächliche Inzidenz des PSD-Karzinoms mindestens 0,2% beträgt. Zusätzlich weist die PSD-Häufigkeit in Europa und Nordamerika eine Zunahme auf [8]. Als Beispiel stieg die PSD-Häufigkeit zwischen Soldaten in der Bundeswehr in Deutschland vom 30/100.000 im 1985 auf 240/100.000 im 2007 [54]. Mit diesem Anstieg ist es zu erwarten, dass die PSDCA-Inzidenz auch steigt. Das wurde in der Abbildung 10 (Seite 37) klar gezeigt, da die berichteten Fälle von PSD sowie PSDCA parallel ansteigten.

Mit der aktuellen PSD-Häufigkeit in Deutschland von 48/100.000 [30], und mit der Vermutung das die PSDCA-Inzidenz nur 0,1% beträgt, ist es zu erwarten, dass von ca. 84 Millionen in Deutschland etwa n=40 mit PSDCA betroffen werden können. Dies ist aber nicht der Fall, vielleicht weil die meisten Patienten bei vorhandener Gesundheitsversorgung rechtzeitig behandelt werden können.

5.2.4 Vergleich mit anderen Pathologien

Nach dieser Diskussion kann man nun die PSDCA-Inzidenz mit anderen Tumoren vergleichen, die auf einen entzündlichen Hintergrund entstehen.

Im Jahr 1931 fand Benedict 12 Karzinome in 2.400 Osteomyelitis-Patienten (0,5%). Der durchschnittliche Zwischenzeit bis Krebsentwicklung betrug etwa 30 Jahren [20]. Im Jahr 1949 untersuchten McAnally und Dockerty Patientenaktien in Mayo Clinic. Sie fanden 9 Karzinome in 4.000 Patienten mit Osteomyelitis (0,23%), 3 in 3.000 Patienten mit chronischen Analfisteln (0,1%) und 1 in 1.500 Patienten mit Empyemen (0,07%). Die Entwicklungszeit reichte von 2 bis 48 Jahren [102].

Die neuesten Berichten zeigen, dass 0,2% bis 1,7% der Patienten mit chronischer Osteomyelitis ein Plattenepithelkarzinom entwickeln, während etwa 2% der Brandnarben eine bösartige Transformation aufweisen [122]. Diese Inzidenz ist höher als bei PSDCA und bestätigt unsere Vermutung, dass PSDCA viel häufiger zu finden sein sollte als berichtet.

5.3 Demographien

5.3.1 Geographie

Pilonidalsinus ist weltweit nicht gleichmäßig verteilt. Nach Autopsiestudie befanden sich sinustypische Veränderungen in der Sakralregion bei 9,4% der türkischen Bevölkerung [15], während die Erkrankung sehr selten bei den Asiaten oder Afrikanern auftritt [34]. Diese PSD-Tendenz ist auch beim PSDCA erwartet. Interessanterweise, und diese Theorie stützend, stammt die große Mehrheit (89,7%, n=122) aller Patienten mit PSDCA aus Nordeuropa, Mittelmeergebiet oder Nordamerika.

Als Herkunftsland der Patienten findet sich Amerika mit 35 Patienten (24,6%) auf dem ersten Platz. Der wissenschaftliche Beitrag der Ärzte in Amerika könnte hier auch eine Rolle bei der höheren Publikationsrate spielen. Wir können das dadurch nachweisen, dass eine einzelne Befragung acht PSDCA-Patienten innerhalb von 10 Jahren aus Syrien ergab [130], wo die Forschung und Publikation keine große Bedeutung wie in den entwickelten Ländern haben. Deshalb haben diese Fälle aus diesen Ländern eine deutlich kleinere Chance, in der Literatur zu erscheinen.

Aus Deutschland erkennt man bisher nur 6 dokumentierte Patienten:

- Zwei sind nicht publiziert und wurden uns durch die persönliche Kommunikation mitgeteilt (diese wurden in die Statistik nicht eingeschlossen).
- Ein Patient mit griechischer Herkunft, der in Deutschland versorgt wurde [47].
- Drei deutscher Patienten [48; 135; 155].

Damit kann man argumentieren, dass PSDCA in Deutschland seltener als in den südeuropäischen Ländern ist. Die Beispiele enthalten Spanien (13 Patienten), Portugal (8 Patienten), und Italien (7 Patienten). Wie oben schon besprochen wurde, kann die Verfügbarkeit der medizinischen Versorgung durch das solide Kassensystem eine große Rolle in der Früherkennung und Behandlung von PSD spielen, daher auch in der Prävention von der Karzinomentwicklung.

5.3.2 Geschlecht

Laut der Meta-Analyse von Luedi et al. mit Inklusion von 104.055 PSD-Patienten aus 842 Studien weltweit betrug der weibliche Anteil ca. 17,5% der Patienten [91]. Auch nach Ausschluss der Einzelgeschlecht-Studien zur Beseitigung der Selektionsbias ergab sich bis 21,5% als Frauenanteil mit Männer-zu-Frauen Verhältnis von 4,7:1. In unserer PSDCA-Gruppe zeigten die Männer mit 88,6% eine deutliche Geschlechtsdominanz gegenüber 11,4% für Frauen. Dementsprechend beträgt das Verhältnis mit 124 Männern und nur 16 Frauen circa 7,8:1, welche eine deutliche Steigerung gegenüber die PSD-Geschlechtsverteilung darstellt. Man kann hier zwei mögliche Begründungen für dieses Phänomen einführen.

5.3.2.1 Genetische und hormonelle Faktoren

Der genetische und hormonelle Faktor kann der erste mögliche Mitspieler sein. Klassischerweise wird berichtet, dass nicht-melanozytärer Hautkrebs bei Männern häufiger vorkommt. Dies ist jedoch auf die Einwirkung der ultravioletten Strahlung zurückzuführen, die bei der Entwicklung von PSDCA keine Rolle spielt [31].

Obwohl eine Studie erhöhte Prolaktinspiegel bei Frauen mit PSD-Krankheit zeigte [117], ist es nicht bekannt, ob dieses Hormon gegen die Entwicklung von Hautkarzinomen schützen kann. Es wurde tatsächlich festgestellt, dass das Prolaktin onkogene Eigenschaften bei Zervix-, Ovar- und Endometriumkarzinomen hat, da es eine Reihe von krebserzeugenden Wirkungen wie Überleben, Zellproliferation, Migration, Invasion, und Metastasierung beeinflusst [127]. Daher ist es unwahrscheinlich, dass es beim Schutz von Frauen vor PSDCA eine Rolle spielt.

Darüber hinaus fanden große Studien keine Hinweise darauf, dass hormonelle Faktoren bei Frauen an der Pathogenese von Hautkrebs, einschließlich Plattenepithelkarzinom, mitwirken [31]. Letztlich sind keine genetischen Faktoren bekannt, die Frauen im Vergleich zu Männern vor der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms schützen könnten. Daher ist es extrem unwahrscheinlich, dass die genetischen oder hormonellen Faktoren eine Rolle bei der niedrigen PSDCA-Inzidenz bei Frauen spielen.

5.3.2.2 Medizinische und hygienische Gründe

Wie unten besprochen wird, spielt die Dauer der PSD-Erkrankung eine zentrale Rolle bei der Entwicklung vom Karzinom. Da PSDCA meistens bei lang andauernder Erkrankung auftritt, macht eine frühe Behandlung und vollständige Heilung von PSD die Entwicklung von PSDCA unwahrscheinlich [25].

Eine große Studie in Großbritannien untersuchte 1.869.149 Männer und 1.916.898 Frauen, um geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Frage nach medizinischer Grundversorgung festzulegen. Interessanterweise fanden die Forscher heraus, dass die Konsultationsrate bei Männern um 32% niedriger war als bei Frauen [149]. Dies bestätigte die Ergebnisse der Literaturrecherche von Galdas et al., die nach der Untersuchung von mehreren Forschungen zeigten, dass Männer sich weniger um ihre Gesundheit kümmern, seltener zum Hausarzt gehen und ihre Gesundheitsprobleme eher vernachlässigen als Frauen [58].

Zusätzlich untersuchten viele Forscher die hygienischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen und wiesen der letzteren Gruppe den Vorrang zu. Beispielsweise gaben 87,1% der weiblichen Unistudenten in New York City an, dass sie ihre Hände nach dem Toilettengang „immer“ waschen, verglichen mit nur 65,3% der teilnehmenden Männer [106].

Frauen sind daher körperempfindlicher und können möglicherweise eine chronische Wunde am Rücken weniger als Männer tolerieren. Daher glauben wir, dass sie aus hygienischen Gründen eine heilende Behandlung früher als Männer anstreben. Ihr früherer Weg zur heilenden Operation kann möglicherweise nicht nur die PSD-Krankheit heilen, sondern auch eine maligne Entartung verhindern.

Dies zeigt sich in der kürzeren Zeitdauer für die Entwicklung von PSDCA bei Frauen (16,0 Jahre) im Vergleich zu Männern (20,6 Jahre), wie in der Tabelle 27 dargestellt ist, obwohl dieser

Unterschied in unserer Studie keine statistische Signifikanz hatte ($p=0,42$). Während der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen sowohl für PSD als auch für PSDCA etwa zwei Jahre beträgt, zeigte die Latenzzeit einen größeren Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße mit bisher nur 16 dokumentierten Fällen von PSDCA bei Frauen nur als Trend beurteilbar.

Tabelle 27. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei PSD und PSDCA.

	Männer	Frauen	p
Alter bei PSD-Erstvorstellung (Jahre) [139]	21,0	19,0	–
Alter bei PSDCA-Erstdiagnose (Jahre)	54,2	52,9	0,78
Latenzzeit PSD-PSDCA (Jahre)	20,6	16,0	0,42

5.3.3 Alter und Latenzzeit

Der Alter der Patienten betrug im Schnitt 54 Jahre (19 bis 86 Jahren, Mittelwert \pm SD: $54,0 \pm 11,8$ Jahre; Median 55,0 Jahre). Durchschnittlich war die Latenzzeit zwischen dem Beginn der PSD-Krankheit und der PSDCA-Erstdiagnose etwa 20,1 Jahre (1 bis 62 Jahren, Mittelwert \pm SD: $20,1 \pm 14,1$ Jahre; Median 20,0 Jahre). Hier zeigt die Abbildung 42 klar, dass diese Zwischenzeit sich auch in den Anzahlen der publizierten Fälle ausdrückte. Eine mathematische Berechnung dieser Zeit anhand der Grafik ist jedoch nicht möglich, da der Winkel der Kurve von den verwendeten Einheiten auf der rechten Achse abhängt.

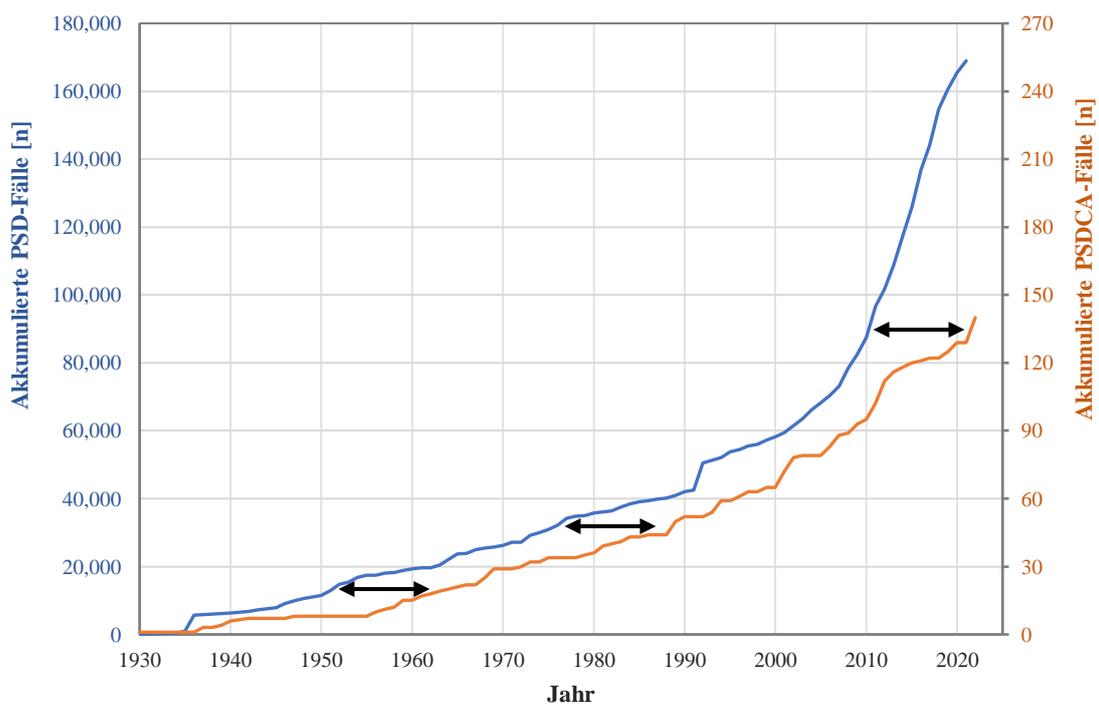


Abbildung 42. Die Latenzzeit zur Entwicklung vom PSDCA zeigt sich durch die Anzahl der publizierten Fälle im Vergleich mit PSD-Fällen über die letzten 100 Jahre.

5.4 Diagnose

5.4.1 Zufalldiagnose

Bei vielen Patienten wird der Tumor nicht durch den klinischen Verdacht oder die präoperative Biopsie entdeckt, sondern als Zufallsbefund bei einer pathologischen Untersuchung nach Resektion eines nichtverdächtigen Pilonidalsinus. Viele Patienten stellen mit einem atypischen Bild ohne Verdacht auf Malignität vor, wobei die Karzinom-Diagnose schwierig zu fangen ist [53].

Unsere Studie zeigte, dass das Karzinom in etwa einem Drittel der Patienten (32%) zufällig nach einer routinemäßigen Resektion diagnostiziert wurde. Natürlich kann man bei Zufalldiagnose und R1-Situation eine Nachresektion vornehmen [48]. Das Problem liegt aber dabei, dass nicht alle Resektate in die histologische Untersuchung gesendet werden. Daher wird die Erkrankung in diesem Fall nur nach einem Rezidiv detektiert [60]. Einige Autoren argumentierten, dass eine routinemäßige histologische Untersuchung nur notwendig ist, wenn der Patient eines der folgenden Kriterien erfüllt: atypisches Erscheinungsbild, PSD-Rezidiv, verlängerte Krankheitsdauer oder Alter über 50 Jahre [25].

Jedoch kann das Alter des Patienten kein gutes Kriterium für die Indikationsstellung sein. Doll et al. behaupteten, wenn auf die histologische Untersuchung verzichtet wird, kann PSDCA auch bei relativ jungen Patienten übersehen werden [50]. Es wurde auch gezeigt, dass mehr als 20% der dokumentierten PSDCA-Patienten jünger als 50 Jahre waren [46]. Dies wurde in unserer umfassenden Review bestätigt, da 29,3% der Patienten 49 Jahre oder jünger waren und 8,6% davon waren sogar jünger als 40 Jahre (Abbildung 17, Seite 44). Deshalb sollen alle PSD-Resektate histologisch routinemäßig untersucht werden.

Ein Nachresektion ist bei befallenen Rändern immer obligatorisch und kann bei nichtbefallenen Resektionsrändern in Erwägung gezogen werden [99]. Hier empfiehlt es sich, das gesamte Narben- und Granulationsgewebe en bloc mit einer großzügigen Manschette aus normalem Gewebe zu entfernen. Die Resektion kann hier die bis zum Periost, Glutealmuskel und ischiorektalen Fett reichen [5].

5.4.2 Präoperative Biopsie

Die präoperative Biopsie zeigte in der gesamten Literatur eine Sensitivität von 92% (Abbildung 23, Seite 48). Falsch negative Ergebnisse wurden von mehreren Autoren berichtet, wobei die Biopsie bei klinischem Verdacht wiederholt werden sollte. In ihrem Fallbericht mussten Hall und Lee die Biopsie dreimal wiederholen, bevor sie ein positives Ergebnis erhielten. Der erste pathologische Befund ergab eine unspezifische chronische Entzündung. Die zweite Biopsie nach drei Wochen ergab eine atypische Plattenepithelhyperplasie. In weiteren drei Wochen wurde nach erneuter Biopsie eines gut differenzierten Plattenepithelkarzinom festgestellt [71].

Andere Autoren berichteten ebenfalls über falsch negative Ergebnisse nach multiplen Stanzbiopsien mit Befunden, die nur reaktive Hyperplasie und chronische Entzündung zeigten [42; 44]. Deshalb ist eine ausreichende Biopsieentnahme bei der histologischen Diagnose vom

PSDCA entscheidend. Ein intraoperativer Schnellschnitt empfiehlt sich bei verdächtigen Fällen sowie bei erweiterten oder komplexen Resektionen.

5.4.3 Histologie

5.4.3.1 Histologische Varianten

Plattenepithelkarzinom wurde in der Literatur als die häufigste histologische PSDCA-Form beschrieben. Das wurde auch in unserer Studie bestätigt. Der Anteil betrug 86,4% (91,4% mit Inklusion der verrukösen Karzinome als SCC-Subtyp).

Das verruköse Karzinom weist als Hauttumor bei besserer Differenzierung und langsamem Wachstum eine günstigere Prognose als normales Plattenepithelkarzinom auf [77]. Mit nur sieben Patienten (5%) in unserer Studie war eine Überlebensanalyse zum Vergleich mit SCC nicht möglich.

Jedoch starb nur einer von diesen 7 VCC-Patienten an PSDCA, was eine Überlebensrate von 85,7% entspricht. Dies ist deutlich höher als die gesamte 10-Jahr Überlebensrate von 53,6%, die für alle 140 Patienten in der Studie gerechnet. Trotzdem lässt sich hier eine statistische Analyse bei sehr kleinen Probengröße nicht durchführen.

5.4.3.2 Histologischer Grad

Die Mehrheit der Tumoren in der Studie waren gut differenziert (69,1%). Es wurde in einigen Publikationen berichtet, dass es kein Zusammenhang zwischen der Differenzierung des Tumors und dem Überleben bestehe. Zum Beispiel, Almeida-Goncalves berichtete, dass 8 Patienten aus der Literatur mit gut differenzierten Tumoren verstarben [9].

Zur Prüfung dieser Hypothese führten wir eine entsprechende Überlebensanalyse durch. Bei nur 4 G3-Patienten mit bekanntem Follow-up mussten wir die G2- und G3-Gruppen zusammenkombinieren. Wie in der Abbildung 33 (Seite 57) dargestellt ist, besteht schon ein signifikanter Überlebensvorteil bei den gut differenzierten G1-Tumoren. Zudem spricht sich die oben genannte Feststellung über verrucöses Karzinom für dieses Ergebnis aus.

5.5 Einblick in den Verlauf

5.5.1 Lokale Invasion

Die Ausbreitung von Pilonidalsinuskarzinom beginnt mit lokaler Invasion. Der Tumormasse wird langsam größer und die Tumoroberfläche wächst und ulzeriert. Gleichzeitig dringt der Tumor ins tiefe Gewebe vor. Ein häufiger Raum der lateralen Invasion ist die Glutealmuskulatur und der Tumor kann sich Richtung kaudal und lateral in die Fossa ischiorectalis ausbreiten [101].

Auf der Mittellinie ist der Knochen im Frühstadium gefährdet. In unserer Studie bestand eine Knocheninfiltration bei der Erstdiagnose bei einem Drittel der Patienten (34,4%). In mehreren

Fällen wurde ein fortgeschrittenes Wachstum in die Wirbelsäule berichtet. Galunic et al. beschrieben einen Tumor mit Befall des Sakrums von S2 bis zum Steißbein mit Knochendestruktion und Ausbreitung des Tumors durch die Sakralforamina in den Spinalkanal [59]. Es ist nicht selten, dass der Tumor auch die Lendenwirbelsäule erreicht [24].

Die nächste lokale Station ist der Analkanal und Rektum. Klevetenko beschrieb einen Tumor mit Stenosierung des Rektums bei 10 cm ab ano, wobei die Passage mit dem Rektoskop nicht möglich war. Der Patient klagte unter starken Beckenschmerzen mit gelegentlicher analer Blutung [83]. In unserer Literaturanalyse befand sich eine Rektuminfiltration in 10 Patienten (7,5%) bei der Erstdiagnose und in weiteren 6 Patienten bei Rezidiv. Eine Rektumextirpation mit endständigem Stoma war letztendlich in 8 Patienten (5,7%) nötig. Darüber hinaus wurde ein protektives doppelläufiges Stoma zur besseren lokalen Versorgung bei 12 anderen Patienten (8,6%) ausgeleitet.

Diese Eigenschaften unterscheiden PSDCA von Plattenepithelkarzinom der Haut in anderen Lokalisationen des Körpers. Die Beteiligung des Knochens oder Enddarms sollte bei der Stagingsdiagnostik nicht übersehen werden und die histologische Bestätigung ist durch ausreichende Probenentnahme fast immer möglich [36].

5.5.2 Regionale Ausbreitung

Der normale Lymphabfluss von der Pilonidalregion läuft in die Leisten, daher metastasiert das PSDCA zuerst in die inguinalen Lymphknoten. Da diese Tumore meistens auf der Mittellinie lokalisiert sind (66,4% der Patienten, einseitige Dominanz nur in 33,6% der Patienten in dieser Studie), können die Leistenlymphknoten beidseitig betroffen werden. Hiervon können die Tumorzellen in die zentralen Lymphknoten streuen: iliakal und paraaortal [143].

Lymphadenopathie wurde in dieser Studie in 8,5% der Patienten (n=11) bei der Erstdiagnose festgestellt. Bemerkenswert ist das Auftreten vom regionalen Rezidiv in den Lymphknoten bei 33,3% (n=15 aus 44) der Patienten mit Rezidiv. Pilipshen et al. betonten, dass die Inzidenz okkulter Lymphknotenmetastasen unterschätzt sein könnte, da in der Regel keine prophylaktischen Leistendissektion durchgeführt wird [124].

