

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Risikofaktoren
für die Erkrankung und Bildung von Rezidiven
bei Patienten mit malignen Lidtumoren:
Eine retrospektive Analyse**

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

Vorgelegt von

Lucas Emil Bilal Pfeffer
aus Münster

Mainz 2026

Nachnutzung: Urheberrechtsschutz (in C-1.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. med. habil. Heike Elflein

2. Gutachter: PD Dr. med. Dr. med. dent. habil. Julia Heider

Tag der Promotion: 25.05.2026

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis.....	i
II	Abbildungsverzeichnis.....	ii
III	Tabellenverzeichnis.....	iv
1	Einleitung.....	1
2	Anatomie des Augenlids	1
3	Hintergrund: Im Lidbereich vorkommende Malignitäten	2
3.1	Nicht-melanotischer Hautkrebs	2
3.1.1	Basalzellkarzinom	3
3.1.2	Plattenepithelkarzinom/Spinozelluläres Karzinom	6
3.1.3	Merkelzellkarzinom	10
3.1.4	Talgdrüsenkarzinom.....	14
3.1.5	Lymphom	17
3.2	Malignes Melanom	21
4	Material und Methoden	25
4.1	Methodik der Datenerhebung und Sicherung der Datenqualität	25
4.2	Statistische Auswertung	26
4.3	Datenschutz	28
5	Ergebnisse	29
5.1	Univariable Statistik.....	29
5.1.1	Das Patientenkollektiv	29
5.1.2	Diagnose.....	31
5.1.3	Lokalisation	32
5.1.4	Tumorgröße	33
5.1.5	TNM – Klassifikation.....	34
5.1.6	Anzahl Nachresektionen	36
5.1.7	Rezidive	37
5.2	Bivariate Analysen	38
5.2.1	Diagnose.....	38
5.2.2	Rezidive	47
5.3	Multivariate Analyse der Rezidivrate	51
5.3.1	Die multivariate logistische Regression	51

5.3.2	Verwendete Prädiktoren und Bedingungen	52
5.3.3	Auswertung des Modells	52
6	Diskussion	55
6.1	Auffälligkeiten der Häufigkeitsverteilungen der Krankheitsbilder und mögliche Zusammenhänge zum Geschlecht	55
6.1.1	Überrepräsentation von Basalzellkarzinomen in der vorliegenden Population	55
6.1.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede der Häufigkeitsverteilungen der Diagnosen im Lidbereich	57
6.1.3	Überrepräsentation des weiblichen Geschlechts	58
6.1.4	Zusammenführung der Befunde	59
6.1.5	Mögliche Ursachen der erhöhten Rate an Basalzellkarzinomen bei Frauen	59
6.2	Tumorlokalisation	61
6.3	Tumorgröße und TNM – Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnose	62
6.4	Zusammenfassung und Vergleich der Lokalisation, Tumorgröße, TNM – Klassifikation und Rezidivrate der verschiedenen Diagnosen im Lidbereich untereinander und mit der Literatur	63
6.4.1	Basalzellkarzinom	63
6.4.2	Plattenepithelkarzinom	63
6.4.3	Talgdrüsenkarzinom	64
6.4.4	Malignes Melanom	65
6.5	Logistisches Regressionsmodell zur Rezidivrate	66
6.5.1	Anzahl an Nachresektionen als Prädiktor einer erhöhten Rezidivrate	66
6.5.2	Talgdrüsenkarzinom als Prädiktor einer erhöhten Rezidivrate	67
6.5.3	Lidwinkel als Prädiktor einer erhöhten Rezidivrate	67
7	Zusammenfassung	68
8	Methodische Einschränkungen und Ausblick	69
9	Literaturverzeichnis	70
10	Anhang	78
11	Danksagungen	84
12	Lebenslauf	85

I Abkürzungsverzeichnis

BCC	Basalzellkarzinom
PEK	Plattenepithelkarzinom
TK	Talgdrüsenkarzinom
MM	Malignes Melanom
MK	Merkelzellkarzinom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
HDI	Highest Density Interval

II Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 - Histogramm und Boxplot der Altersverteilung inklusive statistischer Kenngrößen</i>	29
<i>Abbildung 2 - Tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten des Geschlechts</i>	30
<i>Abbildung 3 - Histogramm und Swarmplot der Altersverteilung nach Geschlecht.</i>	30
<i>Abbildung 4 - Tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Malignitäten sowie statistischer Kenngrößen.</i>	31
<i>Abbildung 5 - Tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen sowie statistischer Kenngrößen.</i>	32
<i>Abbildung 6 - Histogramm u. Boxplot der Tumorgroße inklusive statistischer Kenngrößen</i>	33
<i>Abbildung 7 - Tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der T-Stadien sowie statistischer Kenngrößen.</i>	34
<i>Abbildung 8 - Tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der T-Stadien sowie statistischer Kenngrößen.</i>	35
<i>Abbildung 9 - Tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Anzahl an Nachresektionen sowie Auflistung statistischer Kenngrößen</i>	36
<i>Abbildung 10 - Gestapeltes Balkendiagramm der Diagnosehäufigkeiten kategorisiert nach Geschlecht</i>	39
<i>Abbildung 11 - Nachher-Verteilungen der unterschiedlichen Verteilungen der Diagnosetypen nach Geschlecht</i>	40
<i>Abbildung 12 - Boxenplot der Tumorgroße nach Diagnose</i>	41
<i>Abbildung 13 - Relative Häufigkeiten der Stagings in Abhängigkeit der Diagnose</i>	43
<i>Abbildung 14 - Relative Häufigkeiten der T- Stadien in Abhängigkeit der Diagnose</i>	44
<i>Abbildung 15 - Relative Häufigkeiten der Nachresektionen in Abhängigkeit der Diagnose.</i>	45
<i>Abbildung 16 - Relative Häufigkeiten der Lokalisationen in Abhängigkeit der Diagnose</i>	46

<i>Abbildung 17 - Rezidivrate in Abhängigkeit der Diagnose</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 18 - Rezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl an Nachresektionen</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 19 - Balkendiagramm der Odds Ratios der logistischen Regression je nach Merkmal inklusive p - Wert</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 20 - Relative Häufigkeiten der Diagnosen dieser Studie im Vergleich zu den Daten aus Krebs in Deutschland (Ronckers, et al., 2023) und Leiter et al. (2017)</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 21 - Geschlechterverteilung dieser Studie im Vergleich zu den Daten aus Krebs in Deutschland (Ronckers, et al., 2023)</i>	<i>59</i>

III Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 - Funktion und Version der verwendeten Python Bibliotheken</i>	26
<i>Tabelle 2 - Statistische Testverfahren und ihre Anwendung in dieser Arbeit</i>	27
<i>Tabelle 3 - In dieser Arbeit verwendete statistische Effektgrößen</i>	28
<i>Tabelle 4 - Übersicht über die Patientenfälle mit N1/N2</i>	35
<i>Tabelle 5 - Übersicht über die Patientenfälle mit M1</i>	35
<i>Tabelle 6 - Kreuztabelle der Merkmale Diagnose und Geschlecht</i>	38
<i>Tabelle 7 - Ergebnisse der logistischen Regression bezüglich der untersuchten Einflussfaktoren</i>	52
<i>Tabelle 8 - Relative Häufigkeitsverteilung der Hautkrebsdiagnosen unterschiedlicher Populationen</i>	55
<i>Tabelle 9 - Vergleich der relativen Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen unterschiedlicher Populationen</i>	61

1 Einleitung

Die Inzidenz für maligne Hauttumoren steigt weltweit an, so auch im Lidbereich. Die anatomische Lage des Augenlids bedingt eine erhöhte Strahlenexposition, wodurch Malignitäten der Haut vergleichsweise häufig auftreten. Eine In-sano-Exzision ist in diesem Bereich jedoch aufgrund der Vielzahl an funktionstragenden Strukturen in der direkten Umgebung, der zahlreichen Funktionen des Augenlids selbst sowie des erheblichen Einflusses auf die Ästhetik mit besonderen Herausforderungen verbunden.