Jedoch ist die Metastasierung in die Lymphknoten bei Basalzellenkarzinom sehr selten. Wenn der Patient mit BCC eine inguinale Lymphadenopathie aufweist, ist dies normalerweise eher reaktiv und auf eine Infektion zurückzuführen [129]. In insgesamt 8 Patienten mit BCC und Mischtyp in dieser Studie wurde keine Lymphknotenmetastasen berichtet.

5.5.3 Fernmetastasierung

Parpoudi erwähnte, dass Fernmetastasen bei 14% der Patienten auftreten und in der Regel mit einem tödlichen Verlauf behaftet sind [121]. In unserer Analyse fanden wir heraus, dass Fernmetastasen bei 20,2% aller Patienten sich entwickelten (5,4% bei der Erstdiagnose und 14,7% beim Rezidiv). Die Fernmetastasen gelten als ein schlechtes prognostisches Zeichen: kein Patient dieser Gruppe überlebte. Das entspricht auch dem kutanem SCC [150].

Viele Autoren argumentierten, dass die Metastasierungsrate bei dieser Art von Tumoren geringer ist als erwartet. Eryilmaz et al. erwähnten, dass PSDCA ein extensives lokales Wachstum aufweisen kann, wohingegen die Fernmetastasen eher seltener sind [52]. Laut Cruz-Mendoza et al. kann es aufgrund des langsamen Verlaufs der Erkrankung nur in seltenen Fällen zu Metastasierung kommen [39]. Es wurde auch argumentiert, dass die relative Avaskularität des Narbengewebes als „Barriere gegen Metastasierung“ wirkt und somit muss das lokale Tumorwachstum zuerst eine kritische Größe erreichen, bevor Metastasen auftreten [122].

Um diese Hypothese zu überprüfen, verglichen wir die Metastasierungsrate in unserer Studie mit den berichteten Raten in den neuesten systematischen Reviews über cSCC. Weinberg et al. stellten fest, dass die Gesamtrate der Metastasierung bei kutanem SCC über 30 Jahre Follow-up 9,9% nicht überstieg [150]. Bezüglich Marjolin-Ulkus betrug das berichtete Gesamtrisiko der Metastasierung 20-30% [122]. Im Vergleich findet man, dass eine Gesamtrate von 20,2% in unserer Studie (Abbildung 24, Seite 49) weitaus höher als die bei kutanen SCC ist. Das bedeutet, dass die Metastasierung kein seltenes Vorkommen bei PSDCA ist, wie einige Autoren vermuteten. Trotzdem ist es immer noch etwas weniger als bei Marjolin-Ulkus, obwohl ein genauer Vergleich größere Stichproben erfordert. Wie Doll et al. bestätigten, verhält sich das Pilonidalsinuskarzinom nicht wie ein kutanes SCC, sondern stellt eine eigene Entität dar, die sich aggressiver verhält [48].

5.6 Planung der Therapie

Ein multidisziplinäres Management ist in PSDCA von größter Bedeutung. Das Staging muss vollständig sein und der Patient soll im Tumorboard vorgestellt werden. In bestimmten Patienten sollte eine neoadjuvante Therapie vor der Resektion erwogen werden. Spezialisten von anderen Fachgebieten sollten in die Planung einbezogen werden. Bei der Planung einer großen Resektion unter Berücksichtigung eines plastischen Eingriffs sollten die plastischen Chirurgen involviert werden [45]. Neurochirurgen können auch an der Resektion der betroffenen Teile der Kreuz- und Steißbeinknochen teilnehmen [114].

Schließlich sollten Patienten mit fortgeschrittenem PSDCA in hochspezialisierten onkologischen Zentren behandelt werden, wo auch multimodale Therapien verfügbar sind [156], insbesondere bei Hochrisikoläsionen oder beim Vorliegen schlechter prognostischer Faktoren [86].

5.7 Überlebensanalyse

5.7.1 Prognostische Faktoren

Eine bessere Prognose ist bei günstigen Eigenschaften zu erwarten. Wie die Zusammenfassung in der Tabelle 28 zeigt, genießen die Patienten mit gut differenzierten Tumoren in Frühstadien die besten Ergebnisse. Die ungünstigen prognostischen Faktoren inkludieren die Vorstellung im Spätstadium, schlechtdifferenzierte Tumore, regionale oder Fernmetastasen sowie die Rezidivfälle.

Diese prognostischen Faktoren wurden zwar in der Literatur oft erwähnt (z. B. in den Arbeiten von Gupta [68], Pilipshen [124] und Doll [48]), die Ergebnisse waren aber manchmal aufgrund der kleinen Probengröße voreingenommen. Zum Beispiel fand Almeida-Goncalves keinen Zusammenhang zwischen der Tumordifferenzierung und dem Überleben und bezeichnete dies als „unexpected finding“ [9]. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden Analyse aller gemeldeten Fälle, um korrekte Schlussfolgerungen zu Prognose und Überleben zu erreichen.

Tabelle 28. Vergleich der 5-Jahre Überlebensrate zwischen spezifischen PSDCA-Subgruppen.

Gruppe A	Überlebensrate	Gruppe B	Überlebensrate	p
Stadien I-III	71,7%	Stadium IV	47,8%	0,0022
N0	79,6%	N+	18,5%	< 0,0001
Grad I	70,5%	Grad II-III	32,0%	0,0018
Alle Patienten	65,5%	Rezidivfälle	36,7%	0,0034

5.7.2 PSDCA und SCC im Vergleich

Die gleichen prognostisch negativen Faktoren wurden bei kutanem Plattenepithelkarzinom identifiziert. Schmults et al. fanden in ihrer multivariaten Analyse heraus, dass ein fortgeschrittenes Stadium des Tumors (größeres Ausmaß oder tiefes Eindringen in das Fettgewebe), positive Lymphknoten oder schlechte Differenzierung des kutanen Plattenepithelkarzinoms mit einer höheren Sterblichkeit verbunden sind [134].

Trotzdem war die gesamte Prognose des PSDCA erheblich schlechter als die des kutanen Plattenepithelkarzinoms, wobei das Lokalrezidiv bei 4,6% und die krankheitsspezifische Mortalität nur bei 2,1% liegen [134]. Kutanen SCC ist oft als „leicht heilbar“ beschrieben, so dass nur ein kleiner Anteil der Patienten schlechte Ergebnisse zeigt, was sich offensichtlich von der PSDCA-Prognose unterscheidet. Die Tabelle 29 präsentiert einen Überblick über die wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Tumorarten. Die Daten stammen aus der Studie von Schmults et al. mit insgesamt 1.832 Tumoren bei 985 Patienten [134] sowie aus der von Eigentler et al. mit insgesamt 2.149 Tumoren bei 1.434 Patienten mit kutanem SCC [51].

Wie die Tabelle 29 zeigt, ist die PSDCA-Prognose selbst bei gut differenzierten Läsionen (5-Jahres-Überlebensrate 70,5%) oder bei früher oder lokaler Erkrankung (5-Jahres-Überlebensrate 71,7%) deutlich schlechter als bei kutanem SCC. Daher können wir uns diese Krankheit nicht als „normales“ Plattenepithelkarzinom betrachten. Das PSDCA ist eine andere Entität, die sich auch anders verhält, nämlich prognostisch ungünstiger [48].

Tabelle 29. Vergleich zwischen PSDCA und kutanem SCC.

	Kutanes SCC (Schmults et al. [134])	Kutanes SCC (Eigentler et al. [51])	PSDCA (diese Studie)
Alter bei ED (Jahre)			
Mittelwert ± SD (Range)	71 (73-93)	78±3 (28-101)	54,0±11,8 (19-86)
Männer:Frauen Verhältnis	1,1:1	2:1	7,75:1
LK-Metastasen bei ED	3,7%	N/A	8,5%
Fernmetastasen bei ED	0,2%	N/A	5,4%
Tumordifferenzierung			
G1	65,9%	69,4%	69,1%
G2	21,6%	17,7%	25,0%
G3	12,5%	12,9%	5,9%
Rezidivrate	4,6%	3,1%	46,6%
3-Jahre Überleben	N/A	95,3%	62,2%
5-Jahre Überleben	97,9%	93,6%	60,3%
10-Jahre Überleben	N/A	93,6%	53,6%

ED, Erstdiagnose; LK, Lymphknoten; N/A, nicht verfügbar; PSDCA, Pilonidalsinus-Karzinom; SD, Standardabweichung; SCC, Plattenepithelkarzinom.

5.7.3 PSDCA und Marjolin-Ulkus im Vergleich

Bereits 1951 hat man bei Plattenepithelkarzinomen nach Osteomyelitis festgestellt, dass solche „sekundäre“ Tumoren sehr bösartig sein können, sich schnell entwickeln, extensiv infiltrieren und sich weit ausbreiten. Diese Marjolin-Ulkus-Tumore wurden schon mit schlechterer Prognose beschriftet. Deshalb wurde immer eine dringende und radikale Behandlung empfohlen [63].

Durch diese Studie können wir einen besseren Vergleich zwischen diesen zwei Entitäten anstellen, welchen in der Tabelle 30 zu finden. Generell sind die in der Tabelle präsentierten Daten über Marjolin-Ulkus nicht so präzise wie bei PSDCA, da sie aus multiplen Reviews mit diversen Grunderkrankungen stammen, wie in der Fußnote der Tabelle gezeigt ist.

Die Zahlen sind sehr ähnlich bezüglich des durchschnittlichen Patientenalters und der Latenzzeit bis zur Entwicklung des Karzinoms. Bemerkenswert ist die höhere Inzidenz der Entwicklung von Marjolin-Ulkus in chronischen Wunden: bis 2% in den meisten Reviews [19; 81; 122] und sogar bis 10,4% in einer prospektiven Studie über die Malignitätserkennung in den chronischen Ulcera cruri [136]. Verglichen mit der Rate der malignen Entartung in den PSD-Läsionen, können diese Ergebnisse wieder einmal auf eine wahrscheinliche Unterberichterung von PSDCA hindeuten.

Des Weiteren zeigt Marjolin-Ulkus einen eher aggressiveren Verlauf mit einer höheren Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen. Damit ist die langfristige Prognose von PSDCA gegenüber Marjolin-Ulkus moderat besser (10-Jahre Überleben 53,6% bzw. 34%).

Tabelle 30. Vergleich der Überlebensrate zwischen PSDCA und Marjolin-Ulkus.

	Marjolin-Ulkus*	PSDCA
Inzidenz in chronischen Wunden	0,2-2,0%	0,01-0,02%
Alter bei Erstdiagnose	5. Dekade	54 Jahre
Dauer bis Karzinom-Entwicklung (Mittelwert)	1 Monat-75 Jahre (30-35 Jahre)	1-62 Jahre (21,1 Jahre)
Männer:Frauen Verhältnis	1:1 bis 3:1	7,75:1
Plattenepithelkarzinom	71%	91,4%
LK-Metastasis bei Erstdiagnose	20-66%	8,5%
Fernmetastasen bei Erstdiagnose	20-40%	5,4%
Rezidivrate	20-50%	46,6%
3-Jahr Überleben bei LK-Metastasen	35-50%	19,0%
3-Jahr Überleben ohne LK-Metastasen	65-75%	61,7%
5-Jahre Überleben	40-69%	59,8%
10-Jahre Überleben	34%	53,2%

* Laut der Reviews von Pekarek et al (2011), Bazaliński et al. (2017) und Khan et al. (2020) [19; 81; 122].

5.7.4 Warum ist das PSDCA maligner als kutanes SCC?

Es ist verständlich, dass das lokal fortgeschrittene PSDCA ein aggressives Verhalten zeigt. Eine vollständige Entfernung der Tumore, die in die Weichteile oder Knochen infiltrieren, kann schwierig oder inkomplett sein [9]. Im Vergleich zum kutanen SCC gibt es jedoch keine offensichtliche Erklärung des aggressiven Verhaltens bei PSDCA in früheren Stadien.

In den nächsten Abschnitten werden einige Gründe vorgeschlagen werden, die das aggressive Verhalten von PSDCA im Vergleich mit dem Plattenepithelkarzinom der Haut erklären können.

5.7.4.1 Die reduzierte immunologische Resistenz

Die Überwachung und Identifizierung von Fremdanitgenen ist eine wichtige physiologische Funktion bei der Abwehr gegen Krebs. Die geschädigte DNA in Krebszellen führt zu der Produktion von Tumorantigenen. Diese abnormen Proteine stimulieren das Immunsystem, damit es die Krebszellen angreift. Ein aktives Immunsystem kann die anormalen Zellen beseitigen oder zumindest ihre Ausbreitung verzögern [66].

Reduzierte immunologische Abwehrmechanismen spielen eine Rolle bei der Entwicklung und dem Fortschreiten von malignen Erkrankungen, insbesondere bei Hautkrebs, was zum Konzept der „Immundefizienz“ entscheidender Antigene in malignen Neoplasmen, wie der humanen Leukozytenantigen (HLA-1), führen kann. Dieser Effekt kann bei begleitenden inflammatorischen Konditionen eskaliert werden [73].

Primäres SCC der Haut betrifft normales, zuvor nicht erkranktes Gewebe, bei dem die Abwehrmechanismen noch intakt oder durch längere Sonnenexposition nur leicht gestört sind [111]. Im Gegensatz dazu entsteht PSDCA auf dem Hintergrund einer chronischen Entzündung und Infekt mit beeinträchtigten Abwehrmechanismen.

Die zwei Lymphozytenarten (B-Zellen und T-Zellen) können bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Die defensive Rolle von T-Zellen gegen Tumorentstehung wurde bei verschiedenen Krebsarten eingehend untersucht: wenn genügend immunogene Antigene produziert werden, werden naive T-Zellen in den Lymphknoten aktiviert und in die Mikroumgebung des Tumors rekrutiert. Von dort aus starten sie eine schützende Immunreaktion und eliminieren immunogene Krebszellen.

Andererseits gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass B-Zellen das Tumorwachstum fördern können. Es wurde experimentell gezeigt, dass B-Zellen die chronische Entzündung begünstigen, die Angiogenese fördern und das Tumorwachstum anregen können. Außerdem können sie die immunsuppressiven Aktionen der T-Zellen durch Ausschüttung von hemmenden Mediatoren, wie die Interleukine 10 und 35, entgegenwirken. Die Vermehrung und Entwicklung der Tumorzellen wird durch die komplexen Interaktionen dieser beiden Arten von Immunzellen beeinflusst [66].

Aufgrund der chronischen Entzündung im PSD-Gebiet kann hier das Immunsystem seine Überwachungsfähigkeit verlieren, was den Tumorzellen ermöglichen kann, sich den normalen Abwehrmechanismen zu entziehen und sich lokal oder systemisch aggressiver auszubreiten [66]. Zu den vorgeschlagenen Mechanismen gehören das durch die chronische Entzündung gestörte lokale Milieu, die verringerte Durchblutung infolge lokaler Fibrose und Vernarbung sowie das Vorhandensein von bakteriellen Erregern, die die immunologischen Zellen erschöpfen können. All diese Faktoren sind bei PSDCA, jedoch nicht bei primärem SCC der Haut prominent und sie können die Effizienz des Immunsystems einschränken, die Tumorzellen als „nicht selbst“ zu erkennen, und somit das Fortschreiten des Tumors fördern.

5.7.4.2 Die präformierten lokalen Metastasierungswege

Die typische anatomische Struktur eines Pilonidalsinus ist durch das Vorhandensein eines oder mehrerer Trakte gekennzeichnet. Diese Gänge erstrecken sich von der Hautoberfläche in die sakralen Weichteile und reichen manchmal in die Tiefe bis zu einer Pilonidalzyste, selten auch bis zum Kreuzbein. Diese Gänge weisen eine anatomische Variabilität auf, und sie können sich verzweigen und einen Baum von Fisteln und Sinus bilden, die beidseits lateral von der Mittellinie auftreten können und länger als 10 cm sein können [59; 86].

Das Lumen der Fistelgänge ist der Nährboden für chronische Entzündungen und Infektionen. An diesem Ort findet die Entartung von Zellen statt. Die Abschilferung bösartiger Zellen in das Lumen bietet eine einzigartige Möglichkeit zur Ausbreitung: lokal durch das Fistelgangsystem in die tieferen Gewebeschichten, nach kontralateral und damit näher hin zu den Lymphgefäßen und dem Blutkreislauf [47].

Die Häufigkeit lokaler bilateraler Befunde des Tumors (66,4% in unserer Studie) beweist, dass die Tumorzellendisklokation zügig erfolgen kann, und bereit bei Erstdiagnose präsent ist. Der originelle Sinusgang entsteht in der Regel in der Mittellinie. Hier findet die Epithelialisierung, und mit großer Wahrscheinlichkeit auch die Neoplasie, ihren Ursprung.

Das Vorhandensein dieses Gangsystems ist charakteristisch für PSDCA im Gegensatz zu den primären Hauttumoren. Zusammen mit den in den nächsten Abschnitten vorgeschlagenen Faktoren könnte die duktale Struktur von Pilonidalsinus ein wichtiger Faktor für die schnellere und beidseitige Dissemination der Tumorzellen sein.

5.7.4.3 Die mechanischen Faktoren

Primäres kutanes SCC entsteht am häufigsten auf sonnenexponierter Haut wie das Gesicht und die Armen [111]. Diese Bereiche weisen nicht die beiden einzigartigen mechanischen Aspekte auf, die für den Sakralbereich charakteristisch sind: Druck und Reibung. Diese beiden Faktoren können eine wichtige Rolle bei der Aggressivität von PSDCA spielen.

5.7.4.3.1 Druck

Der Sakralbereich ist beim Sitzen und Liegen besonders druckanfällig. Der lokale Druck beeinträchtigt die Durchblutung des Gewebes, was bei längerem Sitzen oder Liegen zu Dekubitusulzera führen kann [21]. Diese Hypoperfusion kann auch das Fortschreiten der Tumorzellen durch drei Mechanismen fördern.

Erstens kann der lokale Druck die Mikrozirkulation komprimieren und dabei zu einer Gewebeischämie führen. Die Folge ist die Beeinträchtigung der lokalen Gewebebarrieren und hiermit der Versorgung mit zirkulierenden immunologischen Zellen. Dies kann auch die Immunabwehr gegen bösartige Zellen abschwächen und somit den oben erwähnten immunologischen Mechanismus verstärken.

Zweitens kann die lokale Gewebeischämie die Krebszellen in einen Ruhezustand, das so genannte „dormant state“, versetzen, in der sie ihre Teilung einstellen und weniger aktiv werden [120]. Eine Reaktivierung zu einem späteren Zeitpunkt kann zu einem Tumorrezidiv führen, welche, laut der oben präsentierten Ergebnisse, viel häufiger als bei Haut-SCC ist.

Drittens kann der wiederholte Druckwechsel in der Region die in den Gängen einliegende Flüssigkeit und Sekret hin- und her spülen. Dies kann auch zur weiten lokalen Dissemination der Tumorzellen beitragen.

5.7.4.3.2 Reibung

Lokale Reibung ist ein weiterer wichtiger funktioneller Aspekt des Sakralbereichs. Die gluteale und präsakrale Region ist durch die wiederholten Bewegungen beim Wechsel der Körperlage gekennzeichnet, wodurch dieser Bereich ständigen Scherkräften ausgesetzt ist, die auf Haut, Fett, Faszien, Muskeln und Knochen einwirken [21]. Diese Kräfte können für die frühe Ausbreitung der Tumorzellen mitverantwortlich sein.

Die Theorie von Turnbull besagt, dass die Tumorzellen durch Trauma ihren Ursprungsort verlassen können. Dies führte zur Entwicklung der „No-Touch-Technik“ in der onkologischen Chirurgie, die sich als wirksam erwiesen hat, die Rate der Streuung von Krebszellen zu verringern und damit die Überlebensraten zu verbessern [146]. Wendet man dieses Konzept auf den Sakralbereich an, so können durch die wiederholte Reibung und Kompression des Tumors durch die Scherkräfte die Zellen aus dem Tumor freigesetzt und in die Verbreitungswege geschoben, zu denen die lokalen Fistelgänge, die Lymphbahnen und die Blutgefäße gehören.

Ein weiterer physikalischer Mechanismus ist die Sogkraft. Die meisten PSD-Patienten haben eine oder mehrere Fistelöffnungen. Diese Öffnungen unterliegen einer ständigen Abdichtung und Saugwirkung, was die Dislokation von Tumorzellen in die Gänge durch Druckänderung fördern und ihre Ausbreitung begünstigen kann. Zudem ermöglichen die Walkbewegungen beim Gehen

einen weiteren Transport dislozierter Tumorzellen innerhalb des Fistelgangssystems. Hier kann in Kürze eine Translokation ohne vorhergehende Invasion erfolgen.

5.7.5 Diskussion des TNM-Stagings

Wie in dieser Studie bisher gezeigt wurde, unterscheidet sich das PSDCA in mehrfacher Hinsicht vom kutanen SCC. Hier stellt sich die Frage der Angemessenheit des verwendeten Staging-Systems und seiner Anwendbarkeit bei PSDCA. Die am häufigsten angewendeten Staging-Systeme für kutanes SCC sind das System des AJCC (American Joint Committee on Cancer) in seiner 8. Version von 2016 [11] sowie das der UICC (Union for International Cancer Control) in seiner 8. Version von 2017 [28].

Die Art und Weise der Verwendung der TNM-Stadien in den beiden Systemen ist leicht unterschiedlich: im AJCC-System werden die Stadien mit anderen Faktoren wie der Grad des Tumors kombiniert, während sich das UICC-System nur auf das Ausmaß der Ausbreitung des Krebses konzentriert. Die TNM-Stadieneinteilung für Plattenepithelkarzinome der Haut ist jedoch sowohl im AJCC- als auch im UICC-System allgemein identisch [141].