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit erfolgt eine retrospektive Auswertung der Patientendaten der Augen- und Poliklinik Mainz bezüglich maligner Tumoren im Lidbereich für den Zeitraum vom 15.08.2013 bis zum 26.06.2023. Dazu werden neben deskriptiver und bivariater Methodik auch statistische Modelle verwendet, um komplexe Zusammenhänge genauer zu untersuchen. Die Ergebnisse werden umfassend visualisiert und mittels induktiver statistischer Verfahren auf ihre Signifikanz geprüft. In der Folge werden diese mit der Literatur verglichen, wobei mögliche Erklärungsansätze für die festgestellten Auffälligkeiten erörtert werden.

Im Rahmen der Auswertung werden die verschiedenen Krankheitsbilder im Lidbereich dargestellt und miteinander verglichen. Des Weiteren wird untersucht, inwiefern sich die an dermalen Malignitäten am Augenlid erkrankte Population von der allgemein an Hautkrebs erkrankten Population unterscheidet. Dabei wird ein besonderer Fokus auf die Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten der Erkrankungen und die Bildung von Rezidiven gelegt. Dadurch sollen patientenindividuelle Entscheidungen bezüglich Therapie und Nachsorge ermöglicht werden, um das Auftreten von Rezidiven zu verhindern oder diese frühzeitig zu erkennen.

2 Anatomie des Augenlids

Die Augenlider sind paarige, bewegliche Hautfalten, die den Bulbus oculi bedecken. Sie dienen der Regulierung des Lichteinfalls und dem Schutz des Augapfels, insbesondere auch durch die Bildung und Aufrechterhaltung des Tränenfilms. Ventral findet sich mehrschichtig verhorntes Plattenepithel. Aus diesem entspringen anterior die Zilien: zwei bis vier Reihen von Haarfollikeln mit den dazugehörigen holokrinen Talgdrüsen, die im Auge auch als Zeis'sche Drüsen bezeichnet werden. An der Mündung der Haarfollikel bzw. am Lidrand enden des Weiteren die Ausführungsgänge der Moll-Drüsen. Sie liegen zwischen den Fasern des Musculus orbicularis oculi im Bindegewebe und werden vegetativ vom Ganglion ciliare innerviert, wobei sie funktionell wahrscheinlich zur angeborenen Immunabwehr gehören. (Stoeckelhuber, et al., 2008)

Der Musculus orbicularis oculi ist Teil der mimischen Muskulatur und strahlt zusammen mit glatter Muskulatur (Musculus tarsalis superior und inferior) in den Tarsus ein. Dieser beinhaltet des Weiteren straffes kollagenes Bindegewebe und etwa 30 holokrine Talgdrüsen, die Glandulae tarsales. Diese sind auch unter dem Namen Meibom-Drüsen bekannt. Sie verhindern durch die Bildung einer feinen Lipidschicht die Verdunstung des Tränenfilms und erleichtern gleichzeitig einen festen, dichten Lidschluss auch in den Lidwinkeln.

An der Innenseite des Augenlides befindet sich die Bindehaut (Conjunctiva palpebrae). Sie besteht aus lockerem Bindegewebe, der Lamina propria, sowie mehrschichtig unverhorntem platten- oder isoprismatischem Epithel. Letzteres enthält Becherzellen, die durch die Produktion einer Muzinschicht zur Stabilisierung des Tränenfilms beitragen. Die Conjunctiva wird eingeteilt in Conjunctiva bulbi und Conjunctiva tarsi oder palpebrae. Erstere bedeckt den Bulbus oculi, letztere die Hinterseite der Augenlider. Der Übergang zwischen diesen beiden Anteilen wird als Fornix Conjunctivae inferioris oder auch Fornix Conjunctivae superioris, bezeichnet. (Lüllmann-Rauch, 2019) (Rehfeld, et al., 2017)

3 Hintergrund: Im Lidbereich vorkommende Malignitäten

3.1 Nicht-melanotischer Hautkrebs

Die Inzidenz für nicht-melanotischen Hautkrebs lag in Deutschland in den Jahren 2017 und 2018 bei etwa 20:100.000. Bis zum Alter von 60 Jahren erkrankten Frauen häufiger an hellem Hautkrebs als Männer, in späteren Lebensabschnitten kehrt sich dies um. Da die Inzidenz jedoch mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt, erkrankten insgesamt mehr Männer als Frauen an nicht-melanotischem Hautkrebs. Dabei handelt es sich zu drei Vierteln um Basalzellkarzinome, der Rest sind überwiegend Plattenepithelkarzinome. (Erdmann et al., 2021)

Die Inzidenz von nicht-melanotischem Hautkrebs nimmt weltweit zu. (Lomas, et al., 2012) Auch in Deutschland sind die Inzidenzen zum Teil stark angestiegen. Dies dürfte jedoch in engem Zusammenhang mit der verbesserten Hautkrebsvorsorge stehen. Auch andere Faktoren wie die vermehrte Nutzung von Sonnenstudios werden als mögliche Erklärung diskutiert (Rudolph, et al., 2015).

3.1.1 Basalzellkarzinom

3.1.1.1 Epidemiologie im Lidbereich

Das Basalzellkarzinom stellt in Deutschland mit knapp 90 % den mit Abstand häufigsten bösartigen Tumor des Auges dar, wobei die krankheitsspezifische Überlebensrate mit ca. 99,9 % im Vergleich zu anderen Malignitäten die Höchste ist (Alfaar, et al., 2022). In Mitteleuropa ist die Erkrankung mit ca. 80 % aller Hauttumoren weit verbreitet und damit auch in dieser Region insgesamt der häufigste bösartige Tumor. (Leiter, et al., 2017 Sep).

3.1.1.2 Pathogenese

Die Pathogenese des Basalzellkarzinoms ist Gegenstand aktueller und intensiver Forschung. Der Tumor entsteht durch Mutationen im Erbgut der basalen Keratinozyten der Haarfollikel oder der interfollikulären Epidermis (Marzuka & Book, 2015). Es gilt als erwiesen, dass der Sonic-Hedgehog-Signalweg eine wesentliche Rolle bei der Entartung der Zellen spielt. Der Hedgehog-Ligand bindet und inhibiert den Rezeptor Patched (PTCH). Dadurch wird die Inhibition von Smoothened (SMO) durch Patched aufgehoben, was die Aktivierung des Signalwegs ermöglicht. (Bhateja, et al., 2019). Kommt es durch Mutationen im PTCH1 oder im SMO-Gen zu einer pathologischen Aktivierung des SHH-Signalwegs, führt dies zu einer Hochregulation des Zellzyklus. Beispielsweise liegt bei Patienten¹ mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom eine Mutation im oben genannten PTCH1-Gen (9q22.3) für den Patched-Rezeptor vor. Dadurch wird SMO nicht mehr blockiert und es kommt zu einer Überaktivierung des SHH-Signalweges. Bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom treten neben vielen anderen Symptomen im Laufe des Lebens deutlich häufiger Basalzellkarzinome auf, weshalb es auch als Basalzellnävussyndrom bezeichnet wird (Marzuka & Book, 2015). Auch der große Erfolg von Hedgehog-Inhibitoren (Tang JY et al., 2016) in der Therapie von Basalzellkarzinomen spricht für die zentrale Rolle des Signalwegs. Eine Vielzahl von Arbeiten weist in jüngster Zeit darauf hin, dass den Stammzellen in der „bulge-region“ des Haarfollikels bzw. den interfollikulären epidermalen Stammzellen für die Entwicklung nicht-melanozytärer Hautkrebsarten große Bedeutung zukommt. Da Stammzellen und ihre Differenzierung bzw. neoplastische Transformation in essenzieller Weise von der Regulation durch ihre Mikro-Umgebung abhängen, kommt interzellulärer Kommunikation und deren Signal-vermittelnden

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der Lesbarkeit überwiegend die männliche Form verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten selbstverständlich gleichermaßen für alle Geschlechter.

Reaktionswegen eine große Bedeutung zu (Bauer, et al., 2021). Aber auch Mutationen in anderen Protoonkogenen oder Tumorsuppressorgenen wie dem p53-Gen können in den meisten Basalzellkarzinomen nachgewiesen werden (Bonilla et al., 2016)

3.1.1.3 Risikofaktoren

Wie oben beschrieben, beruht die Ätiologie des Basalzellkarzinoms (und der Neoplasien im Allgemeinen) auf genetischen und epigenetischen Veränderungen. Diese können sowohl phänotypisch prädisponiert als auch durch externe Faktoren verursacht sein. UV-Strahlung als Mutagen scheint ein zentraler Faktor für das Risiko einer Neoplasie der basalen Keratinozyten zu sein. Daraus ergeben sich Risikofaktoren wie intensive Sonnenexposition in Freizeit und Beruf, Äquatornähe und intensive Nutzung von Sonnenstudios. Auch der Hauttyp scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Hellere Hauttypen neigen eher zu Sonnenbrand und damit zu UV-induzierten genetischen Schäden. Insbesondere das Auftreten von Sonnenbränden in der Kindheit kann mit einer erhöhten Inzidenz von Basalzellkarzinomen in Verbindung gebracht werden. (Marzuka & Book, 2015) (Hoban, et al., 2002) Auch eine vorangegangene Radiotherapie scheint das Risiko für ein Basalzellkarzinom zu erhöhen (Swerdlow et al., 1997).

3.1.1.4 Histologie

Das Basalzellkarzinom ist ein solider Tumor, der histologisch durch Nester und Stränge basophiler Tumorzellen mit palisadenförmiger Randstellung der Kerne charakterisiert wird. Das Tumorparenchym wird von einem gerichteten Stroma umgeben. Zwischen Tumorparenchym und Stroma sind häufig charakteristische Spaltbildungen zu erkennen. Es können multiple histologische Wachstumsmuster unterschieden werden. Das noduläre Wachstumsmuster fällt durch solitäre oder multiple Tumorknoten auf. Werden die Tumorknoten von pseudozystischen Hohlräumen durchsetzt, spricht man auch vom nodulär-zystischen Basalzellkarzinom. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom fällt durch schmale Tumorzellstränge in einem ausgeprägten Tumorstroma auf. Die Abgrenzung zum umliegenden gesunden Gewebe kann bei diesem Typ schwerfallen. Das superfizielle Basalzellkarzinom wird durch kleine Tumornester in der oberen Dermis charakterisiert, die direkt mit der Epidermis kommunizieren. Immunhistochemisch imponiert das Basalzellkarzinom, in Abgrenzung zum spinözellulären Karzinom BerEp4-positiv (Sunjaya, et al., 2017). (Claus, et al., 2021) (Cameron, 2021)

3.1.1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild von Basalzellkarzinomen ist sehr vielfältig und daher für die Diagnosestellung nicht ausreichend. Besonders die ulzero-nodulären Formen können jedoch typische Merkmale aufweisen. Dazu zählen eine zentrale Ulzeration bei erhabenem Randwall sowie Teleangiektasien und Perlmutterglanz. Superfizielle Basalzellkarzinome zeigen sich eher als flache, erythematöse, oft multiple Plaques oder Maculae mit zentralen Erosionen (Lang, et al., 2024). Auch dieser Subtyp kann eine perlschnurartige Begrenzung aufweisen, die jedoch häufig etwas unschärfer ist (Tanese, 2019). Die Läsionen sind meist hautfarben bis pink (Crowson, 2006), können aber auch verschiedene Mengen an Melanin aufweisen (Marzuka & Book, 2015). So stellt sich das sklerodermiforme Basalzellkarzinom oft weißlich-atroph dar. Weitere Subtypen nach Vorgabe der WHO umfassen den infiltrativen, mikronodulären, fibroepithelialen, adnexal differenzierten, basosquamösen, keratotischen, zystisch/infundibulozystischen, adenoiden sowie pigmentierten Subtyp. (Lang, et al., 2024)

3.1.1.6 Therapie

Die Therapieform erster Wahl beim Basalzellkarzinom stellt die Exzision im Gesunden mit post- oder perioperativer histologischer Schnitttrandkontrolle dar. Insbesondere am Augenlid ist bei der Exzision besonders auf den Funktionserhalt der Tränendrüse, des Augenlides und des Auges selbst zu achten. Aufgrund der zentralen Rolle des Augenlides für die Ästhetik sollte auch diese bei der Exzision berücksichtigt werden. Ist eine In-sano Resektion aufgrund der Ausdehnung, des Alters oder der Komorbiditäten des Patienten nicht möglich, kann eine konventionelle bis moderat hypofraktionierte Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Sie stellt eine wirksame Alternative mit guten ästhetischen Ergebnissen und moderaten Nebenwirkungen dar, sollte aber nicht bei erhöhtem Risiko für die Induktion von Zweittumoren eingesetzt werden. Bei kleinen, lidfernen, oberflächlichen Läsionen kommen auch die photodynamische Therapie, die Kryochirurgie sowie lokal topische Therapieformen (Imiquimod, Fluorouracil) in Frage, wegen der höheren Rezidivraten jedoch vor allem dann, wenn eine Operation kontraindiziert ist. Auch die Lokalisation in einer Zone mit hohem Rezidivrisiko, worunter auch der Lidbereich zählt, spricht gegen eine Anwendung von Externa.

Eine neue Therapieform ist die systemische Immuntherapie mit Hedgehog-Inhibitoren. Diese wirken durch Hemmung des Smoothed-Moleküls im oben beschriebenen Hedgehog-Pathway. Diese Therapieform sollte jedoch vor allem bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder bereits metastasierten Basalzellkarzinomen oder bei Vorliegen des oben beschriebenen Basalzellkarzinom-Syndroms in Erwägung gezogen werden, da Hedgehog-Inhibitoren starke Nebenwirkungen hervorrufen (Fatigue, Muskelspasmen, Haarausfall). Diese führen nicht selten zum Therapieabbruch. In solchen Fällen oder wenn eine Krankheitsprogression unter

einem Hedgehog-Inhibitor aufgetreten ist, sollte eine Therapie mit anti-PD-1-Antikörpern (z.B. Cemiplimab) diskutiert werden. (Lang, et al., 2024)

3.1.1.7 Prognose

Das Basalzellkarzinom ist zwar aufgrund seines invasiven und lokal destruierenden Wachstums ein bösartiger Tumor, hat aber aufgrund seiner geringen Rezidiv- und Metastasierungsneigung eine vergleichsweise günstige Prognose. So berichten Leiter et al. (2017) von einer rohen Mortalitätsrate in Schleswig-Holstein zwischen 1999 und 2012 von ca. 0,5/100000.