5.7.5.1 T-Stadium

Wie die Tabelle 31 zeigt, der Hauptunterschied zwischen UICC- und AJCC-Systeme bezüglich des T-Stadiums ist die Risikofaktoren. Ein tief wachsender, gut differenzierter 2 cm großer Tumor mit einer Dicke von 8 mm ohne andere Risikofaktoren wird nach UICC als T3 eingestuft, bleibt aber nach dem AJCC-System in der T1-Gruppe.

Wenn das Staging-System der perianalen Hauttumore noch überlegt wird, liegt hier die T2-T3 Teilung bei einem Tumordurchmesser von 5 cm, verglichen mit 4 cm in den anderen zwei Systemen. Somit darf ein 5-cm Plattenepithelkarzinom der Anahaut im Stadium T2 der AJCC-Klassifikation landen, hingegen wird dies in anderen Körperregionen als T3 eingestuft werden. Das Staging von Perianalkarzinom bietet auch einen erweiterten Bereich der Tumorgröße in Anbetracht des Ausmaßes dieser Tumore.

Ein anderes wichtiges Merkmal des perianalen Staging-Systems ist die lokale Organinfiltration. In den UICC- und AJCC-Systemen wird nur die Beteiligung des Knochens betrachtet, was normalerweise im kutanen SCC außerhalb Kopf- und Halsregion selten ist. Jedoch zeigte sich in unserer Studie eine Knocheninfiltration bei der Erstdiagnose bei ebenso viel wie 34,4% der Patienten. Auf der anderen Seite wurde eine Rektuminfiltration bei der Erstdiagnose in ca. 7,5% der Patienten festgestellt.

Eine lokale Infiltration in den Analkanal oder ins untere Rektum sollte nicht als Metastase, sondern als T4-Stadium betrachtet werden. Anders als beim Staging von perianalen Tumoren ist diese PSDCA-Tendenz zu lokaler Invasion nicht im kutanen SCC-Staging präsent, wobei alle lokal fortgeschrittenen Tumoren in T4-Gruppe zusammenpackt.

5.7.5.2 N-Stadium

Auch die Stadien der Lymphknotenbeteiligung bei Hautplattenepithelkarzinom sind für PSDCA nicht angemessen. Wie die Tabelle 32 zeigt, schließt das aktuelle Staging die kontralateralen Lymphknoten als Fernmetastasen aus den N-Stadien aus.

In 66,4% der Fälle in dieser Studie war der Tumor auf der Mittellinie liegend. Somit ist PSDCA meistens ein Mittellinienprozess und eine Seitendifferenzierung der Lymphknotenmetastasen hat daher keine Relevanz. Ein bilaterales Befallen der Lymphknoten sollte daher einen Platz in den N-Stadien finden. Die iliakalen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen dürfen somit als M1-Tumoren bleiben.

Tabelle 31. Vergleich der verschiedenen Staging-Systeme für Haut- und Anal-SCC.

	UICC cutaneous SCC	AJCC cutaneous SCC	AJCC perianal SCC
T1	≤ 2 cm	≤ 2 cm with < 2 high-risk features ^b	≤ 2 cm
T2	> 2 cm and ≤ 4 cm	> 2 cm and < 4 cm with or without one high-risk feature Any size with ≥ 2 high-risk features	> 2 cm and ≤ 5 cm
T3	> 4 cm or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion ^a	≥ 4 cm or minimal erosion of the bone or perineural invasion or deep invasion ^a	> 5 cm
T4a	Gross cortical bone/marrow invasion	Extensive cortical or medullary bone involvement	Invasion of adjacent organs, e.g.,
T4b	Axial skeleton invasion including foraminal involvement or vertebral foramen involvement to the epidural space		vagina, urethra, bladder ^c

^a Deep invasion: beyond the subcutaneous fat or > 6 mm from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumour

^b High-risk features: depth > 2mm, Clark level ≥ 4, perineural invasion, poor differentiation

^c Direct invasion of the rectal wall, perianal skin, subcutaneous tissue, or the sphincter muscle alone is not classified as T4

AJCC, American Joint Committee on Cancer; SCC, Plattenepithelkarzinom; UICC, Union for International Cancer Control

Tabelle 32. Lymphknoten-Staging nach UICC bei Hautkarzinomen.

Stage	Description*
N1	Single ipsilateral lymph node ≤ 3 cm
N2	Single ipsilateral lymph node > 3 cm and ≤ 6 cm, or Multiple ipsilateral nodes none more than 6 cm
N3	One or more lymph nodes > 6 cm

* Contralateral nodes in non-melanoma non head and neck cancer are distant metastases.

5.7.5.3 Bedarf an neuem PSDCA-Staging

Zusammengefasst sind mehrere Aspekte des PSDCA in den aktuellen Staging-Systemen nicht präsentiert, welches auf den Bedarf an anderem TNM-Staging-System für PSDCA hindeuten. Die Gestaltung und Verifizierung eines geeigneten Staging-Systems benötigt das Vorhanden von einer großen Fallanzahl, welches sich bei PSDCA nicht ergibt. Trotzdem können wir gemäß der oberen Diskussion die folgenden Empfehlungen geben:

- Erweiterung des Bereichs der Tumorgöße in jedem T-Stadium.
- Einbeziehung der Infiltration lokaler Strukturen wie Steißbein, Kreuzbein, Glutealmuskeln, Perineum, Genitalorgane, Schließmuskel und Rektum.
- Inklusion des kontralateralen und bilateralen Befalls der Leistenlymphknoten in das N-Stadium.
- Beibehaltung der Hochrisikomerkmale wie im AJCC-Staging-System.

5.7.6 Adjuvante Therapie

Schon in 1984 meinte Sagi et al., dass die Bestrahlung und Chemotherapie am ehesten keinen Einfluss auf die Prognose des PSDCA haben [131]. Vorher wurde von Boutet et al. vorgeschlagen, dass der Tumor nur eine moderate Bestrahlungsempfindlichkeit zeigt und dass die Radiotherapie nur bei nichtresektablen Tumoren verwendet werden muss [26]. Trotzdem erwähnten nachfolgende Autoren, dass eine adjuvante Therapie einen Rezidiv- und Überlebensvorteil aufweisen kann [42; 156].

In 2020 behaupteten Doll et al., dass bis jetzt keine feste Strategie für PSDCA-Behandlung verfügbar ist, weil noch keine ausreichende Daten vorliegen [48]. Dieses lässt sich nun durch die Überlebensanalyse nachweisen: Überraschungsweise zeigte sich in der kompletten Analyse aller Patienten weder bei Rezidiv noch bei Überleben ein signifikanter Vorteil der adjuvanten Therapie (Abbildung 35, Seite 60).

Um ein Stadium-abhängige Differenz zu demaskieren wurde die Analyse auch nach Trennung der Patienten in zwei Gruppen wiederholt (Abbildung 36, Seite 61): die relativ Frühumore (Stadium III, oben) und die fortgeschrittenen Fälle (Stadium IV, unten). Hier ließ sich auch keinen signifikanten Unterscheid zwischen den Stadien nachweisen. Diese Ergebnisse zeigen, dass:

1. die chirurgische Behandlung noch immer die einzelne Heilungschance bietet,
2. die adjuvante Behandlung gemäß der aktuellen Evidenz keine Rolle bei PSDCA hat, und
3. die Radiochemotherapie nur zur Palliation zum Einsatz kommt.

5.7.7 Compliance

Wie bei jeder Erkrankung weisen die „non-complianten“ Patienten eine schlechtere Prognose auf. Die Patienten mit Pilonidalsinus, die ihre gutartige Erkrankung viele Jahre vernachlässigen und zu spät vorstellen, haben gemäß der obigen Diskussion eine größere Chance, Krebs zu entwickeln. Darüber hinaus stellen solche Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium vor. Viele dieser Patienten lehnen die vorgeschlagene radikale Operation ab, stimmen weiteren Operationen nicht

zu und halten sich nicht an die adjuvante Behandlung. Wir können mehrere Beispiele aus dieser Literaturübersicht anführen.

Ein Patient unterzog sich über 17 Jahre einer 12 Abszessinzisionen und lehnte eine radikale Resektion immer ab. Zuletzt entwickelte er ein großes bösartiges Geschwür [85]. Ein anderer Patient war mit den Untersuchungen und Biopsien einverstanden, kam dann aber zur geplanten Operation nicht zurück [67]. Ein dritter Patient bekam eine neoadjuvante Radiochemotherapie und erhielt nach partieller Regression einen Termin im Sommer für die definitive Operation. Der Patient wollte jedoch die Geschäftsaison nicht verpassen und stellte sich Monate später mit einer metastasierten Erkrankung vor [47]. Das vierte Beispiel wies eine Atypie im PSD-Resektat auf, so dass eine Nachexzision empfohlen wurde. Der Patient lehnte weitere Operationen ab und stellte zwei Jahre später mit einem 20x15 cm malignem Ulkus und Lymphknotenmetastasen vor. Eine weitere Behandlung wurde erneut trotz ausführlicher Aufklärung abgelehnt [148].

Eines der interessanten Ergebnisse dieser Studie ist, dass mindestens 7% (n=10/140) der Patienten die vorgeschlagene Behandlung oder Weiterbehandlung mindestens einmal ablehnten. Diese Patienten vernachlässigen ihre Erkrankung und wollten sich nicht an die medizinische Versorgung binden. Daher gilt die non-Compliance bei PSD-Patienten als Risikofaktor der Krebsentwicklung, der sich wahrscheinlich auch nach der Primärbehandlung nicht korrigiert: Nach der Entlassung erschien ein Patient zur Nachsorge nicht mehr [56].

6 Zusammenfassung

In dieser Studie konnten wir 140 weltweit publizierte PSDCA-Fälle in der Literatur finden. Zusätzlich wurden zwei nichtpublizierte Fälle aus Deutschland detektiert. Pilonidalsinus-Karzinom ist unterberichtet und unterdiagnostiziert. Die wirkliche Inzidenz ist mindestens 1,5 bis 2,0-fach höher als berichtet. Mit dem nachgewiesenen Anstieg der PSD-Inzidenz weltweit ist es zu erwarten, dass PSDCA-Inzidenz auch mitansteigt.

Die weltweit dokumentierten Fälle wurden bezüglich Epidemiologie, Symptome und Anzeichen, diagnostische Maßnahmen, Therapie, Rezidiv und Prognose umfassend analysiert. Die Überlebensanalyse zeigte eine Überlebensrate von 62,2% für 3 Jahre, 60,3% für 5 Jahre, und 53,6% für 10 Jahre. Dies ist etwas ähnlich wie Marjolin-Ulkus und deutlich schlechter als das primäre Plattenepithelkarzinom der Haut. Die schlechten prognostischen Faktoren enthielten Stadium IV (lokal fortgeschrittene Tumore, Lymphknoten- oder Fernmetastasen), moderat- und schlechtdifferenzierte Tumore (G2 und G3) und Rezidiv.

Die Prognose war in fortgeschrittenen Stadien deutlich schlechter, was die Früherkennung und aggressive Behandlung von PSDCA unterstreicht. Laut der Ergebnisse können wir allgemeine Empfehlungen bezüglich des Umgangs mit PSD und PSDCA erstellen. Jeder Pilonidalsinus muss mit kurativem Zweck behandelt werden. Die nicht-complianten Patienten sollen immer über die Möglichkeit einer malignen Transformation informiert werden.

Alle resezierten, gutartig aussehenden PSDs müssen zur histologischen Untersuchung gelingen. Jeder Pilonidalsinus mit potentiellen Warnzeichen wie wiederholte Rezidive oder fehlende Heilung muss schon präoperativ unter Verdacht fallen. Bei Verdacht muss eine Gewebebiopsie gewonnen werden. Unter diesen Umständen müssen tiefe Biopsien von multiplen Bereichen sowie vom Ulkusrand entnommen werden. Hier ist hinzuweisen, dass eine negative Biopsie beim hohen Verdacht ein Karzinom nicht ausschließt. Bei Diagnosesicherung ist ein vollständiges Staging mit umfassender Diagnostik immer erforderlich.

Bezüglich Behandlung ist die radikale Chirurgie noch immer der einzige Weg zur Heilung. Eine multidisziplinäre präoperative Planung ist hier unerlässlich. Die neoadjuvante Therapie kann in bestimmten Fällen zum Down-Staging und Verbesserung der Resektabilität in Betracht genommen werden. Die adjuvante Behandlung erhöht die Heilungschancen nicht. In fortgeschrittenen Fällen bietet sich die Radiochemotherapie als palliative Behandlung.

7 Literaturverzeichnis

1. Abboud B, Ingea H (1999) Recurrent squamous-cell carcinoma arising in sacrococcygeal pilonidal sinus tract: report of a case and review of the literature. *DCR* 42:525-528
2. Adamek J, Antos F, Zeman V (1990) [Spinocellular carcinoma as a rare complication in pilonidal cyst]. *Rozhl Chir* 69:139-143
3. Adanali G, Senen D, Tuncel A, Ibrahimoglu D, Erdogan B (2002) Squamous cell carcinoma developing in a pilonidal sinus. *Plast Reconstr Surg* 110:1367-1368
4. Agir H, Sen C, Cek D (2006) Squamous cell carcinoma arising adjacent to a recurrent pilonidal disease. *Dermatol Surg* 32:1174-1175
5. Alarcon-Del Agua I, Bernardos-Garcia C, Bustos-Jimenez M, Serrano-Borrero I, Casado-Maestre MD, Docobo-Durantez F (2011) Malignant degeneration in pilonidal disease. *Cir Cir* 79:346-350
6. Alecha Gil J, Echenique-Elizondo M, Amondarain JA, Gorriz Arias G (2006) Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Cir Esp* 80:53-56
7. Alibek K, Karatayeva N, Bekniyazov I (2012) The role of infectious agents in urogenital cancers. *Infect Agents Cancer* 7:35
8. Allen-Mersh TG (1990) Pilonidal sinus: finding the right track for treatment. *Br J Surg* 77:123-132
9. Almeida-Goncalves JC (2012) A curative cryosurgical technique for advanced cancer of sacrococcygeal pilonidal sinuses. *J Surg Oncol* 106:504-508
10. Almeida-Gonçalves JC, Ribeiro De Carvalho F (2010) Cryosurgery of advanced squamous-cell carcinoma arising in a sacrococcygeal pilonidal sinus report of a case and review of the literature. *Skin Cancer* 25:97-107
11. Amin MB, Edge SB (2016) *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Springer, Berlin
12. Anderson AW (1847) Hair extracted from an ulcer. *Boston Med Surg J* 36:74
13. Anscombe AM, Isaacson P (1983) An unusual variant of squamous cell carcinoma (inverted verrucous carcinoma) arising in a pilonidal sinus. *Histopathology* 7:123-127
14. Atmatzidis K, Pavlidis T, Papaziogas B, Psaralexis K, Papaziogas T (2002) Squamous cell carcinoma arising in a neglected pilonidal sinus. *Internat J Colorect Dis* 17:129-130
15. Aysan E, Ilhan M, Bektas H, Kaya EA, Sam B, Buyukpinarbasili N, Muslumanoglu M (2013) Prevalence of sacrococcygeal pilonidal sinus as a silent disease. *Surg Today* 43:1286-1289
16. Baraldi A (1942) Degeneracion cancerosa de un Quiste Sacro-Coxigeo. *Bol Soc Cir Rosario* 9:103
17. Bark T, Wilking N (1986) Squamous-cell carcinoma in a pilonidal sinus: case report. *Acta Chir Scand* 152:703-704
18. Baykan H, Topuz Ö, Özyurt K, Cihan YB, Silay E (2013) Squamous cell carcinoma arised from chronic pilonidal sinus tract. *Turk Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 21:43-44
19. Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B, Więch P (2017) Marjolin's ulcer in chronic wounds - review of available literature. *Contemp Oncol (Pozn)* 21:197-202

20. Benedict E (1931) Carcinoma in Osteomyelitis. *Surg Gynec & Obstet* 53:1-11
21. Bhattacharya S, Mishra RK (2015) Pressure ulcers: current understanding and newer modalities of treatment. *Indian J Plast Surg* 48:4-16
22. Bolandparvaz S, Mohammadi AA, Riazi H, Monabbati A, Geramizadeh B (2009) Unusual presentation of squamous cell carcinoma on long-standing sacrococcygeal pilonidal sinus. *Iran J Med Sci* 34:149-151
23. Borges VF, Keating JT, Nasser IA, Cooley TP, Greenberg HL, Dezube BJ (2001) Clinicopathologic characterization of squamous-cell carcinoma arising from pilonidal disease in association with condylomata acuminatum in HIV-infected patients. *Dis Colon Rectum* 44:1873-1877
24. Boukalik WF, Salwan FA (1962) Squamous cell carcinoma arising in a pilonidal sinus: case report. *Ann Surg* 156:157-160
25. Boulanger G, Abet E, Brau-Weber AG, Leclair F, Denimal F, Jean MH, de Kerviler B, Comy M (2018) Is histological analysis of pilonidal sinus useful? Retrospective analysis of 731 resections. *J Visc Surg* 155:191-194
26. Boutet M (1969) [A case of epithelioma developed on a pilonidal sinus]. *Laval Med* 40:456-459
27. Bree Ed, Zoetmulder FA, Christodoulakis M, Aleman BM, Tsiftsis DD (2001) Treatment of malignancy arising in pilonidal disease. *Annals Surgl Oncol* 8:60–64
28. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017) TNM classification of malignant tumours. 8th ed. John Wiley & Sons, Chichester, UK
29. Brown HW, Rivera J (1968) Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus: report of a case and review of the literature. *Int Surg* 50:435-440
30. Bundesregierung (2020) Statistisches Bundesamt: Pilonidalzyste - Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. Zugriffdatum 15.06.2022. URL: <https://gbe-bund.de>
31. Caini S, De Angelis SP, Corso F, Fantini C, Raimondi S, Pala L, Stanganelli I, de Giorgi V, Gandini S (2021) Exogenous sex hormones, menstrual and reproductive history, and risk of non-melanoma skin cancer among women: a systematic literature review and meta-analysis. *Sci Rep* 11:8524
32. Casberg MA (1949) Infected pilonidal cysts and sinuses. *Bull US Army Med Dep* 9:493-496
33. Chatzis I, Noussios G, Katsourakis A, Chatzitheoklitos E (2009) Squamous cell carcinoma related to long standing pilonidal-disease. *Eur J Dermatol* 19:408-409
34. Chijiwa T, Suganuma T, Takigawa T, Edogawa S, Inoue K, Yanagida S, Hatada J (2006) Pilonidal sinus in Japan maritime self-defense force at Yokosuka. *Mil Med* 171:650-652
35. Cilingir M, Eroglu S, Karacaoglan N, Uysal A (2002) Squamous carcinoma arising from chronic pilonidal disease. *Plast Reconstr Surg* 110:1196-1198
36. Cleveland BR, Green WO, Jr. (1964) Squamous cell carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Surgery* 55:381-386
37. Conole FD (1961) Wide excision and primary closure in pilonidal disease. Report of a case complicated by squamous cell carcinoma. *DCR* 4:435-438
38. Critselis AN (1968) Squamous cell carcinoma in a pilonidal sinus: review of the literature and report of a case. *Hellin Chir* 1:23-33

39. Cruz-Mendoza I, Hernandez-Jesus B, Lopez-Perez E, Flores-Cobos AE, Garcia-Rodriguez F (2014) [Moderately differentiated squamous cell carcinoma associated pilonidal cyst]. *Cir Cir* 82:87-92
40. Davage ON (1954) The origin of sacrococcygeal pilonidal sinuses: based on an analysis of four hundred sixty-three cases. *Am J Pathol* 30:1191-1205
41. Davis KA, Mock CN, Versaci A, Lentricchia P (1994) Malignant degeneration of pilonidal cysts. *Am Surg* 60:200-204
42. de Bree E, Zoetmulder FA, Christodoulakis M, Aleman BM, Tsiftsis DD (2001) Treatment of malignancy arising in pilonidal disease. *Ann Surg Oncol* 8:60-64
43. De Martino C, Martino A, Cuccuru A, Pisapia A, Fatigati G (2011) Squamous-cell carcinoma and pilonidal sinus disease: case report and review of literature. *Annali Italiani di Chirurgia* 82:511-514
44. de Roos KP, Koedam MI, Neumann HA (1996) [The non-healing ulcer; think of squamous cell carcinoma of the skin]. *Ned Tijdschr Geneesk* 140:529-531
45. Delvecchio A, Laforgia R, Sederino MG, Minafra M, Carbotta G, Balducci G, Fabiano G, Fedele S, Palasciano N (2019) Squamous carcinoma in pilonidal sinus: case report and review of literature. *G Chir* 40:70-74
46. Dettmer M, Jongen J, Doll D (2021) Re: Pilonidal sinus: is histological examination necessary? - the age of patients with pilonidal carcinoma is overestimated. *ANZ J Surg* 91:1041-1042
47. Dettmer M, Bonni M, Degiannis K, Maak M, Doll D, Iesalnieks I (2022) Pilonidal sinus carcinoma: dying from squamous cell carcinoma within 14 months after diagnosis. *AJTES* 6:979-981
48. Doll D, Koch M, Degiannis K, Wilhelm D (2020) Pilonidal sinus carcinoma found in a pilonidal sinus – a surprise diagnosis from the pathologist. *PSJ* 6:21-25
49. Doll D, Luedi MM (2020) The management of pilonidal disease in pediatric patients: some aspects of importance. *J Pediatr Surg* 55:206-207
50. Doll D, Dettmer M, Jongen J (2021) Re: Pilonidal sinus: is histological examination necessary? - pilonidal sinus carcinoma is largely underreported and underpublished. *ANZ J Surg* 91:1040-1041
51. Eigentler TK, Leiter U, Häfner HM, Garbe C, Röcken M, Breuninger H (2017) Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 137:2309-2315
52. Eryilmaz R, Bilecik T, Okan I, Ozkan OV, Coskun A, Sahin M (2014) Recurrent squamous cell carcinoma arising in a neglected pilonidal sinus: report of a case and literature review. *Int J Clin Exp Med* 7:446-450
53. Esposito F, Lauro M, Tirone LP, Festa RM, Peluso G, Mazzoni G, Scognamiglio M, Grimaldi S, Fresini A (2015) Squamous cell carcinoma and pilonidal cyst disease. *Ann Ital Chir* 86(ePub):S2239253X15023427
54. Evers T, Doll D, Matevossian E, Noe S, Neumann K, Li HL, Hüser N, Lüdde R, Hoffmann S, Krapohl BD (2011) Trends in incidence and long-term recurrence rate of pilonidal sinus disease and analysis of associated influencing factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 49:799-803

55. Fasching MC, Meland NB, Woods JE, Wolff BG (1989) Recurrent squamous-cell carcinoma arising in pilonidal sinus tract--multiple flap reconstructions: report of a case. *DCR* 32:153-158
56. Fernández-García LF, Blanco-Fernández G, Munuera-Romero L, Camposb A, Grau-Talens J, Vinagre-Velasco LM, Javier Téllez F (2003) Sinus pilonidal malignizado. *Cir Esp* 74:115-116
57. Frost BM, Riddell AD, Austin S, Stephenson BM (2007) Malignancy in an old pilonidal sinus. *Colorectal Dis* 9:857
58. Galdas PM, Cheater F, Marshall P (2005) Men and health help-seeking behaviour: literature review. *J Adv Nurs* 49:616-623
59. Galunic R, Simic M, Igric J, Galunic Bilic L, Brkljacic B, Srdoc D (2010) Squamous carcinoma of the sacrum with pilonidal disease. *Eurorad Case* 8554
60. García IC, Alcaide L, Saavedra MSZ, Pozo BM (2020) Squamous cancer originated in a recurrent pilonidal sinus: the progression of a benign and frequent condition to an infrequent cause of death. *Rev Argent Coloproct* 31:31-33
61. Gaster RS, Bhatt KA, Shelton AA, Lee GK (2012) Free transverse rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction of a massive lumbosacral defect using superior gluteal artery perforator vessels. *Microsurg* 32:388–392
62. Gaston EA, Wilde WL (1965) Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. *DCR* 8:343-348
63. Gillis L, Lee S (1951) Cancer as a sequel to war wounds. *J Bone Joint Surg Br* 33:167-179
64. Golan J, Ashur H, Baruchin A, Ben-Hur N (1980) Squamous cell carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Internat Surg* 65:73-74
65. Goldman H, Kalow I (1940) Pilonidal cyst complicated by basal cell epithelioma. *Bull Hosp Joint Dis* 1:89
66. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z (2018) Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev* 32:1267-1284
67. Goyal S, Goyal S, Garg M (2013) Malignancy in pilonidal disease: uncommon occurrence. *Clin Cancer Investig J* 2:153-155
68. Gupta S, Kumar A, Khanna AK, Khanna S (1981) Pilonidal sinus epidermoid carcinoma: a clinicopathologic study and a collective review. *Curr Surg* 38:374-381
69. Gur E, Neligan PC, Shafir R, Reznick R, Cohen M, Shpitzer T (1997) Squamous cell carcinoma in perineal inflammatory disease. *Ann Plast Surg* 38:653-657
70. Hajian-Tilaki K (2011) Sample size estimation in epidemiologic studies. *Caspian J Intern Med* 2:289-298
71. Hall A, Lee JG (1956) Squamous-cell carcinoma complicating a pilonidal sinus. *Cancer* 9:760-762
72. Hayden EP (1956) Medical Progress - Proctology. *NEJM* 260:420-429
73. Hazini A, Fisher K, Seymour L (2021) Deregulation of HLA-I in cancer and its central importance for immunotherapy. *J Immunother Cancer* 9(8):e002899
74. Hibner R, Cohn R (1959) Squamous cell carcinoma arising in pilonidal sinus: report of two cases. *Stanford Med Bull* 17:198-203

75. Hoover EL, Marrero R, Bumpers H, Coles M, Parsh S, Doerr R (1993) Surgical management of advanced squamous cell skin cancers. *J Natl Med Assoc* 85:912-915
76. Informationsverarbeitung DKT (2015). Deutsches Krankenhausverzeichnis (Leipzig). Zugriffsdatum 01.04.2021. URL: <https://www.deutsches-krankenhaus-verzeichnis.de/>
77. Jaime SP, Julve JV, Alzamora MS, Santaló NB, Millán CV, Barón RE (2002) Malignant degeneration of pilonidal sinus. *Clin Translat Oncolo* 4:331-334
78. Jamieson NV, Goode TB (1982) Squamous cell carcinoma arising in a pilonidal sinus presenting with the formation of an abscess. *Postgrad Med J* 58:720-721
79. Jeddy TA, Vowles RH, Southam JA (1994) Squamous cell carcinoma in a chronic pilonidal sinus. *Br J Clin Pract* 48:160-161
80. Karydakos GE (1992) Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *ANZ J Surg* 62:385-389
81. Khan K, Schafer C, Wood J (2020) Marjolin Ulcer: A Comprehensive Review. *Adv Skin Wound Care* 33:629-634
82. Kim YA, Thomas I (1993) Metastatic squamous cell carcinoma arising in a pilonidal sinus. *J Am Acad Dermatol* 29:272-274
83. Klevetenko GI (1969) [Cancer developed from epithelial coccygeal sinuses: 3 cases]. *Vopr Onkol* 15:89-90
84. Knudson AG, Jr. (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 68:820-823
85. Kovacevic P, Visnjik N, Vukadinovic M, Kovacevic T, Mihajlovic D (2007) Carcinoma arising in pilonidal disease - report of two cases. *Med Biol* 14:133-137
86. Kulaylat MN, Gong M, Doerr RJ (1996) Multimodality treatment of squamous cell carcinoma complicating pilonidal disease. *Am Surg* 62:922-929
87. Lee H, Jehan F, Gachabayov M, Alizadeh K, Bergamaschi R (2020) Squamous cell carcinoma in untreated pilonidal cyst. *Tech Coloproctol* 25(2):241-243
88. Leiner DJ (2019). SoSci Survey (Version 3.1.06). Zugriffsdatum 05.01.2022. URL: <https://www.socisurvey.de>
89. Lerner HJ, Deitrick G (1979) Squamous-cell carcinoma of the pilonidal sinus: report of a case and review of the literature. *J Surg Oncol* 11:177-183
90. Lineaweaver WC, Brunson MB, Smith JF, Franzini DA, Rumley TO (1984) Squamous carcinoma arising in a pilonidal sinus. *J Surg Oncol* 27:239-242
91. Luedi MM, Schober P, Stauffer VK, Diekmann M, Doll D (2020) Global gender differences in pilonidal sinus disease: a random-effects meta-analysis. *World J Surg* 44:3702-3709
92. Malek MM, Emanuel PO, Divino CM (2007) Malignant degeneration of pilonidal disease in an immunosuppressed patient: report of a case and review of the literature. *DCR* 50:1475-1477
93. Marjani MA (1967) Basal cell epithelioma complicating a pilonidal sinus. *Conn Med* 31:106-108
94. Martino A, Martino C, Pisapia A, Maharajan G, Evangelista M (2011) Squamous-cell carcinoma arising in a pilonidal sinus: case report and review of the literature. *BMC Geriatrics* 11 Suppl 1:A28

95. Martino C, Martino A, Cuccuru A, Pisapia A, Fatigati G (2011) Epitelioma a cellule squamose e malattia del seno pilonidale: presentazione di un caso clinico e revisione della letteratura. *Ann Ital Chir* 82:511-514
96. Mashiah A, Kogan I, Nissim F (1984) Primary squamous cell carcinoma of the pilonidal area. *Cutis* 33:582-583
97. Mathew J, Varghese S, Jagadeesh S (2007) The Limberg flap for cutaneous defects - a two year experience. *Indian J Surg* 69:184-186
98. Matsushita S, Ohtake N, Mochitomi Y, Fukumitsu K, Nishi M, Kanzaki T (2002) A case of squamous cell carcinoma arising in a pilonidal sinus. *J Dermatol* 29:757-758
99. Matt JG (1958) Carcinomatous degeneration of pilonidal cysts: report of a case. *DCR* 1:353-355
100. Mayo H (1883) Observations on injuries and diseases of the rectum. *Burgess & Hill* 45:115-116
101. Mayol Oltra A, Boldó Roda E, Lozoya Albacar R, Morillo Macias V, Nobleja Quiles N (2020) Squamous cell carcinoma over pilonidal chronic disease: a new therapeutic approach. *Internat J Surg Case Rep* 70:172-177
102. McAnally AK, Dockerty MB (1949) Carcinoma developing in chronic draining cutaneous sinuses and fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 88:87-96
103. Mello DF, Demario LA, Helene Jr A (2011) Squamous cell carcinoma as a late complication of sacrococcygeal pilonidal disease - case report. *Rev Bras Coloproct* 31:213-216
104. Mentés O, Akbulut M, Bağcı M (2008) Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein) arising in a sacrococcygeal pilonidal sinus tract: report of a case. *Langenbecks Arch Surg* 393:111-114
105. Michalopoulos N, Sapalidis K, Laskou S, Triantafyllou E, Raptou G, Kesisoglou I (2017) Squamous cell carcinoma arising from chronic sacrococcygeal pilonidal disease: a case report. *World J Surg Oncol* 15:65
106. Miko BA, Cohen B, Conway L, Gilman A, Seward SL, Jr., Larson E (2012) Determinants of personal and household hygiene among college students in New York City. *Am J Infect Control* 40:940-945
107. Milch E, Berman L, McGregor JK (1963) Carcinoma complicating a pilonidal sinus. *DCR* 6:225-231
108. Miocinovic M, Horzic M, Bunoza D (2001) The prevalence of anaerobic infection in pilonidal sinus of the sacrococcygeal region and its effect on the complications. *Acta Med Croatica* 55:87-90
109. Mirceva D, Miskovski A, Boskovski L, Damevska L, Miskovska M, Dokic D, Daskalov O, Nikolova Z (1989) [Malignant changes in the pilonidal sinus]. *Acta Chir Iugoslavica* 36 Suppl 2:778-779
110. Mukhadze GI (1975) Ozlokachestvlenie kist kresttsovo-kopchikovoï oblasti. *Khirurgiia* 2:140-141
111. Norval M, Halliday GM (2011) The Consequences of UV-induced immunosuppression for human health. *J Photochem Photobiol* 87:965-977
112. Nosti R (1937) Cancer y cicatrices. *An Cir Argentino* 3:261-273

113. Nunes LF, Castro Neto AK, Vasconcelos RA, Cajaraville F, Castilho J, Rezende JF, Noguera WS (2013) Carcinomatous degeneration of pilonidal cyst with sacrum destruction and invasion of the rectum. *An Bras Dermatol* 88:59-62
114. Oruc M, Kankaya Y, Colak Aslan O, Ozer K, Kocer U (2013) Squamous cell carcinoma on the basis of pilonidal disease: A complication of chronicity. *Eur J Plastic Surg* 36:605-606
115. Otutaha B, Park B, Xia W, Hill AG (2021) Pilonidal sinus: is histological examination necessary? *ANZ J Surg* 91:1413-1416
116. Ozkan B, Cologlu H, Uysal CA, Ertas NM (2019) 35-year onset of a squamous cell carcinoma originating from sacral pilonidal sinus. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 7(12):e2553
117. Ozkan Z, Aksoy N, Emir S, Kanat BH, Gonen AN, Yazar FM, Cimen AR (2013) Investigation of the relationship between serum hormones and pilonidal sinus disease: a cross-sectional study. *Colorectal Dis* 16:311-314
118. Pandey MK, Gupta P, Khanna AK (2014) Squamous cell carcinoma arising from pilonidal sinus. *Int Wound J* 11:354-356
119. Parajo A, Perez-Corbal L, Sanz JR, Seoane J, Vazquez-Garcia I, Cordoves I (2021) Squamous cell carcinoma related to chronic sacroccocygeal sinus: radical excision and reconstruction with a SGAP flap. *Colorectal Dis* 23:2788-2788
120. Park SY, Nam JS (2020) The force awakens: metastatic dormant cancer cells. *Exp Molecular Med* 52:569-581
121. Parpoudi SN, Kyziridis DS, Patridas D, Makrantonakis AN, Iosifidis P, Mantzoros IG, Tsalis KC (2015) Is histological examination necessary when excising a pilonidal cyst? *Am J Case Rep* 16:164-168
122. Pekarek B, Buck S, Osher L (2011) A comprehensive review on Marjolin's ulcers: diagnosis and treatment. *J Am Col Certif Wound Spec* 3:60-64
123. Pekmezci S, Hiz M, Saribeyoglu K, Akbilen D, Kapan M, Nasirov C, Tasci H (2001) Malignant degeneration: an unusual complication of pilonidal sinus disease. *Eur J Surg* 167:475-477
124. Pilipshen SJ, Gray G, Goldsmith E, Dineen P (1981) Carcinoma arising in pilonidal sinuses. *Ann Surg* 193:506-512
125. Puckett CL, Silver D (1973) Carcinoma developing in pilonidal sinus: Report of two cases and review of the literature. *Am Surg* 39:151-155
126. Pyon RE, Mazumder A, Almajali F, Wong S (2022) Chronic pilonidal cyst with malignant transformation: a case report and literature review. *Cureus* 14(3):e23248
127. Ramírez-de-Arellano A, Villegas-Pineda JC, Hernández-Silva CD, Pereira-Suárez AL (2021) The relevant participation of prolactin in the genesis and progression of gynecological cancers. *Front Endocrinol* 12:747810
128. Rasch S, Algül H (2014) A clinical perspective on the role of chronic inflammation in gastrointestinal cancer. *Clin Exp Gastroenterol* 7:261-272
129. Rubin Z, Weinstein M, Hyman AB (1968) Basal cell epithelioma arising in a pilonidal sinus. *Arch Dermatol* 98:277-281
130. Safadi MF, Ghareb K, Daher A, Dettmer M, Shamma H, Doll D (2022) Eight patients with pilonidal carcinoma in one decade—is the incidence rising? *Cureus* 14(7):e27054

131. Sagi A, Rosenberg L, Greiff M, Mahler D (1984) Squamous-cell carcinoma arising in a pilonidal sinus: a case report and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol* 10:210-212
132. Salih AM, Kakamad FH, Rauf GM (2016) Basal cell carcinoma mimicking pilonidal sinus: a case report with literature review. *Int J Surg Case Rep* 28:121-123
133. Santanelli F, Rubino C, Innocenzi D, Ribuffo D, Scuderi N (1994) Free flap failure in a patient with a long standing, infected, squamous cell carcinoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 28:305-308
134. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA (2013) Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 149:541-547
135. Schubert H (1939) Karzinomatose Entartung von Steissdermoiden. *Zentralbl Chir* 66:2098
136. Senet P, Combemale P, Debure C, Baudot N, Machet L, Aout M, Vicaut E, Lok C (2012) Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol* 148:704-708
137. Sharma D, Pratap A, Ghosh A, Shukla VK (2009) Malignant transformation of a pilonidal sinus. *Surgery* 145:243-244
138. Singleton AQ (1937) Discussion of a paper on pilonidal sinus by M. Gage. *Trans South Surg Assoc* 50:71
139. Søndena K, Nesvik E, Søreide I, Søreide JA (1995) Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. *Int J Colorectal Dis* 10:39-42
140. Stauffer VK, Luedi MM, Kauf P, Schmid M, Diekmann M, Wieferich K, Schnuriger B, Doll D (2018) Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Nature Sci Rep* 8:1-27
141. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Fargnoli MC, Forsea AM, Frenard C, Harwood C, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, Kelleners-Smeets NW, Malvey J, Del Marmol V, Middleton MR, Moreno-Ramirez D, Pelleciani G, Peris K, Saiag P, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, Grob JJ (2020) European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer* 128:60-82
142. Tandler MJ (1941) Pilonidal sinus: a review of its literature and a report of 87 cases. *South Med J* 34:1156-1168
143. Terry JL, Gaisford JC, Hanna DC (1961) Pilonidal sinus carcinoma. *Am J Surg* 102:465-469
144. Tirone A, Gaggelli I, Francioli N, Venezia D, Vuolo G (2009) [Malignant degeneration of chronic pilonidal cyst: a case report]. *Ann Ital Chir* 80:407-409
145. Treves N, Pack GT (1930) The development of cancer in burn scars - an analysis and report of thirty-four cases. *Surg Gynes Obstet* 51:749-782
146. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J (1967) Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 166:420-427
147. Vara-Lopez R (1947) Epithelioma of sacrococcygeal region following pilonidal cyst or presacral teratoma: two cases. *Rev Clin Espan* 24:367-371
148. Velitchklov N, Vezdarova M, Losanoff J, Kjossev K, Katrov E (2001) A fatal case of carcinoma arising from a pilonidal sinus tract. *Ulster Med J* 70:61-63

149. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I (2013) Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open* 3:e003320
150. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK (2007) Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg* 33:885-899
151. Weinstein M, Roberts M, Reynolds B (1957) Carcinoma complicating pilonidal sinus. *NY J Med* 57:2089-2091
152. Weinstein M, Roberts M, Reynolds B (1959) Pilonidal sinus carcinoma. *JAMA* 170:1394-1395
153. White TJ, Cronin A, Lo MF, Huynh F, Donahoe SR, Lynch AC, Heriot AG (2012) Don't sit on chronic inflammation. *ANZ J Surg* 82:181-182
154. Williamson JD, Silverman JF, Tafra L (1999) Fine-needle aspiration cytology of metastatic squamous-cell carcinoma arising in a pilonidal sinus, with literature review. *Diagn Cytopathol* 20:367-370
155. Wolff H (1900) Carcinoma auf dem Boden des Dermoids. *Arch F Klin Chir Berl* 62:731
156. Wronski K (2019) A rare case of squamous cell carcinoma arising from chronic sacrococcygeal pilonidal disease. *Ann Ital Chir* 8:1-3
157. Yamada M, Osaka S (1972) [Case of squamous cell carcinoma arising in pilonidal cyst (sinus) or pyoderma chronica abscedens et suffodiens]. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 82:307-312
158. Yetim I, Semerci E, Özkan OV, Paltacı I, Diner G (2011) Squamous cell carcinoma arising in etiology of chronic pilonidal sinus disease: a case report. *J Clin Analyt Med* 2:31-33
159. Yüksel ME, Ordu M (2020) Pilonidal disease specimens of 905 patients revealed no malignancy, however we still insist on histopathological examination. *Ann Med Res* 27:810

8 Anhänge

8.1 Die weltweit publizierten PSDCA-Fälle 1900-2022

Nr.	Jahr ^a	Autor	Journal ^b	Land ^c	G	Alt. ^d	Abs. ^e	Histo
1	1900	Wolff [155]	Arch Klin Chir	Deutschland	w	21	1	SCC
2	1937	Nosti [112]	An de Chir	Argentinien	m	50	15	SCC
3	1937	Singleton [138]	Trans South Surg Ass	USA	m	55	n. a.	n. a.
4	1939	Schubert [135]	Zentralbl Chir	Deutschland	m	46	3	SCC
5	1940	Goldman und Kalow [65]	Bull Hosp Joint Dis	n. a.	w	56	1	BCC
6	1940	Tendler [142]	South Med J	USA	m	55	20	Adenoid
7	1942	Baraldi [16]	Bol Soc Cir Rosario	Argentinien	m	42	< 1	SCC
8	1947	Vara-Lopez [147]	Rev Clin esp	Spanien	w	67	40	SCC
9	1956	Hall und Lee [71]	Cancer	USA	m	42	20	SCC
10	1956	Hayden [72]	N Engl J Med	Großbritannien	w	19	0	Mischtyp
11	1957	Weinstein [151]	J Am Med Assoc	USA	m	43	21	SCC
12	1958	Matt [99]	Dis Colon Rect	USA	m	19	< 1	Mischtyp
13	1959	Hibner und Cohn [74]	Stanford Med Bull	USA	m	55	24	SCC
14	1959	Hibner und Cohn [74]	Stanford Med Bull	USA	m	61	36	SCC
15	1959	Weinstein et al. [152]	J Am Med Assoc	USA	m	51	15	SCC
16	1961	Conole [37]	Dis Colon Rect	USA	m	62	38	SCC
17	1961	Terry et al. [143]	Am J Surg	USA	m	53	26	SCC
18	1962	Boukalik und Salwan [24]	Ann Surg	USA	m	61	43	SCC
19	1963	Milch et al. [107]	Dis Colon Rect	USA	m	68	3	SCC
20	1964	Cleveland und Green [36]	Surgery	USA	m	32	7	SCC
21	1965	Gaston und Wilde [62]	Dis Colon Rect	Italien	m	86	51	SCC
22	1967	Marjani [93]	Conn Med	USA	w	55	20	BCC
23	1968	Brown und Rivera [29]	Int Surg	USA	w	78	62	SCC
24	1968	Critselis [38]	Hellin Chir	n. a.	m	n. a.	n. a.	SCC
25	1968	Rubin et al. [129]	Arch Dermatol	USA	m	72	25	BCC
26	1969	Boutet [26]	Laval Med	Frankreich	m	64	15	SCC
27	1969	Klevetenko [83]	Voprosy Onkologii	Russland	m	49	19	SCC
28	1969	Klevetenko [83]	Voprosy Onkologii	Russland	m	52	16	SCC
29	1969	Klevetenko [83]	Voprosy Onkologii	Russland	m	42	16	SCC
30	1972	Yamada und Osaka [157]	Jap J Derm Japan	Japan	m	49	20	SCC
31	1973	Puckett und Silver [125]	Am Surg	USA	m	46	27	SCC
32	1973	Puckett und Silver [125]	Am Surg	USA	m	55	25	SCC
33	1975	Mukhadze [110]	Khirurgiia	Georgien	m	36	5	SCC
34	1975	Mukhadze [110]	Khirurgiia	Georgien	m	23	< 1	BCC