3.1.2 Plattenepithelkarzinom/Spinozelluläres Karzinom

3.1.2.1 Epidemiologie im Augenlid

Plattenepithelkarzinome machen in Deutschland 10,1 % der bösartigen Lidtumoren aus. Die Erkrankung kommt somit deutlich seltener als das Basalzellkarzinom vor, ist aber dennoch deutlich häufiger als die im Anschluss an das Plattenepithelkarzinom besprochenen Tumoren. Die erkrankungsspezifische Überlebensrate liegt in Deutschland bei 99,5 % (Alfaar, et al., 2022)

3.1.2.2 Pathogenese

Das Plattenepithelkarzinom geht von Keratinozyten aus und kann sich sowohl aus bereits vorliegenden Präkanzerosen wie beispielsweise aktinischer Keratose oder Leukoplakie, als auch auf gesunder Haut bilden. Die Erkrankung gehört zu den Malignitäten mit der höchsten Tumormutationslast. P-53-Mutationen sind auch bei diesem Tumor häufig zu finden (54 % - 95 %). Ein weiterer häufig betroffener Tumorsuppressor ist NOTCH. Eine Mutation in diesem Gen kann bei über 75 Prozent der spinozellulären Karzinome nachgewiesen werden und tritt wie die p-53-Mutationen, meist sehr früh im Krankheitsverlauf auf. Ein weiterer wichtiger Faktor ist das CDKN2A-Gen, welches je nach Spleißvorgang, für das Protein

p16INK4a oder p14ARF kodiert. Beide begrenzen bei physiologischer Funktionsweise den Zellzyklus. Die Veränderungen im Genom lösen über verschiedene Signalwege eine Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors aus. Ein Onkogen, das ebenfalls häufig als möglicher Faktor in Betracht gezogen wird, ist das RAS-Onkogen.

Wie so oft können die Ursachen für genetische Anomalien vielfältig sein. Neben genetischen und immunologischen Prädispositionen spielen vor allem exogene Faktoren eine wichtige Rolle. Zu diesen gehört auch hier die UV-Strahlung, die in der Pathogenese der PEK die zentrale Rolle spielt. Dies zeigt sich daran, dass Plattenepithelkarzinome eine erhöhte Anzahl von C > T Punktmutationen aufweisen, was dem zu erwartenden Mutationsmuster nach UV-Strahlenbelastung entspricht. Chemische Karzinogene stellen einen weiteren exogenen Faktor dar, beispielhaft sei hier für Plattenepithelkarzinome Arsen genannt. (Corchado-Cobos et al, 2020) (Leiter et al., 2020) (Martinocorena et al., 2015)

3.1.2.3 Risikofaktoren

Da UV-Strahlung, wie oben dargestellt, der wichtigste exogene Faktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen ist, ergeben sich als zentrale Risikofaktoren für die Pathogenese die chronische, kumulative UV-Exposition und die Melanindichte der Haut. Präkanzerosen, chronisch entzündliche Hautveränderungen sowie vorangegangene Strahlentherapien erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Auch HPV-Viren werden in diesem Zusammenhang als Risikofaktor diskutiert. (Kreuzer & Beyer, 2016)

Als weiterer entscheidender Risikofaktor ist die Immunsuppression nach Organtransplantation gut untersucht. So stellen Plattenepithelkarzinome mit einer um das 65-fache gesteigerten Inzidenz die häufigste Tumorerkrankung bei diesem Patientenkollektiv dar. (Leiter et al., 2020) Daher ist davon auszugehen, dass die immunologische Kontrolle für die Prävention von Plattenepithelkarzinomen von entscheidender Bedeutung ist.

3.1.2.4 Histologie

Das spinözelluläre Karzinom ist ein Plattenepithelkarzinom der Haut und ein solider Tumor. Er wird durch große epitheloide Zellen mit pleomorphen Kernen charakterisiert. Die Tumorzellen können Verhornungsinselformen ausbilden und zeigen immer wieder Mitosen. In seinen Randbereichen kommuniziert der Tumor mit der Epidermis. Oft ist das spinözelluläre Karzinom in seinem Zentrum kraterförmig eingesunken und wird dort von einem Hornpfropf bedeckt. Es

kann de novo entstehen oder aber aus Präkanzerosen hervorgehen. Die häufigste Präkanzerose ist die aktinische Keratose, die nach Olsen in die Grade I–III eingestuft werden kann: Grad I zeigt atypische Zellen im unteren Drittel der Epidermis, Grad II betrifft auch das mittlere Drittel, und Grad III beinhaltet atypische Zellen in der gesamten Epidermis. Dabei handelt es sich jedoch nicht um ein Kontinuum: Auch erstgradige aktinische Keratosen können direkt in ein Plattenepithelkarzinom übergehen. Der Morbus Bowen stellt ein Carcinoma in situ dar, bei dem die Schichtung der Epidermis aufgehoben ist und die Epidermis vollständig von atypischen Zellen und Mitosefiguren durchsetzt wird. Die Basalmembran kann hier jedoch noch nachvollzogen werden. Wird die Basalmembran durchbrochen, spricht man von einem Bowen-Karzinom. Dabei handelt es sich um eine Variante des Plattenepithelkarzinoms der Haut. Sie unterscheidet sich histologisch und prognostisch vom spinözellulären Karzinom. (Claus, et al., 2021) (Leiter et al., 2020)

3.1.2.5 *Klinisches Erscheinungsbild*

Das klinische Erscheinungsbild steht in direktem Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Läsion. Aktinische Keratosen lassen sich aufgrund ihrer rauen, sandpapierartigen Oberfläche klinisch gut ertasten und diagnostizieren. (Kreuzer & Beyer, 2016) Handelt es sich bei der Läsion schon um einen Morbus Bowen (Ca. in situ) fällt diese auch optisch durch ihr schuppegeflechtartiges, psoriasiformes Erscheinungsbild sowie eine bräunliche bis erythematöse Farbgebung mit scharfer Begrenzung auf. Im Übergang zum invasiven Plattenepithelkarzinom wird das Erscheinungsbild zunehmend ekzematös und palpatorisch härter. Später bilden sich knotige Herde und Ulzerationen, die Läsion ist nun oft unscharf begrenzt und beginnt zu schuppen. Häufig finden sich präinvasive Stadien in der Nachbarschaft oder an anderen lichtexponierten Hautarealen. (Dirschka, et al., 2021)

3.1.2.6 *Therapie*

Je nach Fortschreiten der Läsion stehen verschiedene Therapieformen zur Verfügung. Bei einer aktinischen Keratose sollte zu topischen Arzneimittel wie „Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel“, „5-Fluorouracil 5 %“, „Imiquimod 5 oder 3,75 %“, und „5-Fluorouracil 0,5 % mit Salicylsäure 10 %“ sowie ablativ Verfahren wie Kryochirurgie, Kúrretage, und Lasertherapieangeboten gegriffen werden. Bei einer aktinischen Keratose des Grades I-II sollte auch eine photodynamische Therapie angeboten werden.

Dabei ist zu berücksichtigen, ob es sich um eine einzelne Läsion oder um mehrere Läsionen in einem Areal handelt, wobei feld- und läsionsgerichtete Therapieformen auch in Kombination

angeboten werden können. Auch das Nebenwirkungsprofil, die Therapiedauer und die Therapiekosten müssen in die Entscheidungsfindung einbezogen und mit dem Patienten besprochen werden. Weiterhin muss auch das Vorliegen einer Immunsuppression berücksichtigt werden. Diesem Patientenkollektiv, das wie oben beschrieben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms aufweist, sollte primär die chirurgische Entfernung, die photodynamische Therapie sowie die topische Therapie mit „Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel“ angeboten werden.

Liegt bereits ein infiltratives Wachstum und damit ein Plattenepithelkarzinom vor, ist die Therapieform der Wahl immer die Exzision mit histologischer Kontrolle. Ein Wundverschluss sollte erst nach histologischer Sicherung einer R0-Resektion erfolgen, es sei denn, die Resektionsränder sind trotz Wundverschluss postoperativ eindeutig zuzuordnen. Bei R1- oder R2-Resektion ohne Möglichkeit einer Nachresektion sollte eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt werden. Dies gilt auch bei ausgedehntem oder intraparotidealem Lymphknotenbefall sowie bei Vorliegen einer ausgedehnten perineuralen Infiltration.

Wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation nicht zulässt oder eine In-sano Resektion nicht möglich ist, sollte eine Strahlentherapie durchgeführt werden.

Im fernmetastasierten Stadium sollten die Indikationsstellung und Festlegung einer systemischen Therapie interdisziplinär in einem Tumorboard erfolgen. (Leiter et al., 2020)

3.1.2.7 Prognose

Auch das Plattenepithelkarzinom zeigt nur eine geringe Metastasierungstendenz. So treten Lymphknotenmetastasen nur in ca. 4 % der Fälle auf, was sich sehr positiv auf die Prognose auswirkt. Die krankheitsbedingte Sterblichkeit liegt bei etwa 2,1 %, die Prognose verschlechtert sich jedoch bei Vorliegen von Metastasen deutlich. Risikofaktoren für eine Metastasierung sind vor allem eine hohe Infiltrationstiefe, ein niedriger Differenzierungsgrad, das Vorliegen eines perineuralen Wachstums, ein großer horizontaler Tumordurchmesser sowie eine Immunsuppression. (Leiter et al., 2020) (Wehner & al., 2017)

Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome unterliegen also ähnlichen Risikofaktoren und haben beide eine sehr geringe Metastasierungsrate und damit eine gute Prognose im Vergleich zu anderen malignen Tumoren. Insgesamt scheint jedoch die Mortalität bei Plattenepithelkarzinomen höher zu sein. (Wehner & al., 2017)

3.1.3 Merkelzellkarzinom

3.1.3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms liegt weltweit je nach Region zwischen 0,1 und 1,6 Fällen pro 100.000 Einwohner, wobei sie in Australien am höchsten ist. In Schleswig-Holstein lag die alterstandartisierte Inzidenz zwischen Juli 2008 und Dezember 2010 bei etwa 0,4. (Eisemann N, et al., 2014)

Insgesamt sind die Inzidenzen für Männer höher als für Frauen und es ist in der Tendenz für beide Geschlechter ein Anstieg der Inzidenzen zu verzeichnen. Beispielweise waren in den USA zwischen 1997 und 2016 62 % der Erkrankten männlich und die Inzidenz stieg von ca. 0,5 % auf etwa 0,7 % an. Ähnliche Entwicklungen sind auch in anderen Ländern zu beobachten. (Silling, et al., 2022) (Walsh & Cerroni, 2021) Der Anstieg der Inzidenz wird vor allem auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten, verlässlichere Krebsregister und die steigende Lebenserwartung zurückgeführt. (Becker, et al., 2023)

Etwa 50 % aller Merkelzellkarzinome treten am Kopf/Halsbereich (Becker, et al., 2023), etwa 2,5 % an den Augenlidern oder an der periokulären Haut auf. Legt man die oben genannte Inzidenz aus Schleswig-Holstein zugrunde, wären dies bundesweit etwa 7 Fälle pro Jahr. Dennoch ist es nach dem Basalzellkarzinom, dem spinözellulären Karzinom, dem malignen Melanom und dem Talgdrüsenkarzinom der häufigste bösartige Tumor des Auges. (Walsh, 2022) (North, et al., 2019)

3.1.3.2 Pathogenese

Es gibt zwei verschiedene Entitäten von MCC, die durch den zugrunde liegenden karzinogenen Mechanismus definiert werden. Entweder sind die für die Onkogenese notwendigen Genomveränderungen auf die Schädigung durch UV-Strahlung zurückzuführen oder sie entstehen durch die Integration viraler Onkogene infolge einer Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV), dessen DNA in etwa 80 % aller Merkelzellkarzinome nachweisbar ist. Das Merkelzell-Polyomavirus ist Teil der normalen Hautflora. Eine Primärinfektion ist häufig und tritt früh im Leben. Die Prävalenz viraler Antikörper steigt von 42 % im Kindesalter auf 96 % im Erwachsenenalter an. (Nicol, et al., 2013) Unabhängig davon, ob die genetischen Veränderungen viral oder durch UV-Strahlung induziert sind, kommt es unter anderem zu einer Funktionseinschränkung des p53-Proteins und des Retinoblastom-Proteins. Letzteres bewirkt neben einer Deregelung des Zellzyklus auch eine neuroendokrine Transformation. MCPyV-negative Merkelzellkarzinome treten gehäuft in

Äquatornähe auf und weisen die für UV-Strahlung typischen C → T-Punktmutationen auf. Das Merkelzellkarzinom erhielt seinen Namen aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen den Krebszellen und den Merkelzellen. Diese scheinen jedoch nicht auf onkogene Stimuli zu reagieren, auch nicht auf die Tumorantigene des Merkelzell-Polyomavirus. Gleichzeitig lässt die hohe Viruslast bei Erwachsenen eine Ausbreitung des Merkelzell-Polyomavirus ausschließlich in den selten vorkommenden Merkelzellen unrealistisch erscheinen. Die Frage, aus welcher Zelle sich das Merkelzellkarzinom entwickelt, ist derzeit Gegenstand der Forschung. So werden Stamm- und Vorläuferzellen der Haut, Vorläuferzellen der B-Zellen und Fibroblasten als mögliche Ursprungszellen diskutiert. (Yang & Jianxin, 2022) (Walsh & Cerroni, 2021)

3.1.3.3 Risikofaktoren

Neben höherem Alter und männlichem Geschlecht gelten vor allem ein heller Hauttyp sowie eine erhöhte UV-Exposition als Risikofaktoren. Letzteres wird durch die hohe Inzidenz in Australien und das gehäufte Auftreten an besonders sonnenexponierten Hautarealen bestätigt. So findet sich etwa die Hälfte aller Merkelzellkarzinome auf der Haut des Kopfes oder des Halses. Ein weiterer Risikofaktor ist das Vorliegen einer Immunsuppression, zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder durch Erkrankungen wie die chronische lymphatische Leukämie. Patienten, die bereits an einem anderen bösartigen Tumor der Haut erkrankt sind, haben ebenfalls ein mehr als doppelt so hohes Risiko, an einem Merkelzellkarzinom zu erkranken. Umgekehrt scheinen Patienten, die bereits an einem Merkelzellkarzinom erkrankt waren, auch ein höheres Risiko zu haben, an einem weiteren Primärkarzinom zu erkranken. (Silling, et al., 2022) (Walsh & Cerroni, 2021) (Becker, et al., 2023)