Nr.	Jahr ^a	Autor	Journal ^b	Land ^c	G	Alt. ^d	Abs. ^e	Histo
35	1979	Lerner und Deitrick [89]	J Surg Oncol	USA	m	48	10	SCC
36	1980	Golan et al. [64]	Int Surg	Israel	m	53	15	SCC
37	1981	Gupta et al. [68]	Curr Surg	Indien	w	40	12	SCC
38	1981	Pilipshen et al. [124]	Ann Surg	USA	m	62	35	SCC
39	1981	Pilipshen et al. [124]	Ann Surg	USA	m	56	30	SCC
40	1982	Jamieson und Goode [78]	Poatgrad Med J	Großbritannien	m	63	20	SCC
41	1983	Anscombe und Isaacson [13]	Blackwell Scientific	Großbritannien	m	59	40	VCC
42	1984	Lineaweaver et al. [90]	J Surg Oncol	USA	m	44	10	SCC
43	1984	Sagi et al. [131]	Dermatol Surg	Israel	m	54	47	SCC
44	1986	Bark und Wilking [17]	Acta Chir Scand	Schweden	w	35	3	SCC
45	1989	Fasching et al. [55]	Dis Colon Rect	USA	m	48	20	SCC
46	1989	Mirceva et al. [109]	Acta chir iugoslavica	Makedonien	m	57	n. a.	SCC
47	1989	Mirceva et al. [109]	Acta chir iugoslavica	Makedonien	m	57	n. a.	SCC
48	1989	Mirceva et al. [109]	Acta chir iugoslavica	Makedonien	m	57	n. a.	SCC
49	1989	Mirceva et al. [109]	Acta chir iugoslavica	Makedonien	w	57	n. a.	SCC
50	1989	Mirceva et al. [109]	Acta chir iugoslavica	Makedonien	w	57	n. a.	RMS
51	1990	Adamek et al. [2]	Rozhl Chir	Tschechien	m	45	4	SCC
52	1990	Adamek et al. [2]	Rozhl Chir	Tschechien	m	70	20	SCC
53	1993	Hoover et al. [75]	J Natl Med Assoc	Black	m	34	10	VCC
54	1993	Kim und Thomas [82]	J Am Awad Dermatol	USA	m	63	44	SCC
55	1994	Davis et al. [41]	Am Surg	USA	m	44	10	SCC
56	1994	Davis et al. [41]	Am Surg	USA	w	60	10	SCC
57	1994	Davis et al. [41]	Am Surg	USA	m	53	30	SCC
58	1994	Jeddy [79]	Br J Clin Pract	Großbritannien	w	63	10	SCC
59	1994	Santanelli et al. [133]	Scand J Plast Surg	Italien	m	40	20	SCC
60	1996	De Roos et al. [44]	Ned Tijdschr Geneesk	Niederlande	m	63	44	SCC
61	1996	Kulyalat et al. [86]	Am Surg	USA	m	62	30	SCC
62	1997	Gur et al. [69]	Ann Plast Chir	Canada	m	54	10	SCC
63	1997	Gur et al. [69]	Ann Plast Chir	Canada	w	57	3	SCC
64	1999	Abboud et al. [1]	Dis Colon Rect	Libanon	m	58	25	SCC
65	1999	Williamson et al. [154]	Diagn Cythopathol	USA	m	59	22	SCC
66	2001	Borges et al. [23]	Dis Colon Rect	USA	m	32	n. a.	VCC
67	2001	Borges et al. [23]	Dis Colon Rect	USA	m	51	10	SCC
68	2001	De Bree et al. [42]	Ann Surg Oncol	Griechenland	m	48	25	SCC
69	2001	De Bree et al. [42]	Ann Surg Oncol	Griechenland	m	59	30	SCC
70	2001	De Bree et al. [42]	Ann Surg Oncol	Niederlande	m	67	5	SCC
71	2001	Pekmezci et al. [123]	Eur J Surg	Türkei	m	56	36	SCC
72	2001	Velitchklov et al. [148]	Ulster Medical	Bulgarien	m	51	24	SCC
73	2002	Adanali et al. [3]	Plast Reconstr Surg	Türkei	m	55	2	SCC
74	2002	Atmatzidis et al. [14]	Int J Colorectal Dis	Griechenland	m	61	30	SCC

Nr.	Jahr ^a	Autor	Journal ^b	Land ^c	G	Alt. ^d	Abs. ^e	Histo
75	2002	Cilingir et al. [35]	Plast Reconstr Surg	Türkei	m	42	16	SCC
76	2002	Cilingir et al. [35]	Plast Reconstr Surg	Türkei	m	70	15	SCC
77	2002	Jaime et al. [77]	Clin Transl Oncol	Spanien	m	58	20	VCC
78	2002	Matsushita et al. [98]	J Dermatol	Japan	m	36	8	SCC
79	2003	Fernandez-Garcia et al. [56]	Cir Esp	Spanien	m	60	20	SCC
80	2006	Agir et al. [4]	Dermatol Surg	Türkei	m	49	15	SCC
81	2006	Alecha Gil et al. [6]	Cir Esp	Spanien	m	54	n. a.	SCC
82	2006	Alecha Gil et al. [6]	Cir Esp	Spanien	m	46	n. a.	SCC
83	2006	Alecha Gil et al. [6]	Cir Esp	Spanien	m	48	n. a.	SCC
84	2007	Frost et al. [57]	Colorectal Dis	Großbritannien	w	80	59	SCC
85	2007	Kovacevic et al. [85]	Med Biol	Serbien	m	57	17	SCC
86	2007	Kovacevic et al. [85]	Med Biol	Serbien	m	49	21	SCC
87	2007	Malek et al. [92]	Dis Colon Rect	USA	w	40	2	SCC
88	2007	Mathew et al. [97]	Indian J Surg	Indien	m	n. a.	n. a.	SCC
89	2008	Mentes et al. [104]	Lang Arch Surg	Türkei	m	48	10	VCC
90	2009	Bolandparvaz et al. [22]	Iran J Med Sci	Iran	m	52	6	SCC
91	2009	Chatzis et al. [33]	Eur J Dermatol	Griechenland	m	50	15	VCC
92	2009	Sharma et al. [137]	Surgery	Indien	m	52	20	SCC
93	2009	Tirone et al. [144]	Ann Ital Chir	Italien	m	45	16	SCC
94	2010	Galunic et al. [59]	Eurorad	Kroatien	m	55	5	SCC
95	2010	Almeida-Gonçalves et al. [10]	Skin Cancer	Portugal	m	63	41	SCC
96	2011	Alarcon-Del Agua et al. [5]	Cir Cir	Spanien	m	57	12	SCC
97	2011	Alarcon-Del Agua et al. [5]	Cir Cir	Spanien	m	36	10	SCC
98	2011	Alarcon-Del Agua et al. [5]	Cir Cir	Spanien	m	62	40	SCC
99	2011	Alarcon-Del Agua et al. [5]	Cir Cir	Spanien	w	62	1	BCC
100	2011	De Martino et al. [43]	Ann Ital Chir	Italien	m	60	15	VCC
101	2011	Mello et al. [103]	Rev Braz de Col Proct	Brasilien	m	41	23	SCC
102	2011	Yetim et al. [158]	J Clin Anal Med	Türkei	m	52	20	SCC
103	2012	Almeida-Gonçalves [9]	J Surg Oncol	Portugal	m	75	53	SCC
104	2012	Almeida-Gonçalves [9]	J Surg Oncol	Portugal	m	51	33	SCC
105	2012	Almeida-Gonçalves [9]	J Surg Oncol	Portugal	m	56	30	SCC
106	2012	Almeida-Gonçalves [9]	J Surg Oncol	Portugal	m	56	25	SCC
107	2012	Almeida-Gonçalves [9]	J Surg Oncol	Portugal	m	56	25	SCC
108	2012	Almeida-Gonçalves [9]	J Surg Oncol	Portugal	m	56	25	SCC
109	2012	Almeida-Gonçalves [9]	J Surg Oncol	Portugal	m	30	16	SCC
110	2012	Gaster et al. [61]	Microsurgery	USA	m	64	n. a.	SCC
111	2012	White et al. [153]	ANZ J Surg	Australien	m	77	54	SCC
112	2012	Pandey et al. [118]	Int Wound J	Indien	m	58	19	SCC
113	2013	Baykan et al. [18]	Turk Plastik	Türkei	m	49	20	SCC
114	2013	Goyal et al. [67]	Clin Cancer Investig J	Indien	m	70	21	SCC

Nr.	Jahr ^a	Autor	Journal ^b	Land ^c	G	Alt. ^d	Abs. ^e	Histo
115	2013	Nunes et al. [113]	An Bras Dermatol	Brasilien	m	61	10	SCC
116	2013	Oruc et al. [114]	Eur J Surg	Türkei	m	52	10	SCC
117	2014	Cruz-Mendoza et al. [39]	Cir Cir	Mexiko	m	60	50	SCC
118	2014	Eryilmaz et al. [52]	Int J Clin Exp Med	Türkei	m	44	10	SCC
119	2015	Esposito et al. [53]	Ann Ital Chir	Italien	m	63	43	SCC
120	2015	Parpoudi et al. [121]	Am J Case Rep	Griechenland	m	77	15	SCC
121	2016	Salih et al. [132]	Int Surg	Iraq	m	40	2	BCC
122	2017	Michalopoulos [105]	J Surg Oncol	Griechenland	m	60	7	SCC
123	2019	Delvecchio [45]	G Chir	Italien	m	83	30	SCC
124	2019	Ozkan [116]	PRS Global Open	Türkei	m	67	35	SCC
125	2019	Wronski [156]	Ann Ital Chir	Italien	m	58	30	SCC
126	2020	Mayol Oltra [101]	Int Surg	Spanien	m	70	25	SCC
127	2020	Garcia [60]	Rev Argent Coloproct	Spanien	m	49	17	SCC
128	2020	Lee [87]	Tech Coloproctol	USA	m	56	35	SCC
129	2020	Doll [48]	PSJ	Deutschland	m	59	28	SCC
130	2021	Parajo [119]	Colorectal Dis	Spanien	m	53	20	SCC
131	2022	Dettmer [47]	AJTES	Griechenland	m	61	25	SCC
132	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	50	5	SCC
133	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	55	2	SCC
134	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	60	n. a.	SCC
135	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	45	10	SCC
136	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	60	n. a.	SCC
137	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	60	3	n. a.
138	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	60	20	SCC
139	2022	Safadi et al. [130]	Cureus	Syrien	m	52	1.5	SCC
140	2022	Pyon et al. [126]	Cureus	USA	m	63	22	SCC

^(a) Jahr der Publikation des Artikels

^(b) Abkürzung nach Standard Journal Abbreviation (ISO4)

^(c) Herkunftsland des Patienten/der Patientin

^(d) Alter bei der Erstdiagnose vom Pilonidalsinuskarzinom

^(e) Zeitabstand zwischen Diagnose vom PSD und PSDCA

Abkürzungen: Abs, Abstand; Alt, Alter; G, Geschlecht; n. a., nicht angegeben; w, weiblich; m, männlich; BCC, Basalzellenkarzinom; SCC, Plattenepithelkarzinom; VCC, verruköses Karzinom; RMS, Rhabdomyosarkom

8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** Das histologische Erscheinungsbild des Plattenepithelkarzinoms bei einem Patienten mit PSDCA. (A) Die atypischen mitotischen Figuren (HE x400). (B) Das normale Plattenepithel (rechts) und der angrenzende Bereich mit Plattenepithelkarzinom (links) (HE x100). Bildquelle: Eryilmaz et al. [52]9
- Abbildung 2.** Wachsender Tumor auf dem Hintergrund eines chronischen PSD. Eine Überschreitung der Mittellinie ist zu sehen (mit freundlicher Genehmigung von Dettmer et al.) [47].13
- Abbildung 3.** Ulzerierter Tumor mit deutlich erhabenen Rändern. Die Pfeile verweisen auf die alten Narben bei multiplen Voroperationen. Es zeigt sich hier ein medianer und unilateraler Befall [130].13
- Abbildung 4.** Computertomographie des Abdomens und Beckens bei einem PSDCA-Patienten mit Lymphadenopathie inguinal rechts (Kreis) (mit freundlicher Genehmigung von Dettmer et al.) [47].17
- Abbildung 5.** Becken-MRT bei einem PSDCA-Patienten mit Darstellung des Tumors (großer Pfeil). Die Raumforderung misst 12x5,5x6 cm und zeigt eine beginnende Infiltration in den Steißbein (kleiner Pfeil) (mit freundlicher Genehmigung von Dettmer et al.) [47].18
- Abbildung 6.** Oben: reizlose Sekundärheilung der Wunde nach radikaler Exzision eines PSDCA in einem 62-jährigen Mann. Unten: Die gleiche Wunde nach 8 Wochen mit zentralem Rezidiv (mit freundlicher Genehmigung von D. Doll).28
- Abbildung 7.** Anzahl der Publikationen über PSDCA (oben) und der gesamten publizierten Fälle (unten) pro Dekade zwischen 1900 und 2022.34
- Abbildung 8.** Kumulierte Anzahl der gesamten Publikationen über PSDCA (oben) und der publizierten Fälle (unten) bis 2022.35
- Abbildung 9.** Kumulierte Anzahl der gesamten PSD-Publikationen (oben) und Patienten (unten) bis 2022.36
- Abbildung 10.** Kumulierte Anzahl der publizierten Fälle über PSD (linke Achse, blaue Kurve) gegen PSDCA (rechte Achse, orange Kurve).37
- Abbildung 11.** Diskrepanz zwischen der Anzahl der tatsächlich publizierten Fälle (blau) und berichteten Fälle (orange) von PSDCA in der Literatur. Die Pfeile zeigen Beispiele einer Diskrepanz von mehr als 50 Fälle.37
- Abbildung 12.** Flussdiagramm der eingeschlossenen Fälle.39

Abbildung 13. Gaston und Wilde führten 1965 mit ihrem Fallbericht eine ausführliche Literaturanalyse auf [62]. Dies enthielt 16 Patienten mit PSDCA, darunter sind ein Fall von Nosti (1937) und einer von Baraldi (1942) (Pfeile). Diese zwei Publikationen wurden auch in anderen Artikeln zitiert aber konnten trotz intensiver Suche nicht gefunden werden. Aus solchen Tabellen war die Extraktion einiger Daten über diese Patienten möglich.	40
Abbildung 14. Die zehn Herkunftsländer mit den meistpublizierten PSDCA-Fällen. Aus diesen zehn Ländern stammten 74,3% (n=104/140) aller publizierten PSDCA-Fälle. Aus Deutschland sind bisher nur 4 Fälle publiziert.	42
Abbildung 15. Die Verteilung aller PSDCA-Fälle nach den geographischen Regionen der Welt. Es wurden bisher keine PSDCA-Patienten aus Afrika berichtet.	43
Abbildung 17. Verteilung der Patienten nach der Altersgruppe bei Erstdiagnose des PSD-Karzinoms. Die gestreiften Balken präsentieren die Altersgruppe von 40-69 Jahren, die 81,4% aller PSDCA-Population ausmacht.	44
Abbildung 18. Verteilung der Patienten nach dem Zeitabstand zwischen PSD-Erstdiagnose und Karzinom-Erstdiagnose.	45
Abbildung 19. Altersverteilung (links) und Latenzzeit (rechts) nach dem Geschlecht der Patienten. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen.	45
Abbildung 20. Verteilung der PSDCA-Patienten nach den Hauptbeschwerden bei Erstvorstellung.	46
Abbildung 21. PSDCA-Lokalisation: Befund bei der klinischen Untersuchung.	47
Abbildung 22. Histogramm mit Verteilung der Läsionen nach dem Maximaldurchmesser (oben) sowie nach der gesamten Fläche (unten).	48
Abbildung 23. Verteilung der präoperativen Diagnosen (links) sowie die diagnostische Sensitivität der präoperativen Biopsie bei PSDCA (rechts).	48
Abbildung 24. Verteilung der Patienten nach der lokalen und distalen Ausbreitung des Tumors, sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei Rezidiv.	49
Abbildung 26. Tumorstadium des PSDCA bei Erstdiagnose (n=120; bei n=20 Patienten wurden keinen vollständigen Angaben berichtet).	51
Abbildung 29. Follow-Up-Flussdiagramm aller publizierten PSDCA-Patienten weltweit zwischen 1900 und 2022.	54
Abbildung 30. Krankheitsspezifische Überlebensanalyse des PSDCA. Die Analyse schließt n=111 Patienten ein. Ausgeschlossen sind n=29 von 140 Patienten (20,7%), deren Fallberichte keinen Angaben zur Nachsorge enthielten.	55

Abbildung 31. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben in den Tumorstadien I bis III (blau) gegenüber Stadium IV (orange).....	56
Abbildung 32. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben in den Lymphknotennegativen PSDCA-Patienten (blau) mit dem der Patienten mit betroffenen Lymphknoten bei Erstdiagnose (orange).....	56
Abbildung 33. Überlebensanalyse von PSDCA-Patienten nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben bei G1-Tumoren (blau) gegenüber G2- und G3-Tumoren (orange). Die Analyse schließt n=69 Patienten ein. Nicht eingeschlossen sind n=71 von 140 Patienten (50,7%), deren Fallberichte keinen Angaben zum Tumorgrad enthielten.	57
Abbildung 34. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Analyse zeigt einen signifikanten Überlebensunterschied zwischen den kurativ behandelten Patienten (blau, n=101 nach Ausschluss der 10 nicht heilbaren Patienten mit palliativer Behandlung) und der darunter inkludierte Rezidivgruppe (orange, n=47) (p=0,0034). Die 3-Jahre, 5-Jahre und 10-Jahre Überlebensrate bei Rezidiv betragen 39,7%, 36,7% bzw. 33,4%.....	58
Abbildung 35. Rezidivfreies Überleben ohne (orange, n=63) und mit adjuvanter Therapie (blau, n=28) bei nicht palliativ behandelten PSDCA-Patienten mit vorhandenen Angaben über Follow-up (n=91).	60
Abbildung 36. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafiken vergleichen das rezidivfreie Überleben bei den Patienten mit und ohne adjuvante Therapie in den Stadien I bis III (oben) sowie Stadium IV (unten).	61
Abbildung 37. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben bei den Patienten ohne (orange, n=66) oder mit (blau, n=30) adjuvanter Therapie (n=96).	62
Abbildung 38. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafiken vergleichen das Überleben bei den Patienten mit und ohne adjuvante Therapie im Stadium III (oben) sowie Stadium IV (unten).....	63
Abbildung 39. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Die Grafik vergleicht das Überleben zwischen weiblichen (orange, n=10) und männlichen (blau, n=101) Patienten.	64
Abbildung 40. Die erste Publikation über PSDCA in 1900 [155].	65
Abbildung 41. Das erste verfügbare PSDCA-Foto mit einem handtellergroßen, papillomartigen Geschwulst in der Rima ani [135].	66
Abbildung 42. Die Latenzzeit zur Entwicklung vom PSDCA zeigt sich durch die Anzahl der publizierten Fälle im Vergleich mit PSD-Fällen über die letzten 100 Jahre.	74

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Liste der mit chronischer Entzündung assoziierten malignen Erkrankungen.	5
Tabelle 2. Ereignissequenz bei der Entstehung und.....	6
Tabelle 3. Faktoren mit Beitrag zur Karzinomentwicklung bei chronischen entzündlichen Erkrankungen [47; 122; 145].	7
Tabelle 4. Berichtete histologische Formen des PSDCA.	9
Tabelle 5. Klinische PSDCA-Warnzeichen bei Patienten mit chronischem Pilonidalsinus.	12
Tabelle 6. Isolierte Bakterien von PSDCA-Wunden [2; 67; 71; 78; 135].	14
Tabelle 7. Mögliche Diagnostikmaßnahmen in Patienten mit PSDCA.	15
Tabelle 8. Ausmaß der chirurgischen Resektion.....	21
Tabelle 9. Chirurgische Optionen nach radikaler Resektion bei PSDCA.....	23
Tabelle 10. Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie bei PSDCA [5; 101].....	24
Tabelle 11. Auswahl von den berichteten Komplikationen nach Behandlung von PSDCA.....	25
Tabelle 12. Palliative Behandlung bei PSDCA [22; 62].	26
Tabelle 13. Berichtete Formen des PSDCA-Rezidivs in der Literatur.	26
Tabelle 14. Verteilung der in der Befragung antwortenden Ärztinnen und Ärzte.	38
Tabelle 15. Die Verteilung der Publikationen nach der Sprache.....	40
Tabelle 16. Die Anzahl der PSDCA-Patienten pro Publikation	41
Tabelle 17. Die Verteilung der PSDCA-Patienten nach den Herkunftsländern.	42
Tabelle 18. Verteilung der Patienten nach den vorherigen PSD-Operationen in der Anamnese.	46
Tabelle 19. Histologische Typen des PSDCA (n=140).....	50

Tabelle 20. Das Staging-System für Hautkarzinome (UICC 2017) [28].	52
Tabelle 21. Die Verteilung aller Patienten nach der totalen Anzahl der Operationen.	53
Tabelle 22. Verteilung der Patienten nach dem Rezidivort.	59
Tabelle 23. Todesursachen von PSDCA Patienten, die aus nicht neoplastischen Gründen verstorben sind.	59
Tabelle 24. Liste der Publikationen, die anhand der Anzahl der behandelten Patienten über die PSDCA-Inzidenz berichteten.	67
Tabelle 25. Liste einiger Publikationen, die nach retrospektiver Auswertung histologischer Befunde keine PSDCA-Patienten im jeweiligen Institut gefunden haben.	68
Tabelle 26. Mögliche Ursachen der gering berichteten Inzidenz von PSDCA	69
Tabelle 27. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei PSD und PSDCA.	74
Tabelle 28. Vergleich der 5-Jahre Überlebensrate zwischen spezifischen PSDCA-Subgruppen.	79
Tabelle 29. Vergleich zwischen PSDCA und kutanem SCC.	80
Tabelle 30. Vergleich der Überlebensrate zwischen PSDCA und Marjolin-Ulkus.	81

8.4 Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Erworbenes Immunschwachesyndrom (aus Englisch: acquired immunodeficiency syndrome)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCC	Basalzellenkarzinom (aus Englisch: basal cell carcinoma)
cSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom (aus Englisch: cutaneous squamous cell carcinoma)
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
FNA	Feinnadelaspiration
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
LWS	Lindenwirbelsäule
MRT	Magnetresonanztomographie
N/A	Nicht verfügbar (aus Englisch: not available)
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (aus Englisch: non-ST-segment elevation myocardial infarction)
PET	Positronemission-Tomographie
PSD	Pilonidalerkrankung (aus Englisch: pilonidal sinus disease)
PSDCA	Pilonidalkarzinom (aus Englisch: pilonidal sinus disease carcinoma)
RCTX	Radiochemotherapie
RMS	Rhabdomyosarkom
RTX	Radiotherapie
SCC	Plattenepithelkarzinom (aus Englisch: squamous cell carcinoma)
SD	Standardabweichung (aus Englisch: standard deviation)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α (aus Englisch: Tumor necrosis factor alpha)
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen (aus Englisch: tumor, nodes, metastases)
UICC	Union for International Cancer Control
VCC	Verruköses Karzinom (aus Englisch: verrucous cell carcinoma)

8.5 Befragungsbrief

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Zusammenarbeit mit dem Vechtaer Institut für Forschungsförderung VIFF e.V. und unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Dietrich Doll beforschen wir das Thema Pilonidalsinus-Karzinom.