3.1.3.4 Histologie

Lichtmikroskopisch erscheint das Merkelzellkarzinom als basophiler Tumor, der dichte Tumorzellformationen in Dermis und Subkutis ausbildet. In der überwiegenden Zahl der Fälle finden sich knotige Tumorformationen, es kann jedoch auch ein rasenartiges Wachstum vorkommen. Die Tumorzellen zeigen häufig multiple, jedoch meist nicht prominente Nukleoli. Üblicherweise besteht kein Kontakt zur Epidermis. Differentialdiagnostisch müssen deshalb stets, neben anderen kleinzelligen Tumoren der Haut, auch Metastasen neuroendokriner Tumore, kleinzellige Lungenkarzinome oder Manifestationen von Lymphomen ausgeschlossen werden. (Becker, et al., 2023) (Walsh & Lorenzo, 2020)

In diesem Zusammenhang kommt der Immunhistochemie eine große Bedeutung zu. Das Merkelzellkarzinom zeigt typischerweise eine positive Färbung für CK20, Pancytokeratin, Chromogranin A und Synaptophysin. Die Färbung für Cytokeratin 20 weist charakteristischerweise das typische dot-like oder disc-like Pattern auf. Typischerweise zeigt das Merkelzellkarzinom jedoch keine Färbereaktion für TTF1, CK7 und S100. Die optimale immunhistochemische Markerkombination zur Diagnostik eines MCC ist noch immer Gegenstand aktueller Forschung. (Becker, et al., 2023)

3.1.3.5 Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch erscheint das Merkelzellkarzinom typischerweise als schmerzloser, von Teleangiektasien überzogener, rötlich-violetter und zunehmend derber Tumor mit glänzender Oberfläche. Des Weiteren ist das Merkelzellkarzinom durch sein schnelles und halbkugelförmiges oder knotiges Wachstum gekennzeichnet, plaqueförmige Varianten treten deutlich seltener auf. Ulzerationen kommen nur in späteren Stadien und sehr selten vor. Die Läsion ist oft schwer von Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom oder anderen gutartigen Läsionen zu unterscheiden, weshalb die Diagnosestellung meist erst histologisch und immunhistochemisch erfolgt. Für die postoperative Stadieneinteilung empfiehlt die aktuelle Leitlinie die TNM-Klassifikation der AJCC (8. Ausgabe). Hierbei werden Eigenschaften des Primärtumors, der Befall regionaler Lymphknoten sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen berücksichtigt und in vier prognostische Stadien unterteilt. (Walsh & Cerroni, 2021) (Nyrud, et al., 2022) (Dirschka, et al., 2021) (Becker, et al., 2023)

3.1.3.6 Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem Krankheitsverlauf und insbesondere nach dem Vorliegen von Metastasen. Ergeben die Schnittbildverfahren und die Schildwächterlymphknotenbiopsie keinen Hinweis auf Organmetastasen, soll eine In-sano Exzision mit Sicherheitsabstand durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Schildwächterlymphknotens sollte eine therapeutische Lymphknotendisektion in der betroffenen Region durchgeführt werden. Liegt ein Lokalrezidiv vor, soll eine chirurgische R0-Resektion angestrebt werden. Bei Fernmetastasen kann eine operative Sanierung im Individualfall erwogen werden.

Auch nach R0-Resektion soll eine adjuvante Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in Einzeldosen von 2 Gy erfolgen. Eine therapeutische Strahlentherapie kann zur lokalen Kontrolle nicht operabler Metastasen oder im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes bei Vorliegen von Fernmetastasen durchgeführt werden.

Ist die Erkrankung derart fortgeschritten, dass sie durch operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen kontrolliert werden kann, soll die Indikation für eine systemische Therapie geprüft werden. Zwar scheint die Immuntherapie mit PD-1/PD-L1-Blockade der Chemotherapie überlegen zu sein, eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens konnte jedoch für beide Therapieansätze in prospektiv randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden. So muss in solchen Fällen ein palliatives Therapiekonzept erwogen werden.

Die Nachsorge soll in den ersten 2 Jahren nach Primärdiagnose in vierteljährlichen, ab dem dritten Jahr dann in halbjährlichen Abständen erfolgen. Sie sollte neben der klinischen Untersuchung auch bildgebende Verfahren sowie eine Anleitung zur Selbstuntersuchung umfassen. Grund für die engmaschige Nachsorge ist das bereits erwähnte hohe Risiko lokaler Rezidive. Diese treten in etwa 95 % der Fälle in den ersten drei Jahren bei etwa 40 % der Patienten auf. Das Rezidivrisiko ist stark abhängig vom Stadium der Erkrankung. (Becker, et al., 2023) (McEvoy et al, 2022)

3.1.3.7 Prognose

Insgesamt wird das Fünfjahresüberleben mit 50 – 60 % angegeben, die Prognose des Merkelzellkarzinoms richtet sich dabei jedoch stark nach dem Stadium der Erkrankung. Insbesondere das Vorliegen von Lymphknoten- (27 – 52 %) oder gar Fernmetastasen (13 – 18 %) reduziert das Fünfjahresüberleben deutlich. Von besonderer prognostischer Bedeutung ist der Nachweis von Metastasen im Wächterlymphknoten. Auch die Anzahl an befallenen Lymphknoten im Sinne einer Lymphknoten-Ratio, die Quantifizierung der CD8[+]-Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, sowie die Diversität des T- Zellrezeptor-Repertoires kann zur prognostischen Einordnung zur Rate gezogen werden. Weitere ungünstige Prognosefaktoren sind männliches Geschlecht, eine Lokalisation des Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich oder am Rumpf, eine große histologische Tumordicke sowie das Vorliegen einer Immunsuppression. (Becker, et al., 2023)

3.1.4 Talgdrüsenkarzinom

3.1.4.1 Epidemiologie

Der Anteil von Talgdrüsenkarzinomen am Augenlid variiert deutlich in Abhängigkeit von ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht. In der asiatischen Region treten Talgdrüsenkarzinome überdurchschnittlich häufig am Augenlid auf. So wurden in Taiwan zwischen 1987 und 2016 etwa 60 % der Talgdrüsenkarzinome am Augenlid diagnostiziert, während es in Norwegen (1987–2016), den USA (2006–2015) und England (1997–2016) lediglich 20 bis 30 % der Fälle waren. Auffällig ist zudem, dass Frauen häufiger an Talgdrüsenkarzinomen des Augenlids erkranken – selbst in Populationen, in denen Talgdrüsenkarzinome insgesamt eher bei Männern vorkommen. Als mögliche Ursache für diesen Geschlechterunterschied wird unter anderem eine unterschiedliche Dichte der Talgdrüsen am Augenlid diskutiert. Die altersstandardisierte Inzidenz für Talgdrüsenkarzinome insgesamt liegt in den genannten Ländern zwischen 0,07 und 0,18 pro 100.000 Personenjahre. (Wu, et al., 2021) (Cicinelli & Kaliki, 2019) (Alfaar, et al., 2022) In den USA wurde von Tripathi et al. (2016) zwischen 2000 und 2012 ein signifikanter Anstieg der Inzidenz verzeichnet.