Wir haben bisher ca. 130 Fälle aus der ganzen Welt gesammelt. Jedoch wurden in den letzten 120 Jahren nur 4 Fälle aus Deutschland berichtet. Das wäre viel weniger als die erwartete Quote in Anbetracht der Häufigkeit der Pilonidalsinus-Krankheit.

Hierbei möchten wir Sie über eventuelle Fälle befragen, die Sie in den letzten Jahren in Ihrer Praxis getroffen haben.

Wir weisen darauf hin, dass wir keine Patientendaten sammeln, sondern nur die klinischen Eigenschaften, die für unsere Studie notwendig sind.

Wir verstehen, dass nicht alle benötigten Informationen vorhanden sein können. Daher können Sie die Ihnen unbekannte Felder leer lassen. Sie können auch netterweise das Formular den behandelnden Kollegen weiterleiten. Wenn Sie schon mehrere Fälle getroffen haben, können Sie das Formular erneut öffnen und eine neue Version ausfüllen.

Wir freuen uns sehr auf Ihre Mitarbeit und bedanken uns bei Ihnen im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen

Herr Firas Safadi, Assistenzarzt Viszeralchirurgie

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dietrich Doll

Das Vechtaer Institut für Forschungsförderung
Marienstraße 6-8, 49377 Vechta
E-Mail: doctor.safadi@gmail.com
Telefon: 04441 99 1360
Webseite: <http://www.viff-ev.de/>

8.6 Anfrageformular

1. Wie lautet Ihre aktuelle Position?

- Chefarzt/Chefärztin
- Oberarzt/Oberärztin
- Facharzt/Fachärztin
- Assistenzarzt/Assistenzärztin
- Ich bin niedergelassen
- Sonstiges: _____

2. Auf wie viele pathologische Erfahrungsjahre blicken Sie zurück?

3. Haben Sie bereits ein Resektat mit Pilonidalsinus-Karzinom bearbeitet?

- Ja
- Nein

4. In welchem Jahr ungefähr haben Sie den Fall gehabt?

5. Und in welcher Stadt (damit wir Duplikate vermeiden können)?

6. Geschlecht des Patienten/der Patientin

- Männlich
- Weiblich
- Ich weiß es nicht

7. Patientenalter bei Erstdiagnose bzw. Resektion des Tumors

8. Dimensionen des Karzinoms in cm (Länge x Breite x Tiefe)

9. Lokale Invasion des Knochens?

- Ja
- Nein
- Ich weiß es nicht

10. Inguinale Lymphknoten betroffen?

- Ja
- Nein
- Ich weiß es nicht

11. Grade des Tumors

- G1
- G2
- G3
- Ich weiß es nicht

12. Resektionsränder bei erster Operation

- R0
- R1
- Ich weiß es nicht

13. Histologie des Tumors

- SCC
- BCC
- Mischtyp
- Sonstiges: _____

14. Dürfen wir Kontakt mit Ihnen zu weiteren Fragen aufnehmen? Wenn ja, können Sie Ihre E-Mail hier eintragen. Vielen Dank.

8.7 Publikationen

8.7.1 Eight patients with pilonidal carcinoma in one decade

Eight Patients With Pilonidal Carcinoma in One Decade—Is the Incidence Rising?

Mhd F. Safadi ¹, Khaldoun Ghareb ², Ayham Daher ³, Marius Dettmer ⁴, Hadeel Shamma ⁵, Dietrich Doll ^{6, 4}

Review began 07/10/2022
Review ended 07/17/2022
Published 07/20/2022

© Copyright 2022
Safadi et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

1. Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, DEU 2. Colorectal and Proctologic Surgery, Charme Day Surgery Center, Dubai, ARE 3. General Surgery, Al-Assad University Hospital, Damascus, SYR 4. Surgery, St. Marienhospital Vechta, Vechta, DEU 5. Pathology, Klinikum Chemnitz, Chemnitz, DEU 6. Surgery, University of the Witwatersrand, Johannesburg, ZAF

Corresponding author: Mhd F. Safadi, doctor.safadi@gmail.com

Abstract

Introduction: Carcinoma secondary to pilonidal disease is very rare with fewer than 130 reported cases so far. It is presumed that underreporting and underpublishing contribute to the low reported incidence.

Methods: A post was published on a closed Facebook group with about 50,000 Syrian doctors asking if anyone had ever seen a patient with pilonidal carcinoma before. The patients' data were collected retrospectively from the treating physicians.

Results: Between 2010 and 2019, we identified eight patients with pilonidal carcinoma. All patients were males with a mean age of 55.5 years. The mean interval between diagnosis of pilonidal disease and diagnosis of carcinoma was 6.9 years. A growing ulcer on the background of a pilonidal sinus disease was the presenting complaint in 50% of cases. Three patients were lost from follow-up after the diagnosis due to referral. All other five patients underwent surgical resection and three of them received postoperative chemoradiation. Four patients were followed for six months or longer: two died of metastases, one survived after recurrence and re-excision, and one survived with no recurrence.

Conclusion: This paper presents the largest cohort of pilonidal carcinoma so far and the first that describes the disease in the Syrian population. Due to underreporting, the real incidence of pilonidal carcinoma exceeds what is reported so far in the literature.

Categories: Dermatology, General Surgery, Oncology

Keywords: social media communication, health care in crisis, squamous cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma (scc), pilonidal cyst surgery, pilonidal malignancy, pilonidal carcinoma, pilonidal, chronic pilonidal sinus, pilonidal sinus surgery

Introduction

Carcinoma that emerges on a background of pilonidal disease is a very rare entity. Fewer than 130 cases were reported in the literature so far [1]. Although the calculated incidence varies between publications, it is estimated that malignant transformation occurs in about 0.1% of patients with the pilonidal disease [2,3].

The largest reported series about this disease was from Almeida-Gonçalves from Spain who treated seven patients with cryoablation and published his results in 2012 [4]. Another series from Macedonia reported five patients, four of whom developed metastases [5]. Most other reports described only one case per article.

In this paper, we report a cohort of eight Syrian patients with pilonidal sinus disease carcinoma (PSD-Ca), who were diagnosed and treated within one decade during the Syrian crisis. This is the largest cohort of this disease so far and the first one that describes pilonidal disease carcinoma in the Syrian population.

Materials And Methods

The cases were collected using communication with doctors on social media. We published a post on a closed Facebook group with about 50,000 Syrian doctors from all specialties including general practitioners, surgeons, pathologists, and oncologists. We asked if anyone had ever had a patient with carcinoma of the pilonidal sinus before. Within 48 hours, eight doctors commented that they had seen the disease before. In the comments, we asked them to supply detailed information through an online questionnaire.

To avoid misdiagnosing a primary squamous cell carcinoma of the gluteal cleft as a malignant transformation secondary to pilonidal sinus disease, all included patients were required to have previous symptoms that are typical for a pilonidal disease but are not seen with primary squamous cell carcinomas of the skin, such as a previous local abscess or the presence of draining sinuses. This was confirmed by the

reporting doctors as most patients were previously known to them and some of them underwent previous operations.

The retrospectively collected data included the year of diagnosis, age, and gender of the patients, the interval between diagnosis of the pilonidal disease and carcinoma as well as any previous operations, presenting symptoms, preoperative investigations including biopsy and imaging, histological type, presence of regional or distant metastases, provided surgical therapy, administration of neoadjuvant or adjuvant therapy, follow-up period, and general course of the disease including recurrence.

Retrospective review of the patients' files was not possible due to the interval since diagnosis as well as the internal/external migration of both doctors and patients because of the crisis, as presented in the discussion. We asked the participants to provide the data anonymously and to the best of their knowledge. To avoid double-reporting, we checked the details of each case such as the year of diagnosis and the patient's characteristics. The data were tabularly organized and analyzed using Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Results

Eight patients were diagnosed with PSD-Ca between 2010 and 2019 (Table 1). All patients were males with a median age of 57.5 years (mean±SD: 55.5±5.8 years, range: 45 to 60 years). The median interval between diagnosis of pilonidal disease and carcinoma was four years (mean±SD: 6.9±7.1 years, range: 1.5 to 20 years). Most of the patients were operated on once or twice before. In one patient, 13 operations were performed and varied from simple incision to resection with reconstruction. The most common complaint upon presentation was a growing ulcerated lesion on a background of chronic, non-healing pilonidal disease, which was reported in 50% of cases. The frequency of the other symptoms is illustrated in Figure 1.

ID	Year of diagnosis	Age at diagnosis (years)*	Interval from PSD to cancer (years)*	Histological type of the tumor	Follow-up period (months)*	Course of the disease and treatment
1	2010	50	5	SCC	24	Radical excision and flap reconstruction, no recurrence in the follow-up period
2	2012	55	2	SCC	LTFU	LTFU
3	2014	60	unknown	SCC	6	Radical excision and secondary healing, bilateral inguinal recurrence, death
4	2015	45	10	SCC	72	Local recurrence with multiple operations, no recurrence in the follow-up period
5	2016	60	unknown	SCC	LTFU	LTFU
6	2017	60	3	unknown	LTFU	LTFU
7	2017	60	20	SCC	1.5	LTFU
8	2019	52	1.5	SCC	12	Unilateral inguinal lymphadenopathy, iliac and paraaortic metastases, death

TABLE 1: Overview of the patients in this study

ID: Case identification number, PSD: Pilonidal sinus disease, SCC: Squamous cell carcinoma, LTFU: Lost to follow-up

* These values may not be accurate and are estimated to the best knowledge of the reporting doctors.

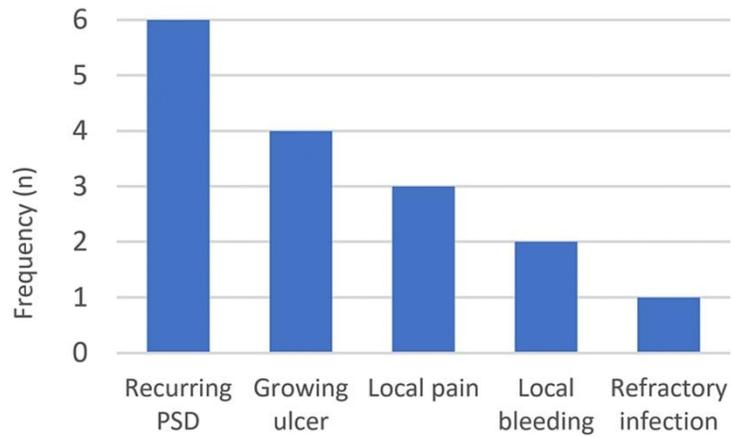


FIGURE 1: The presenting complaints

The chart shows the main presenting complaints in the study group. Some patients had more than one complaint on presentation.

PSD: Pilonidal sinus disease

In the clinical examination, the maximal diameter of the lesions ranged from 2 cm to 10 cm. In one patient (case 3), the disease was so extended that it involved the buttock region bilaterally. A biopsy was performed preoperatively in four patients (50%). In two patients (25%), the resection was performed primarily without biopsy despite suspicion of malignancy, because the lesions were small and amenable to en-bloc resection. In two other patients (25%), the malignancy was an incidental finding in the histological study after resection. Squamous cell carcinoma (SCC) constituted the histological type in seven patients. In the eighth patient (case 6), the reporting doctor was not sure of the tumor type.

Due to the unavailability of medical services in the time of crisis, two of the eight patients were referred to larger hospitals in other cities for further investigations and treatment. Another patient preferred to travel abroad for treatment (case 2). These three patients were lost from follow-up early and after confirmation of the diagnosis. The other five patients could be followed by the reporting doctor of 1.5 months and six years. Long-term survival was documented in only two patients. Of these two patients, the first (case 1) was treated with radical resection and flap reconstruction with no adjuvant therapy and was disease-free after two years. The other (case 4) underwent resection and coverage with a rotational flap. A later recurrence was treated with re-excision, and the patient was disease-free after six years.

Overview of the cases

Case 1

A 50-year-old man presented with refractory pilonidal disease with occasional local bleeding and discomfort. His pilonidal sinus disease was known for about five years and was operated on twice. The examination showed a 10 cm ulcerated lesion (Figure 2, left). The patient underwent en-bloc resection of the tumor with the coccyx. The defect was reconstructed using rotational flaps (Figure 2, right). The histological examination showed a moderately differentiated squamous cell carcinoma (SCC). The patient was disease-free after two years.



FIGURE 2: Images of patient 1 in the study

Left: An ulcerated, exfoliated mass in the sacral region with dominant growth towards the right side. Diffuse scarring can be seen after two previous operations for pilonidal disease (arrows). Right: The same patient after tumor excision and reconstruction using rotational flaps.

Case 2

A 55-year-old man was operated on two years before presentation, where the lesion was resected but not sent for histological evaluation. The patient presented with a 5x3 cm recurrent lesion in the intergluteal cleft with an ulcerated growth. The biopsy confirmed the suspicion of SCC. However, the patient was not convinced arguing that "I have never heard that cancer can develop in a hair cyst!". He chose to travel abroad to Iraq for further treatment and was lost from follow-up.

Case 3

A 60-year-old man presented with a large ulcerative lesion involving the whole buttock with bilateral inguinal lymphadenopathy. The biopsy confirmed SCC and the computed tomography showed paraaortic lymph node metastases. The extreme discomfort and local complaints remained despite radiotherapy, so a palliative resection with secondary wound care was offered. The patient died of metastases six months later.

Case 4

A 45-year-old patient with chronic hepatitis C and a known pilonidal disease presented with a refractory lesion. The patient reported a noticeable history with 13 previous operations over 10 years, ranging from simple incision to resection with reconstruction. The current lesion was about 5x4 cm in maximal dimensions. The patient was treated with local excision and reconstruction using a rotational flap, and he refused the submission of the specimen for histological examination due to financial costs. A further operation was performed after six months and again after 12 months because of non-healing. Here, the histology revealed the presence of SCC. The patient received adjuvant chemoradiation. According to the treating doctor, the patient developed a local recurrence of the benign pilonidal disease, but without recurrence of malignancy after six years of follow-up.

Case 5

A 60-year-old patient presented with a non-healing wound after operative treatment of a pilonidal cyst a few months before presentation. The examination showed an 8x5 cm lesion with ulceration, bleeding, and local extension to the anal region. The biopsy confirmed the suspicion of SCC. The patient was referred to another city for definite treatment, after which he was lost from follow-up.

Case 6

A 60-year-old patient presented with a recurrence of pilonidal disease after four operations over the last three years. The examination showed no ulceration but local scarring with multiple sinuses within an area of 10x7 cm. The lesion was found to be infiltrating the coccyx and was treated with resection and secondary wound healing. Histological examination showed malignancy and the patient was referred to another city for oncological counseling, after which he was lost from follow-up.

Case 7

A 60-year-old patient with a known PSD for about 20 years presented with a 6x4 cm growing ulcer in the sacral area. Initiated by high clinical suspicion, a tissue biopsy showed an SCC. Additional workup included colonoscopy and computed tomography of the abdomen. The patient was treated with local resection and then referred to chemoradiation. The reporting doctor could not provide further follow-up results beyond six weeks after treatment.

Case 8

A 52-year-old patient presented with a 2x2 cm growing pilonidal lesion with local pain and recurrent infections. The lesion was resected and the defect was reconstructed using rotational flaps. The malignancy was an incidental finding on histological examination. A few months later, the patient returned with local recurrence as well as unilateral inguinal lymphadenopathy. The therapy included re-excision with chemoradiation. In the further follow-up, the computed tomography showed iliac and paraaortic lymph node metastases. The patient died of the metastatic disease about one year after diagnosis.

Discussion

Although pilonidal disease carcinoma was reported in the literature since the beginning of the twentieth century, Weinstein et al. were the first authors who related it to the secondary squamous cell carcinoma described by Marjolin. They explicitly described its association with the chronic inflammatory process, stating that "chronic irritation and inflammation are favorable soils for the implantation of carcinoma cells" [6]. The time interval between the first manifestation of the pilonidal disease and carcinoma varies widely in the literature: from an initial presentation with malignancy to the development of cancer after 62 years of chronic disease [7]. On average, the latency period for the development of carcinoma equals about 25 years of untreated disease [8]. This coincides with the reported duration for the development of Marjolin's ulcer which ranges from 11 to 75 years with an average of 30 years [9].

As seen in this study, SCC presents the most common histological type. The other reported types include verrucous carcinoma, basal cell carcinoma, mixed squamous and basal carcinoma, adenocarcinoma, and even rhabdomyosarcoma in one case [5,10]. The microscopic appearance of these tumors is characterized by malignant squamous epithelium with atypical cells that infiltrate the underlying layers [11]. Due to the associated chronic inflammation, it is typical to find areas of granulation, necrosis, and foreign body reactions with abundant inflammatory cells [12].

As the histological examination was not performed routinely in all patients after resection of an apparently naïve pilonidal lesion, failed postoperative healing with the development of chronic ulcer was the most prominent symptom. Other symptoms can include recurrent bleeding and growing mass [13]. Upon suspicion, biopsies should be obtained from the margin of the lesion [14]. The staging workup may include clinical examination (including the inguinal lymph nodes), rectosigmoidoscopy, and imaging studies such as an X-ray of the pelvic bones, pelvic magnetic resonance imaging, or computed tomography [13,15].

Surgical resection is the mainstay of treatment and includes radical resection of the tumor together with the involved structures. The resulting defect can be left for secondary healing or closed with flaps or skin grafts, either primarily or as a delayed procedure [16]. Abdominoperineal resection was performed for local invasion [17]. In locally advanced cases, neoadjuvant chemoradiation may be considered to downstage the tumor and decrease local recurrence rates [13]. Adjuvant chemotherapy is reserved for patients with regional or systematic metastases and its impact on the prognosis is not clear [3,18]. Local cryosurgery was also described by Almeida-Gonçalves in seven patients with excellent results but was not reproduced by other authors [4]. The prognosis of the disease is related to the stage at diagnosis, but the survival rate for five years is almost 55% to 61% [19].

In addition to the disease characteristics presented above, we would like to shed some light on other interesting points in this study. These include the potential increased incidence of PSD-Ca, the impact of the crisis on the health care service as well as scientific research, and the emerging role of social media in medical research.

Incidence of PSD-Ca

Since the reporting of the first case of PSD-Ca from Wolf in 1900 [20], about 130 cases were documented in the literature over the last 120 years. This equals roughly about one case per year worldwide, with more cases being published starting from the sixties of the twentieth century [1].

However, the detection of eight, previously unreported cases within one decade and from one country raises a lot of inquiries about the real incidence of this disease. These eight cases actually double the worldwide reported number of cases in the last decade. As early as 1963, Milch et al. suggested that the low incidence of this disease may be due to the lack of submission of tissue specimens for pathological examination or inadequate histological examination of the specimens [21]. In two of the eight patients, the malignancy was an incidental, unexpected finding. So, the routine submission of the resected specimen for pathology is highly recommended regardless of the age of the patient, as neither age nor disease duration is necessarily

correlated with the malignant transformation [22].

Besides, we are faced with another factor that was highlighted by Dettmer et al. in 2021: it seems that PSD-Ca is extremely underreported and underpublished by the physicians [22], as these eight cases were not to be discovered and reported if the survey were not published on the Facebook group. Underreporting is not confined to surgeons, but also includes other specialists such as primary care physicians, oncologists, and pathologists.

Whether the incidence is rising or the previously unreported cases are simply being uncovered is a difficult issue to resolve. Although the pilonidal disease is very common in the surgical practice in Syria, there is no official data concerning its incidence among the population. So, it is not possible to estimate the incidence of malignant transformation due to the unavailability of data about the prevalence of the disease.

Impact of the crisis on the medical practice

As the respected reader may notice, the follow-up of the patients and the collection of data were inadequate, which presents the main limitation of this study. The Syrian crisis has impacted many social and financial aspects of life, including health care services. This impaired the access to medical care, data documentation, follow-up of patients, and ability to conduct meaningful clinical research.

On one hand, it is estimated that about half of healthcare facilities were plundered or destroyed due to combat during the crisis [23], which made the retrograde collection of patients' data impossible. This also deprived thousands of people of access to health care and urged them to flee to other regions. Low follow-up rates due to rapid changes in demographics were already reported in other studies on Syrian patients during the crisis [24].

On the other hand, it is estimated that about 70% of healthcare providers migrated to other countries, which caused them to lose contact with their previous patients or workplaces [24]. Many of the physicians who reported the cases in this study no longer live in Syria. We believe that it is a great misfortune to spot such rare cases without being able to collect enough data or follow them up properly.

Role of social media in medical research

Although this topic falls outside the scope of the paper, we want to stress that communication with health care providers over social media enabled us to discover eight unreported cases of a very rare disease, which could have gone undetected. We believe that the role of social media in medical research should be better discussed, prompted, and regulated, as this medium may unveil hidden treasures in medical knowledge.