3.1.4.2 Pathogenese

Die Ätiopathogenese der Talgdrüsenkarzinome ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Als mögliche Treibermutationen wurden Mutationen im PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase)-Signalweg identifiziert. TP53 (Tumorprotein 53)- und RB1(Retinoblastom-Protein 1)-Mutationen scheinen spezifisch bei periokulären Tumoren aufzutreten. (Utikal, et al., 2024)

3.1.4.3 Risikofaktoren

Einer der Hauptrisikofaktoren ist das Alter. So erreicht die Inzidenz ihren Höhepunkt im siebten und achten Lebensjahrzehnt, während nur etwa 2 % der Erkrankten unter 40 Jahre alt sind. Wie bereits erwähnt, haben auch Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Während Frauen häufiger von Talgdrüsenkarzinomen der Augenlider betroffen sind, erkranken in anderen Körperregionen und damit insgesamt in Europa mehr Männer an diesem bösartigen Tumor.

Weitere bekannte Risikofaktoren sind eine erhöhte UV-Exposition, das Vorliegen eines Muir-Torre-Syndroms sowie das Vorliegen einer Immunsuppression, beispielsweise nach Organtransplantationen. Letzteres unterstützt auch die Theorie einer viralen Assoziation in der Onkogenese. (Wu, et al., 2020) (Gall & Ortiz-Perez, 2022) (Wu, et al., 2021) (Sargen, et al., 2021) (Wu, et al., 2019) (Utikal, et al., 2024)

3.1.4.4 Histologie

Histomorphologisch manifestieren sich bei Talgdrüsenkarzinomen unterschiedlich ausgeprägte sebozytäre Differenzierungen sowie eine variable Anzahl reifer Sebozyten. Charakteristisch sind intrazytoplasmatische Vakuolen und Zellkerne mit quadratischer oder angulierter Form. Die Tumorzellen können sowohl uniform in Zellnestern als auch lobulär angeordnet sein. Ihr Erscheinungsbild ist in der Regel schaumig, mit bogenförmigen Nuklei, Atypien und zahlreichen Mitosen. Ein intraepitheliales Wachstumsmuster mit einer bowenoiden und/oder pagetoiden Ausbreitung ist häufig bei okulären Talgdrüsenkarzinomen zu beobachten und kommt bei extraokulären Varianten deutlich seltener vor. Außerdem können multiple Tumorherde auftreten, die in der Literatur als skipped areas bezeichnet werden. Talgdrüsenkarzinome unterscheiden sich von gutartigen Talgdrüsenadenomen durch eine Asymmetrie der Struktur, eine unregelmäßige Begrenzung, ein infiltratives Wachstumsmuster sowie das Vorherrschen von basaloiden Zellen. Letztere sind durch pleomorphe Zellkerne, Kernatypien und eine hohe Mitoserate charakterisiert. Des Weiteren können Tumornekrosen vorhanden sein. (Utikal, et al., 2024)

Aufgrund der histologischen Ähnlichkeit des Talgdrüsenkarzinoms zu anderen Krankheitsbildern wie dem Basalzellkarzinom oder dem Plattenepithelkarzinom kann eine definitive Diagnosestellung erschwert sein. In solchen Fällen wird die Durchführung einer immunhistochemischen Untersuchung empfohlen. Das Talgdrüsenkarzinom imponiert immunhistochemisch Adipophilin-positiv und EMA-positiv. (Utikal, et al., 2024)

3.1.4.5 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild des Talgdrüsenkarzinoms ist sehr vielfältig und hängt von verschiedenen Faktoren wie Lokalisation, Größe und Stadium des Tumors ab. Häufig stellt sich die Läsion als kleiner, fester Knoten dar, der langsam in die Tiefe wächst. Dieser kann gelblich/violett oder rötlich/braun erscheinen und in späteren Stadien Ulzerationen aufweisen. periokulär finden sich Talgdrüsenkarzinome vor allem am Oberlid, da dieses eine höhere

Dichte an Meibomdrüsen und damit auch an Sebozyten aufweist. Hier stellt sich die Läsion häufig auch nur als diffuse Schwellung dar. Aufgrund des sehr variablen und unspezifischen Erscheinungsbildes des Talgdrüsenkarzinoms ist die Diagnosestellung oft verzögert (Utikal, et al., 2024). Zu den häufigsten Fehldiagnosen gehören das Chalazion, die Keratokonjunktivitis, das Basalzellkarzinom, das Plattenepithelkarzinom, aber auch viele weitere. (Wu, et al., 2020) (Gall & Ortiz-Perez, 2022)

3.1.4.6 Therapie

Ist die Diagnose eines Talgdrüsenkarzinoms gestellt, muss zunächst die Ausdehnung des Tumors bestimmt werden. Bei lokalisierten, wenig fortgeschrittenen Talgdrüsen-Karzinomen ist meist eine chirurgische Exzision mit Schnittrandkontrolle ausreichend. Erfolgt letztere bereits während der Operation in Form einer mikroskopisch kontrollierten Chirurgie, kann dies die Rezidivwahrscheinlichkeit reduzieren. Außerdem wird ein gewebeschonendes Vorgehen ermöglicht, weshalb ein solches Vorgehen bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen empfohlen wird. (Orr, et al., 2018) (Utikal, et al., 2024) (Owen et al., 2019)

Bei einem erhöhten Rezidivrisiko, beispielsweise durch perineurale oder lymphatische Invasion, sollte eine adjuvante Strahlentherapie und lokale Lymphadenektomie in Erwägung gezogen werden (Wu, et al., 2020). Eine Radiotherapie als Monotherapie sollte aufgrund der höheren Rezidiv- und Mortalitätsrate lediglich für Patienten in Erwägung gezogen werden, für die eine Operation nicht in Betracht kommt, sowie bei Rezidiven (Owen et al., 2019). Allerdings muss ein solches Vorgehen bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen gegen die Gefahr lokaler Nebenwirkungen wie Konjunktivitis, Keratitis, Dermatitis, Wimpernverlust, Katarakte sowie Retinopathien abgewogen werden. (Utikal, et al., 2024)

Weitere adjuvante Therapieoptionen sind die Kryotherapie und die topische Applikation von Mitomycin C, wobei der Einfluss dieser beiden Adjuvantien auf den Therapieerfolg wenig untersucht ist (Utikal, et al., 2024) (Wu, et al., 2020).

Die Literatur bietet nur unzureichende Beschreibungen systemischer Therapieansätze. Die am häufigsten beschriebene Behandlungsmethode ist eine Chemotherapie mit platinbasierten Substanzen in Kombination mit 5-Fluoracil (Wu, et al., 2020) (Utikal, et al., 2024). Diese kann in Erwägung gezogen werden, wenn bereits Fernmetastasen vorliegen oder das Tumervolumen vor der Operation reduziert werden soll, um eine Exenteration zu vermeiden. Liegt jedoch eine orbitale Invasion vor, ist diese nicht mehr zu vermeiden. Darüber hinaus werden Immuntherapien als vielversprechende Therapiemöglichkeiten angesehen (Utikal, et al., 2024).