Social media has opened a new window for medical research and enabled investigators to reach out to an increasing range of data sources. There is no need to stress that social media communication has already found applications in multiple research domains such as crowdsourcing answers to clinical questions, recruitment of patients in clinical trials, and reaching social peer-support communities [25].

Advantages of seeking participating physicians using online channels may include outreaching a large number of physicians with little effort and enabling distant communication and interaction. However, the employment of social media in medical research is not without challenges. Among the most critical issues are ethical considerations such as written consent, patients' privacy, and the accuracy of the provided information [25,26]. We have to acknowledge that the data compiled using this medium is far from complete or perfect. However, it was still valuable in expanding our view of pilonidal carcinoma.

Conclusions

Carcinoma arising from longstanding pilonidal sinus disease may be far more common than the available literature suggests. This article presented a cohort of eight Syrian patients, which is the largest worldwide so far and the first one that documents the disease in the Syrian population. The Syrian crisis had a deep impact on the health care services, including early diagnosis and treatment as well as patients' follow-up and data assembly for scientific purposes. We believe that the incidence of PSD-Ca should be investigated with more accuracy, especially in developed and underserved countries. Surgeons, pathologists, and oncologists are encouraged to report every case of the disease to identify its real incidence and improve therapy protocols.

Additional Information

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. N/A issued approval N/A. The study was not performed in a specific center. The data about the cases were collected from doctors based in different locations, including their private offices. Written consent is available from the patient whose photos are included in the manuscript, but the other patients can no longer be reached due to being lost

from follow-up and the long interval since treatment. For all patients, the information was anonymized so that no identification using the text or images is possible. **Animal subjects:** All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

- Doll D, Koch M, Degiannis K, Wilhelm D: Pilonidal sinus carcinoma found in a pilonidal sinus - a surprise diagnosis from the pathologist. *PSJ*. 2020, 6:21-25.
- Gaston EA, Wilde WL: Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. *Dis Colon Rectum*. 1965, 8:343-348. [10.1007/BF02627257](https://doi.org/10.1007/BF02627257)
- Alarcón-Del Agua I, Bernardos-García C, Bustos-Jiménez M, Serrano-Borrero I, Casado-Maestre MD, Docobo-Durantez F: Malignant degeneration in pilonidal disease. *Cir Cir*. 2011, 79:346-350.
- Almeida-Gonçalves JC: A curative cryosurgical technique for advanced cancer of sacrococcygeal pilonidal sinuses. *J Surg Oncol*. 2012, 106:504-508. [10.1002/jso.23108](https://doi.org/10.1002/jso.23108)
- Mirceva D, Miskovski A, Boskovski L, et al.: Malignant changes in the pilonidal sinus. *Acta Chir Iugosl*. 1989, 36 Suppl 2:778-779.
- Weinstein M, Roberts M, Reynolds B: Pilonidal sinus carcinoma. *JAMA*. 1959, 57:1394-1395. [10.1001/jama.1959.03010120030009](https://doi.org/10.1001/jama.1959.03010120030009)
- Brown HW, Rivera J: Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. Report of a case and review of the literature. *Int Surg*. 1968, 50:435-440.
- Lee H, Jehan F, Gachabayov M, Alizadeh K, Bergamaschi R: Squamous cell carcinoma in untreated pilonidal cyst. *Tech Coloproctol*. 2021, 25:241-243. [10.1007/s10151-020-02298-3](https://doi.org/10.1007/s10151-020-02298-3)
- Pekarek B, Buck S, Osher L: A comprehensive review on Marjolin's ulcers: diagnosis and treatment. *J Am Col Certif Wound Spec*. 2011, 3:60-64. [10.1016/j.jcws.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jcws.2012.04.001)
- Jaime SP, Julve JV, Alzamora MS, Santaló NB, Millán CV, Barón RE: Malignant degeneration of pilonidal sinus: treatment. *Clin Transl Oncol*. 2002, 4:331-334.
- Eryilmaz R, Bilecik T, Okan I, Özkan OV, Coşkun A, Şahin M: Recurrent squamous cell carcinoma arising in a neglected pilonidal sinus: report of a case and literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2014, 7:446-450.
- Gupta S, Kumar A, Khanna AK, Khanna S: Pilonidal sinus epidermoid carcinoma: a clinicopathologic study and a collective review. *Curr Surg*. 1981, 38:574-581.
- Mayol Oltra A, Boldó Roda E, Lozoya Albacar R, Morillo Macias V, Nobleja Quiles N: Squamous cell carcinoma over pilonidal chronic disease. A new therapeutic approach. *Int J Surg Case Rep*. 2020, 70:172-177. [10.1016/j.ijscr.2020.04.043](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.04.043)
- Goyal S, Goyal S, Garg, M: Malignancy in pilonidal disease: uncommon occurrence. *Clin Cancer Investig J*. 2013, 2:153-155.
- Pyon RE, Mazumder A, Almajali F, Wong S: Chronic pilonidal cyst with malignant transformation: a case report and literature review. *Cureus*. 2022, 14:e23248. [10.7759/cureus.23248](https://doi.org/10.7759/cureus.23248)
- De Bree E, Zoetmulder FA, Christodoulakis M, Aleman BM, Tsiptsis DD: Treatment of malignancy arising in pilonidal disease. *Ann Surg Oncol*. 2001, 8:60-64. [10.1007/s10434-001-0011-y](https://doi.org/10.1007/s10434-001-0011-y)
- Fasching MC, Meland NB, Woods JE, Wolff BG: Recurrent squamous-cell carcinoma arising in pilonidal sinus tract--multiple flap reconstructions. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1989, 32:153-158. [10.1007/BF02553830](https://doi.org/10.1007/BF02553830)
- Sagi A, Rosenberg L, Greiff M, Mahler D: Squamous-cell carcinoma arising in a pilonidal sinus: a case report and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol*. 1984, 10:210-212. [10.1111/j.1524-4725.1984.tb01209.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1984.tb01209.x)
- Parpoudi SN, Kyziridis DS, Patradas DCh, Makrantonakis AN, Iosifidis P, Mantzoros IG, Tsalis KC: Is histological examination necessary when excising a pilonidal cyst?. *Am J Case Rep*. 2015, 16:164-168. [10.12659/AJCR.892843](https://doi.org/10.12659/AJCR.892843)
- Wolff H: Carcinoma auf dem boden des dermoïds. *Arch F Klin Chir*. 1900, 62:731-738.
- Milch E, Berman L, McGregor JK: Carcinoma complicating a pilonidal sinus. *DCR*. 1965, 6:225-231. [10.1007/BF02617334](https://doi.org/10.1007/BF02617334)
- Dettmer M, Jongen J, Doll D: Re: Pilonidal sinus: is histological examination necessary? - the age of patients with pilonidal carcinoma is overestimated. *ANZ J Surg*. 2021, 91:1041-1042. [10.1111/ans.16629](https://doi.org/10.1111/ans.16629)
- Alhaffar MH, Janos S: Public health consequences after ten years of the Syrian crisis: a literature review. *Global Health*. 2021, 17:111. [10.1186/s12992-021-00762-9](https://doi.org/10.1186/s12992-021-00762-9)
- Hammadieh A, Safadi MF, Shaheen O: Laparoscopic gastric plication: appropriate option in times of crisis?. *Br J Med Med Res*. 2017, 19:1-9. [10.9734/BJMMR/2017/30714](https://doi.org/10.9734/BJMMR/2017/30714)
- Denecke K, Bamidis P, Bond C, et al.: Laparoscopic gastric plication: appropriate option in times of crisis?. *Yearb Med Inform*. 2015, 10:137-147. [10.15265/IY-2015-001](https://doi.org/10.15265/IY-2015-001)
- Terrasse M, Gorin M, Sisti D: Social media, e-health, and medical ethics. *Hastings Cent Rep*. 2019, 49:24-33. [10.1002/hast.975](https://doi.org/10.1002/hast.975)

8.7.2 Demographic overview of pilonidal sinus carcinoma

International Journal of Colorectal Disease (2023) 38:56
<https://doi.org/10.1007/s00384-023-04344-6>

RESEARCH



Demographic overview of pilonidal sinus carcinoma: updated insights into the incidence

Mhd Firas Safadi^{1,2} · Marius Dettmer^{2,3} · Matthias Berger⁴ · Konstantinos Degiannis⁵ · Dirk Wilhelm⁶ · Dietrich Doll^{2,7}

Accepted: 12 February 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Purpose There are only rough estimates of the worldwide incidence of pilonidal sinus carcinoma. The purpose of the study is to explore the demographic characteristics of this disease and to provide more precise information about its incidence.

Methods The study included questioning the surgeons and pathologists in Germany in addition to a literature research. The literature investigation included all published articles about pilonidal carcinoma in all languages. The questionnaire included 1050 pathologists and all 834 hospitals with a surgical division in Germany. The outcome measures included the total number of cases, the language of publication, gender, age, country of origin, interval until the diagnosis of carcinoma, and reported incidence based on local studies.

Results From 1900 to 2022, we found 140 cases of pilonidal sinus carcinoma in 103 articles. The investigation revealed two additional unpublished cases from Germany. The male-to-female ratio was 7.75:1. The countries with the most cases were the USA (35 cases, 25.0%), Spain (13 cases, 9.3%), and Turkey (11 cases, 7.6%). The average age was 54.0 ± 11.8 years and the interval between the diagnosis of the disease and the development of carcinoma was 20.1 ± 14.1 years. There was a parallel increase in reported cases of pilonidal sinus disease and pilonidal carcinoma over the last century. The reported incidence varied from 0.03% to 5.56%. The worldwide calculated incidence equaled 0.17%.

Conclusion Due to underreporting and other causes, the incidence of carcinoma emerging on the background of pilonidal sinus disease is higher than reported.

Keywords Pilonidal sinus · Pilonidal sinus carcinoma · Squamous cell carcinoma · Infection degeneration · Incidence · Pilonidal surgery

✉ Mhd Firas Safadi
doctor.safadi@gmail.com

Marius Dettmer
marius-dettmer@hotmail.de

Matthias Berger
matthias.berger@diakomed.de

Konstantinos Degiannis
k.degiannis@hotmail.com

Dirk Wilhelm
dirk.wilhelm@tum.de

Dietrich Doll
ddoll@gmx.de

¹ Department of Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Carl Gustav Carus, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Germany

² Vechtaer Institut für Forschungsförderung, VIFF e.V., Vechta, Germany

³ Department of Trauma Surgery and Orthopedics, Reconstructive and Hand Surgery and Burn Medicine, German Armed Forces Central Hospital Koblenz, Koblenz, Germany

⁴ Department of General and Visceral Surgery and Proctology, Diakoniekrankenhaus Chemnitzer Land, Hartmannsdorf, Germany

⁵ Department of Trauma, Orthopedic and Hand Surgery, St. Marienhospital Vechta, Academic Teaching Hospital of the MHH Hannover, Vechta, Germany

⁶ Faculty of Medicine, Clinic and Polyclinic of Surgery, Technical University Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany

⁷ Department of Procto-Surgery and Pilonidal Sinus, St. Marienhospital Vechta, Academic Teaching Hospital of the MHH Hannover, Vechta, Germany

Introduction

Cancer originating on the background of chronic pilonidal sinus disease (PSD) is extremely rare. The first case was reported by Heinrich Wolff in 1900, who described a 21-year-old woman with two recurrences after surgical treatment of pilonidal sinus. With no initial signs of malignancy, the specimen resected after the second recurrence showed squamous cell carcinoma [1]. Since then, only sporadic reports of PSD carcinoma were published from different countries, with about one published case per year worldwide. In 1944, Alford reported his results after having treated 86,333 patients with pilonidal disease in military hospitals. No cases of malignant transformation were documented [2].

The first authors aiming to estimate the incidence of PSD carcinoma (PSDCA) were Gaston and Wilde in 1965, who calculated an incidence of 0.11% (one PSDCA case out of $n=891$ patients with PSD) [3]. This rate of around 0.1% was adopted in most subsequent publications as well as in surgical references and it has not been challenged since then.

With this research, we try to re-explore the worldwide incidence of PSD carcinoma based on the published reports. Since many PSDCA cases may not have been reported, we further assessed the presence of PSDCA in the surgical and pathological practice in Germany. Considering the worldwide increased incidence of primary pilonidal sinus disease [4–6], it is of interest to know if the reported increase in PSD incidence is also paralleled by an increase in PSDCA.

Materials and methods

An online literature review was conducted using the databases provided by PubMed, Scopus, ScienceDirect, Medline, Cochrane, Web of science, and Google Scholar using the keywords “pilonidal AND sinus AND carcinoma; pilonidal AND carcinoma; pilonidal AND cancer; pilonidal AND tumor; pilonidal AND squamous” to find all articles related to PSDCA. Within each article or case report, we further analyzed the context and reference list to find articles that were missed or were otherwise not directly available in online databases such as historical reports, articles written before the creation of PubMed, and those that were published in languages other than English.

All articles reporting a pilonidal disease followed by the diagnosis of a malignant tumor in the pilonidal region without any previous cancer diagnosis were deemed adequate for further analysis regardless of the histological type of the tumor. Patients that had tumors without known

pilonidal disease were judged as having primary skin neoplasms and were excluded from further analysis.

All non-English articles were translated and analyzed. The details of the reported cases were carefully examined and documented to exclude duplicated cases. As most of the publications contained a literature review, all cases from the literature were verified and cross-checked. Beyond the search for the raw numbers of reported PSDCA, we further scanned the literature for any information regarding the incidence of PSD carcinoma from centers around the world.

The number of published cases of PSDCA was compared to the total number of reported PSD patients. The comparison was based on the extended Pilonidal Sinus Disease database (courtesy of Stauffer et al.) [7] to obtain the total number of pilonidal cases published during the last 190 years since Mayo and Anderson [8, 9].

Since PSDCA is included in the category of cutaneous neoplasms, the German Cancer Registry does not have a distinct entry for the disease. To obtain information about unpublished cases, we contacted all 834 German hospitals that have a surgical division via post and email. Additionally, 1050 pathologists in Germany were contacted and asked if they had ever seen a histological specimen with PSDCA during their practice. All responses were crosschecked to exclude double reporting.

Datasets were extracted from the literature and organized into tables using Microsoft Excel (Microsoft © Excel 2019, Version 16.0.11901.20170). The extracted data included the publication details (journal, year, and language of publication), the age and gender of the patients, the histological type of the tumor, the time interval between the diagnosis of PSD and PSDCA, and any available calculations of the incidence. Missing data were noted and the results were checked for plausibility. The analysis of the data was performed using pivot tables and the results were presented graphically using Microsoft Excel. The study was granted exemption from requiring ethics approval, as it solely analyses anonymized surveys from the surgeons and pathologists as well as anonymized statistical data from the literature. It neither contains nor discloses any patient-related information.

Results

Over a period of 122 years (1900 to 2022), we found 140 published cases of PSD carcinoma in 103 articles (a table with all cases is available in the Online Resource). Of these 103 publications, six articles (5.8%), published between 1937 and 1968, could not be retrieved as full text from online or bibliotic resources despite an intensive search. Each of these six articles reported a single case and was cited with some additional details in later publications.

A total of 113 of 834 surgical departments (13,5%) and 110 of 1050 pathologists (10,5%) answered our questionnaire. The investigation yielded two additional, yet unpublished cases, adding up to a total of 142 cases. Since the details of these two unpublished cases are not documented in the literature, they were not included in the final review but were considered when discussing the incidence.

Language and country of the publications

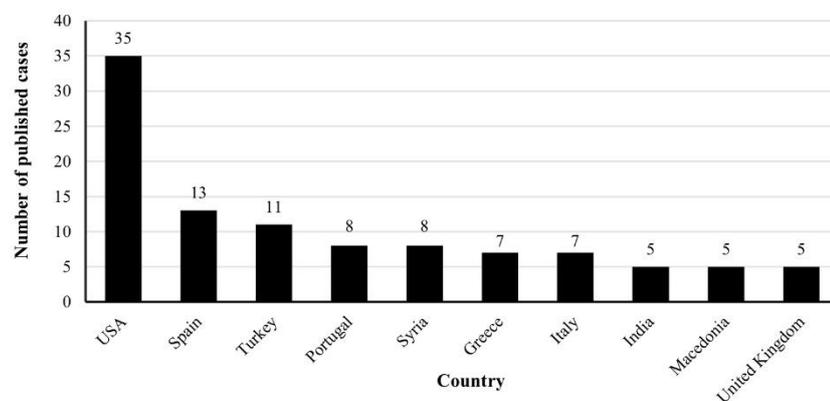
The vast majority of the articles (77/103; 74.8%) were published in English, with Spanish being the second most common language (6/103; 5.8%). Most articles (86/103; 83,5%) included a single case report, whereas the remaining articles reported multiple patients, ranging from 2 to 8 cases per article. The 140 cases were reported from 29 different countries, with the USA, Spain, and Turkey being the most prolific (Fig. 1).

Concerning the cases reported from Germany, only six patients were found over the study interval: two old cases published before 1940 [1, 10], two cases that were published recently [11, 12], and the two non-documented cases that were found through direct communication as mentioned above.

The demographic characteristics of the patients

The majority of the population was male with 88.6% (124/140) versus 11.4% (16/140) being female (male-to-female ratio 1:7.75). The age of the patients at diagnosis of PSDCA ranged from 19 to 86 years (mean \pm SD 54.0 ± 11.8 years; median 55.0 years). About 81.4% ($n = 114$) of the patients with PSDCA were between 40 and 69 years old. On average, the latency period between the first diagnosis of PSD and PSDCA was about 20.1 years (range 1 to 62 years, mean \pm SD 20.1 ± 14.1 years; median 20.0 years).

Fig. 1 The ten most frequent countries with documented PSDCA



The histological type of the tumor

Squamous cell carcinoma was the most common entity reported with 128/140 cases (91.4%). Other types included basal cell carcinoma, mixed-type carcinoma, and adenocarcinoma. One case of rhabdomyosarcoma was reported in a series of 5 cases from Macedonia published in 1989 [13]. This case was never referred to in English literature.

The number of published PSDCA cases

The total number of published PSDCA cases increased over time. More cases were published starting from 2000 and more than half of the cases (75/140, 53.6%) were published in the last 20 years.

In the majority of case reports, the authors performed a short literature review in an attempt to present an updated number of all published PSDCA cases. For each article, we checked how many previous cases were acknowledged (when available) and compared this to the actual published number of cases [14]. The results are plotted in Fig. 2, which shows a substantial underreporting of cases in most of the articles.

Figure 3 presents the cumulative number of published cases of PSD and PSDCA over time, based on the number of publications about PSD from the pilonidal sinus disease database [7]. The curves show a parallel increase in published cases for both PSD and PSDCA. Additionally, the interim period is also reflected in the chronological gap between the two curves.

The incidence of PSDCA

In only $n = 10$ (9.7%) out of 103 publications about PSDCA, the authors did try to estimate the incidence of PSDCA according to the total number of pilonidal sinuses treated within their centers. The results are presented in

Fig. 2 The stated number of PSDCA in the literature reviews (circles) compared with the real cumulative number of published PSDCA cases (dots) (reproduced with permission from Doll et al. [14])

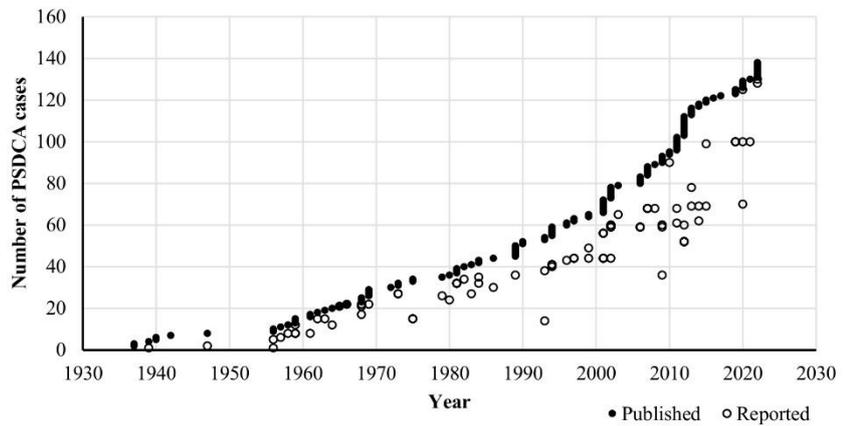


Table 1, which shows the great variation in the calculated incidence between the studies, ranging from 0.03 to 5.56%. When considering all studies together, one can calculate a mean incidence of 0.17%.

On the other hand, some authors performed a retrospective analysis of the histological reports of the resected pilonidal sinus in their centers and found no cases of carcinoma. Examples from the literature are shown in Table 2.

Discussion

The incidence of carcinoma arising from pilonidal disease was classically estimated to be around 0.1%, although the precise incidence had never been investigated on a worldwide scale. The available data emerge from discrete single-center figures that appeared in case reports or small case series. For this reason, we aimed for summarizing the current evidence on this topic to bring all published reports together.

The internationally published data was complemented by seeking yet unpublished PSDCA cases in Germany by communicating with surgeons and pathologists and enquiring about their exposure to PSDCA. By this means, we discovered two additional PSDCA cases which had not been published and did not overlap with the existing literature. It is worth mentioning that our research group has recently identified other eight unreported PSDCA cases from Syria which were detected by questioning surgeons on social platforms. The results were published in a recent article [27]. Without this investigation, these cases would have never been detected and published.

Given that the total number of PSDCA cases published worldwide was 140 (including the eight newly-detected cases from Syria), and that two cases of unreported PSDCA were detected from Germany, we had to confess that there is a gap somewhere in the detection or reporting of malignant cases of PSD. Possible reasons are analyzed in the following paragraphs.

Fig. 3 Comparison of cumulative cases of PSD (solid curve, presented on the left axis) and PSDCA (dashed curve, presented on the right axis) published over the last century

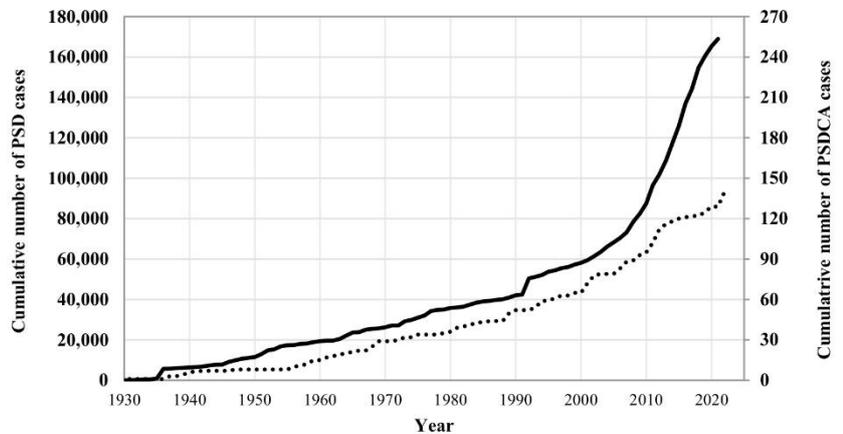


Table 1 List of the publications that estimated the incidence of PSD carcinoma based on the total number of PSD cases treated in the relevant institute

Study	Country	Year of publication	Period	Total years	PSD cases	PSDCA cases	Incidence
Gaston and Wilde [3]	USA	1965	1940–1965	25	891	1	0.11%
Mukhadze [15]	Georgia	1975	-	-	245	2	0.82%
Pilipshen et al. [16]	USA	1981	1932–1981	49	2,457	2	0.08%
Gupta et al. [17]	India	1981	1965–1979	15	18	1	5.56%
Mirceva et al. [13]	Macedonia	1989	1967–1987	20	992	5	0.50%
Adamek et al. [18]	Czechia	1990	1970–1990	20	123	2	1.63%
Abboud and Ingea [19]	Lebanon	1999	-	-	500	1	0.20%
Velitchklov et al. [20]	Bulgaria	2001	1975–1999	24	3,734	1	0.03%
Alecha Gil et al. [21]	Spain	2006	1994–2004	10	367	3	0.82%
Alarcon-del Agua et al. [22]	Spain	2011	1995–2008	13	3,560	4	0.11%
Total					12,887	22	0.17%

PSD pilonidal sinus disease, PSDCA pilonidal sinus disease carcinoma

Demographic characteristics

The data show that the PSDCA reports are not evenly distributed worldwide. As Asia and Africa have not reported major numbers of PSD patients [28–31], we expect only a few, if any, PSDCA patients from there.

As there is a marked 4:1 difference in male versus female pilonidal disease burden, we expected fewer PSDCA cases in female patients [30, 32, 33]. The review yielded a male/female ratio of nearly 8:1 for PSDCA. Women are less represented in PSDCA, perhaps because cancer most likely arises from a longstanding disease. Women are usually more health cautious than men [34] and they may have an earlier path to healing surgery, which would lead to a lower incidence of neoplastic malformation in comparison to men.

Review of reports about the incidence of PSD carcinoma

Gaston and Wilde were the first to estimate the PSDCA incidence within their case report from 1965. After scanning all pathology records of Framingham Union Hospital and Boston City Hospital, they found specimens of pilonidal disease from 891 patients over 25 years. With only one PSDCA case per $n=891$ PDS specimens, their calculated incidence was 0.11% [3].

To confirm their assumption, they compared their findings with the incidence of carcinomas arising on chronic wounds and fistulas outside of the sacral region. As reported by McAnally and Dockerty from Mayo Clinic [35], the rate of malignancy was "... about 0.23% in osteomyelitis sinuses, 0.1% in fistulas-in-ano, and 0.07% in chest empyema sinuses" [3]. Consequently, the calculated PSDCA incidence was consistent with other carcinomas of chronic inflammatory origin. This figure of 0.1% has since then been cited in nearly all reports about PSD carcinoma and until recent years.

Between 1965 and 2011, many authors who reported further cases of PSD carcinoma tried to shed more light on its incidence by examining the total number of cases treated in their institutes. A summary of the available information from the relevant studies is illustrated in Table 1. As the valued reader recognizes, the cohort sample sizes vary between 18 and 3734 patients. Interestingly, a reverse relationship between the size of the cohort and the incidence of carcinoma can be spotted: the larger the sample, the lower the calculated incidence. In his case series which included 4 carcinomas from a large patient cohort in 2001, Alarcon del Agua came close to the classical incidence of 0.11% [22].

As presented in Table 1, the lowest rates found in this study emerge from the USA, perhaps due to the better

Table 2 List of the publications that could not detect any cases of PSDCA after a retrospective analysis of the histological reports in the relevant institute

Study	Country	Year of publication	Period	Total years	PSD patients
Casberg [23]	USA	1949	1941–1945	5	78,924
Boulanger et al. [24]	France	2018	2006–2014	9	731
Yüksel et al. [25]	Turkey	2020	2015–2019	4	905
Otutaha et al. [26]	New Zealand	2021	2010–2019	10	320

PSD pilonidal sinus disease

availability of healthcare services and the different awareness of well-being among the population. These rates may not reflect the probable higher incidence in chronically neglected cases, which reached 1.6% in the work of Adamek et al. from Czechia [18]. Surprisingly, one case of carcinoma was reported among only 18 PSD patients who presented to Banaras University Hospital in India within 15 years [17]. This would account for an outstanding rate of 5.6% for this institute. However, these results are most probably selection-biased: presumably, only a small number of “routine” PSD cases are being operated on in the said university hospital.

On the other hand, other researchers did not find any case of malignancy among large numbers of PSD patients. The classical publication of Casberg dates back to 1949, which reported 78,924 patients treated in military hospitals during World War II. Not a single case of malignant transformation was encountered in the whole group [23]. Milch et al. justified the findings by the fact that these patients were young soldiers with no neglected disease and not enough time for malignant transformation. The age factor, or to be more precise the duration of long-standing disease, plays an important role in the development of PSDCA [36]. As shown in Table 2, three other recent studies could not find malignant cases within PSD cohorts. However, the specimen size was underpowered to detect one PSD carcinoma within [14], as will be discussed below.

Low incidence or underreporting?

So, why does the incidence of this malignant disease seem low compared with malignancies that emerge from chronic inflammatory lesions? We assume that the causes are divided into two categories:

(A) True low incidence of carcinogenesis due to:

- higher rate of early treatment and cure of the disease (especially in young patients, countries with developed health care, women, and body-conscious patients), or
- absence of squamous epithelium in many specimens upon histological examination (due to not yet epithelialized fistula tracts in early disease).

(B) False low incidence due to underreporting due to:

- failure to submit the resected PSD tissue for histological examination,
- inadequate pathological examination for detection of microcarcinoma,
- use of minimally invasive approaches with no subsequent histological examination,

- the reluctance of surgeons to report the confirmed cases due to the dismal outcome,
- the disinterest of journals in accepting case reports for publications,
- publication of many articles in languages other than English, which makes them less findable,
- unavailability of some old publications in English as a full-text version, or
- publications before PubMed was established or outside of PubMed or similar libraries.

Concerning the first category, some researchers suggest that the development of carcinoma in pilonidal disease is less probable than in other inflammatory lesions. Most likely, PSD is not as longstanding and chronic and it is usually treated and cured in an early stage when the patient is still young [36]. As early as 1954, Davage showed that squamous epithelium is only found in about 50% of the resected pilonidal sinuses. In his opinion, the absence of epithelium delays carcinogenesis and cut the incidence to half [37].

On the other hand, many researchers stressed that PSD carcinoma is an underreported disease. Some resected pilonidal lesions may not be submitted for pathological examination [36], either due to the reluctance of the surgeon to let it be examined or for the sake of cutting costs, especially in developing countries where no insurance systems are available. Sometimes, the patient is deemed too young to have a PSDCA, so the pathological examination of the specimen is considered unnecessary [38]. Even when the specimen is submitted for examination, the pathologist may be reluctant to take enough sections from the apparently benign tissue, and hence fail to detect small foci of microscopic disease deep in the sinus tracts [14, 36]. As one pathologist said off record: “There is nothing less interesting than a PSD histology.”

Yüksel et al. drew attention to the increased use of minimally-invasive approaches for the treatment of pilonidal sinus, such as phenol obliteration, fibrin glue application, and video-assisted resection. In these cases, no biopsies are taken and no specimens are sent to pathology, which may regularly miss microscopic foci of malignant transformation [25].

Moreover, accidentally-discovered microscopic carcinoma will not be worth reporting, especially after a curative primary resection. The same applies to patients who do not survive the disease, as surgeons tend to publish successful cases and shelve those with bad outcomes [14, 39]. Moreover, many reputed journals, especially those listed in PubMed, no longer show interest in publishing case reports. Those who do will usually charge high publication fees that the authors are unwilling to pay for a case report, which contributes furthermore to the underreporting of cases.

Lastly, the evasion of small-of-interest case reports pushed more articles into the non-English literature, which

was the case in about a quarter of all articles. It is not surprising that many of these were ignored in previous literature reviews [14, 39]. Even some papers written in English are not to be found in the current online libraries, which was the case with six old articles that were cited by other authors but could not be found online or in a printed version.

What is the real incidence of pilonidal disease carcinoma?

Although many of the mentioned studies tried to estimate the incidence of PSD carcinoma, we question the accuracy of these estimations. Let us presume that the incidence is 0.1% or 1/1000. Based on the statistical estimations of the sample size for prevalence studies, the minimal sample size needed for achieving reasonable results with a presumed incidence of 1:1000 ± 0.25:1000 (error margin of 25%) would be at least 61,404 cases [40]. This required sample size far exceeds any sample size in the mentioned studies, with the only exception of the soldiers' report, which involved young patients who are not representative of the usual PSD population.

Taking all documented cases together and accounting for all patients reported in Table 1, we arrive at a worldwide incidence of 0.17%. The total number of patients amounts to 12,887, which is still far less than the needed minimal sample size. However, this "total" incidence of 0.17 is about 1.5-fold the classical, often "copied" rate of 0.11% of PSDCA among all PSD patients. Due to the geographical variations, racial distribution, medical care availability, and patients' compliance, variability of these rates is expected. For example, by omitting the results from the USA in Table 1, the incidence will jump to 0.2%.

As presented in the results section, we were able to detect two cases from Germany that had been left unpublished. Knowing that there were only four cases previously documented from Germany at all times, we may assume that there are at least 50% more cases than what is indeed reported. Taking this fact into account, we may raise the estimated rate further by 50%, thus yielding almost 0.3% in developing countries, if not even more, perhaps due to more unreported cases [27].

As the incidence rises with the duration of the disease, it is expected that the incidence will be lower if all patients were treated early. However, even in this case, it is unlikely that the incidence of PSDCA will fall to zero, as about 18.6% (26/140) of all carcinomas developed within 10 years of diagnosis and thus without a long duration of the disease.

Is the incidence of pilonidal sinus carcinoma rising?

Most PSDCA were diagnosed in the last 20 years. As shown in Fig. 3, the cumulative numbers run nearly parallel to those

of pilonidal disease. According to the above-made discussion and the presented literature, we estimate that the real incidence of PSD carcinoma should be at least 0.2%. One could speculate that the steep rise in the incidence of PSD should also result in a later increase in PSDCA. Nonetheless, the rise in treated cases could also reflect earlier and more comprehensive care of PSD patients, which will lead to a reduction in the PSDCA rate.

Accordingly, and in light of the current evidence, we believe that it is currently not possible to confirm whether the incidence is rising or not. However, our data show that the world has more cases of PSDCA than reported and that the incidence must be indeed higher than estimated. We hope that further large-scale studies and increased reporting will provide us with satisfying answers to this question.

Conclusion

Every pilonidal sinus contains a certain degree of inflammation and infection, and even clinically inapparent PSD is considered an ongoing active disease. Early and curative treatment of every Pilonidal sinus is always recommended. While it may take an average of 20 years for neoplastic conversion from PSD to PSDCA to occur, this may happen in some patients in a much shorter period.

Accordingly, we recommend a comprehensive pathologic examination of all resected pilonidal specimens and not only of longstanding cases, recurrent disease, or elderly population. Although PSDCA is exquisitely rare, due to the increase in the incidence of pilonidal disease, we expect to encounter more patients with malignant transformation in the future. To identify the true incidence of PSDCA, we emphasize the importance of reporting and documenting all cases.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04344-6>.

Author contribution Conceptualization: Dietrich Doll. Data collection and analysis: Dietrich Doll, Mhd Firas Safadi, Konstantinos Degiannis, and Marius Dettmer. Literature review: Mhd Firas Safadi, Marius Dettmer, and Dietrich Doll. First draft preparation: Mhd Firas Safadi. Critical review, editing of the manuscript, and reference check: Dirk Wilhelm, Matthias Berger, Konstantinos Degiannis, and Dietrich Doll. All authors contributed to the study's design and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Ethics approval This study was granted exemption from requiring ethics approval by the ethical commission of the Medical Association of Lower Saxony. The analysis done in this study did not contain any

interventions that could potentially cause harm to human participants, as it solely analyses anonymized statistical data from the literature. It neither contains nor discloses any patient-related information.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Wolff H (1900) Carcinoma auf dem Boden des Dermoids. Arch F Klin Chir Berl 62:731
- Alford JE (1944) Pilonidal cysts in army hospital. New York J Med 44:1997–2000
- Gaston EA, Wilde WL (1965) Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. DCR 8(5):343–348
- Evers T, Doll D, Matevossian E, Noe S, Neumann K, Li HL, Hüser N et al (2011) Trends in incidence and long-term recurrence rate of pilonidal sinus disease and analysis of associated influencing factors. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 49(9):799–803
- Doll D, Stauffer V, Diekmann M, Van Wyk P, Luedi MM (2020) Turkey is leading in the 21(st) century pilonidal sinus disease research. Turk J Surg 36(3):284–290. <https://doi.org/10.47717/turkjsurg.2020.4750>
- Oetzmann von Sochaczewski C, Godeke J (2021) Pilonidal sinus disease on the rise: a one-third incidence increase in inpatients in 13 years with substantial regional variation in Germany. Int J Colorectal Dis 36(10):2135–2145. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03944-4>
- Stauffer VK, Luedi MM, Kauf P, Schmid M, Diekmann M, Wiefelich K (2018) Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: a meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. Sci Rep 8(1):1–28
- Anderson AW (1847) Hair extracted from an ulcer. Boston Med Surg J 36:74
- Mayo H (1833) Observations on injuries and diseases of the rectum. Burgess & Hill, London
- Schubert H (1939) Karzinomatöse Entartung von Steissdermoiden. Zentralbl Chir 66:2098
- Doll D, Koch M, Degiannis K, Wilhelm D (2020) Pilonidal sinus carcinoma found in a pilonidal sinus – a surprise diagnosis from the pathologist. PSJ 6(1):21–25
- Dettmer M, Bonni M, Degiannis K, Maak M, Doll D, Iesalnieks I (2022) Pilonidal sinus carcinoma: dying from squamous cell carcinoma within 14 months after diagnosis. AJTES 6(1):979–981. <https://doi.org/10.32391/ajtes.v6i1.255>
- Mirceva D, Miskovski A, Boskovski L, Damevska L, Miskovska M, Dokic D, Daskalov O, Nikolova Z (1989) Malignant changes in the pilonidal sinus. Acta Chir Iugosl 2:778–779
- Doll D, Dettmer M, Jongen J (2021) Re: Pilonidal sinus: is histological examination necessary? - pilonidal sinus carcinoma is largely underreported and underpublished. ANZ J Surg 91(5):1040–1041. <https://doi.org/10.1111/ans.16623>
- Mukhadze GI (1975) Ozlokachestvlenie kist kreststsovo-kopchikovoï oblasti. Khirurgiia 2:140–141
- Pilipshen SJ, Gray G, Goldsmith E, Dineen P (1981) Carcinoma arising in pilonidal sinuses. Ann Surg 193(4):506–512
- Gupta S, Kumar A, Khanna AK, Khanna S (1981) Pilonidal sinus epidermoid carcinoma: a clinicopathologic study and a collective review. Curr Surg 38(6):374–381
- Adamek J, Antos F, Zeman V (1990) Spino-cellular carcinoma as a rare complication in pilonidal cyst. Rozhl Chir 69(3):139–143
- Abboud B, Ingea H (1999) Recurrent squamous-cell carcinoma arising in sacrococcygeal pilonidal sinus tract: report of a case and review of the literature. DCR 42(4):525–528
- Velitchklov N, Vezdarova M, Losanoff J, Kjossev K, Katrov E (2001) A fatal case of carcinoma arising from a pilonidal sinus tract. Ulster Med J 70(1):61–63
- Alecha Gil J, Echenique-Elizondo M, Amondarain JA, Gorriaz Arias G (2006) Epidermoid carcinoma arising in a pilonidal sinus. Cir Esp 80(1):53–56. [https://doi.org/10.1016/s0009-739x\(06\)70922-8](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(06)70922-8)
- Alarcon-Del Agua I, Bernardos-Garcia C, Bustos-Jimenez M, Serrano-Borrero I, Casado-Maestre MD, Docobo-Durantez F (2011) Malignant degeneration in pilonidal disease. Cir Cir 79(4):346–350
- Casberg MA (1949) Infected pilonidal cysts and sinuses. Bull US Army Med Dep 9(6):493–496
- Boulanger G, Abet E, Brau-Weber AG, Leclair F, Denimal F, Jean MH, de Kerviler B, Comy M (2018) Is histological analysis of pilonidal sinus useful? Retrospective analysis of 731 resections. J Visc Surg 155(3):191–194. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2017.10.013>
- Yüksel ME, Ordu M (2020) Pilonidal disease specimens of 905 patients revealed no malignancy, however we still insist on histopathological examination. Ann Med Res 27:810. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2019.11.707>
- Otutaha B, Park B, Xia W, Hill AG (2021) Pilonidal sinus: is histological examination necessary? ANZ J Surg 91(7–8):1413–1416. <https://doi.org/10.1111/ans.16446>
- Safadi MF, Ghareb K, Daher A, Dettmer M, Shamma H, Doll D (2022) Eight patients with pilonidal carcinoma in one decade - is the incidence rising? Cureus 14(7):e27054. <https://doi.org/10.7759/cureus.27054>
- Chijiwa T, Suganuma T, Takigawa T, Edogawa S, Inoue K, Yanagida S, Hatada J (2006) Pilonidal sinus in Japan maritime self-defense force at Yokosuka. Mil Med 171(7):650–652
- Ishida H (1973) Five cases of pilonidal sinus. J Clin Surg 28(11):1597–1599
- Luedi MM, Schober P, Stauffer VK, Diekmann M, Doll D (2020) Global gender differences in pilonidal sinus disease: a random-effects meta-analysis. World J Surg 44(11):3702–3709. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05702-z>
- Doll D, Orlik A, Maier K, Kauf P, Schmid M, Diekmann M, Vogt AP (2019) Impact of geography and surgical approach on recurrence in global pilonidal sinus disease. Sci Rep 9(1):1–24
- Dettmer M, Schumacher F, Matevossian E, Wilhelm D, Luedi MM, Doll D (2021) Gender differences in axial hair strength may explain gender related incidence variation in Pilonidal Sinus patients. PSJ 7(1):11–20
- Luedi MM, Schober P, Stauffer VK, Diekmann M, Andereggen L, Doll D (2021) Gender-specific prevalence of pilonidal sinus disease over time: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg 91(7–8):1582–1587. <https://doi.org/10.1111/ans.16990>
- Galdas PM, Cheater F, Marshall P (2005) Men and health help-seeking behaviour: literature review. J Adv Nurs 49(6):616–623. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2004.03331.x>
- McAnally AK, Dockerty MB (1949) Carcinoma developing in chronic draining cutaneous sinuses and fistulas. Surg Gynecol Obstet 88(1):87–96

36. Milch E, Berman L, McGregor JK (1963) Carcinoma complicating a pilonidal sinus. *DCR* 6(3):225–231
37. Davage ON (1954) The origin of sacrococcygeal pilonidal sinuses: based on an analysis of four hundred sixty-three cases. *Am J Pathol* 30(6):1191–1205
38. Dettmer M, Jongen J, Doll D (2021) Re: pilonidal sinus: is histological examination necessary? - the age of patients with pilonidal carcinoma is overestimated. *ANZ J Surg* 91(5):1041–1042. <https://doi.org/10.1111/ans.16629>
39. Almeida-Gonçalves JC, Ribeiro De Carvalho F (2010) Cryosurgery of advanced squamous-cell carcinoma arising in a sacrococcygeal pilonidal sinus report of a case and review of the literature. *Skin Cancer* 25(3):97–107
40. Hajian-Tilaki K (2011) Sample size estimation in epidemiologic studies. *Caspian J Intern Med* 2(4):289–298

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

8.8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Dietrich Doll für die unendliche Unterstützung, Betreuung und Begleitung bei dieser Arbeit sowie bei den spannenden Publikationen, die wir zusammen veröffentlichen konnten. Außerdem möchte ich das Vechtaer Institut für Forschungsförderung (VIFF e.V.) und Frau Katharina Maier für die sehr freundliche Gastfreundschaft während meines Präsenz im Institut danken. Ich bedanke mich auch sehr bei meinem chirurgischen Lehrer und Chefarzt, Herrn Dr. med. Matthias Berger, der mir die Promotionsarbeit ermöglichte und mich auf dem schwierigen Weg stets unterstützte. Letztendlich möchte ich den Forschern danken, die die interessanten medizinischen Fälle über mehrere Jahrhunderte bearbeiteten und publizierten. Ohne ihre Mühe und Engagement wäre die Entwicklung der Medizin bis hin zum heutigen Niveau nicht möglich.

8.9 Erklärung selbständige Anfertigung

Hiermit erkläre ich, Mhd Firas Safadi, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich diese Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Ort, Datum

Unterschrift

8.10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.