3.1.4.7 Prognose

Talgdrüsenkarzinome sind in der Regel aggressiv und es kommt relativ häufig zur Metastasierung. So treten Lymphknotenmetastasen in ca. 10 % und Fernmetastasen in ca. 2 % der Fälle auf, wobei die Angaben in der Literatur stark schwanken. Letztere betreffen vor allem Lunge, Leber, Knochenstrukturen sowie das Gehirn. Die Rezidivraten werden mit Werten zwischen 10 und 30 Prozent angegeben. Owen et al. (2019) beschreiben für periokuläre Talgdrüsenkarzinome eine Rezidivrate von 11,8 %. Neben dem Vorliegen von Metastasen sind auch eine Tumorgroße von mehr als 10 mm sowie ein geringer Differenzierungsgrad im histologischen Bild Prädiktoren für eine verkürzte Lebenszeit. Insgesamt kann daher die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnosestellung nicht genug betont werden. (Kyllo, et al., 2015) Die relative 5-Jahres-Überlebensrate kann mit ca. 90 %, die relative 10-Jahres-Überlebensrate mit ca. 85 % angegeben werden (Dagupta, et al., 2008) (Utikal, et al., 2024).

3.1.5 Lymphom

3.1.5.1 Epidemiologie

Lymphome traten in Deutschland im Jahr 2018 mit einer altersstandardisierten Inzidenz von ca. 17 Fällen pro 100.000 Einwohner auf, wobei die Non-Hodgkin-Lymphome mit ca. 14 den Großteil der Erkrankungen ausmachten. Die altersstandardisierte Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome ist in den letzten 2 Jahrzehnten stark angestiegen, was aber vor allem auf veränderte Diagnosekriterien zurückzuführen ist. Hodgkin Lymphome treten vermehrt im höheren Lebensalter, aber auch bei jungen Erwachsenen auf. Die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome nimmt dagegen mit zunehmendem Alter stetig zu. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten sind für beide leicht rückläufig. (Erdmann et al., 2021)

Etwa 25 %-35 % der Lymphome sind extranodale Lymphome, wovon etwa 10 % im Auge vorkommen. Davon sind etwa 90 % periokuläre Lymphome, also Lymphome welche die Orbita, die Bindehaut, den Tränenapparat oder eben das Augenlid betreffen. Verrechnet man diese Prozentzahlen mit der vom Robert-Koch-Institut prognostizierten Zahl der Non-Hodgkin-Lymphome, so ist deutschlandweit von etwa 500 extranodalen periokulären Lymphomen und einer noch geringeren Zahl von Lidlymphomen auszugehen. (Zschoche, et al., 2020)

Die meisten kutanen Lymphome (ca. 75 %) sind T-Zell-Lymphome. In dieser Gruppe sind die Mycosis fungoides (ca. 39 % aller kutanen Lymphome) und die primär kutanen CD30⁺-

lymphoproliferativen Erkrankungen am häufigsten. Dazu gehören die lymphomatoide Papulose (ca. 12 %) und das primäre kutane anaplastische großzellige Lymphom (ca. 8 %). Zu den B-Zell-Lymphomen zählen das primäre kutane Follikelzentrumslymphom (ca. 12 %), das primäre kutane Marginalzonenlymphom (ca. 8 %) und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der Haut (ca. 4 %). (Miyagaki, 2021). Im Bereich der Augenlider scheint die Häufigkeit von B-Zell-Lymphomen im Vergleich zu T-Zell-Lymphomen jedoch höher zu sein. (Svendsen & Heegaard, 2017)

3.1.5.2 Pathogenese

Lymphome sind Neoplasien, die durch eine maligne Entartung von Lymphozyten infolge einer Anhäufung genetischer Veränderungen entstehen. Diese können bereits vererbt sein oder erst im Laufe des Lebens, begünstigt durch Risikofaktoren (s.u.), erworben werden und schließlich zu unkontrolliertem autonomem Wachstum führen. (Svendsen & Heegaard, 2017) Typisch für Lymphome ist das Auftreten chromosomaler Translokationen, welche jedoch nicht direkt vererbbar sind (Bispo, et al., 2020). Eine solche Entartung ist in jedem Entwicklungsstadium der B- und T-Lymphozyten möglich. Lymphome sind daher eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. (Michl, 2019)

3.1.5.3 Risikofaktoren

Das Vorliegen einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an einem Lymphom zu erkranken. So war die Inzidenz für Non Hodgkin-Lymphome in den Vereinigten Staaten in der Population der an AIDS erkrankten Person um das 15 bis 400-fache erhöht, konnte aber durch die Einführung von antiretroviralen Therapien wieder deutlich gesenkt werden. Bei medikamentös immunsupprimierten Patienten ist ebenfalls mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko zu rechnen, nämlich etwa um den Faktor 7. (Bispo, et al., 2020) Da es sich bei den Non-Hodgkin-Lymphomen um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt, lassen sich einige Risikofaktoren für spezifische Subtypen der Non-Hodgkin-Lymphome finden. So wird eine Infektion mit *Helicobacter pylori*-Bakterien mit der Entstehung des MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) -Lymphoms in Verbindung gebracht. Vorliegen einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) kann das Auftreten des Burkitt-Lymphoms begünstigen. Das HTLV-I Virus wiederum wird mit der Bildung von adulten T-Zell Lymphomen in Verbindung gebracht. (Manns, et al., 1993) Als Risikofaktoren sind des Weiteren auch eine Chemotherapie, eine Radiotherapie, Kontakt mit aromatischen Kohlenwasserstoffen sowie eine erbliche

Komponente zu nennen, wobei letztere wohl einen stärkeren Einfluss auf die Bildung von Hodgkin-Lymphomen als auf die der Non Hodgkin-Lymphome hat. (Erdmann et al., 2021)

3.1.5.4 *Klinisches Erscheinungsbild*

Die Mycosis fungoides fällt klinisch im Ekzemstadium durch scharf begrenzte, juckende, zentral schuppige Plaques auf. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Schuppen- und Krustenbildung sowie zu einer Infiltration innerhalb der Herde. Man spricht dann vom Plaquestadium. Bei unbehandelter Progression bilden sich im Verlauf von Monaten bis Jahren halbkugelförmige Tumoren im Tumorstadium.

Bei der lymphomatösen Papulose treten meist mehrere papulöse oder knotige Hautveränderungen nebeneinander auf, die innerhalb weniger Wochen unter Narbenbildung spontan abheilen.

Bei dem großzellig-anaplastischen T-Zell-Lymphom liegen überwiegend ebenfalls knotige Hautveränderungen vor. Diese treten aber vornehmlich solitär auf und neigen zur Ulzeration. Eine spontane Regression ist hier ebenfalls möglich.

Liegt ein kutanes B-Zell Lymphom vor, sind Papeln, Plaques und gelegentlich auch Knoten zu erwarten. Diese sind häufig von einer Rötung umgeben und können sowohl solitär als auch gruppiert auftreten. Beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom treten diese Hautveränderungen eher am Unterschenkel auf, beim kutanen Follikelzentrumslymphom oder primären kutanen Marginalzonenlymphom eher am Oberkörper. (Dirschka, et al., 2021) (Miyagaki, 2021)

3.1.5.5 *Therapie*

Neben der symptomatischen Behandlung des Juckreizes variiert der therapeutische Ansatz bei dermalen Lymphomen in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Pathologie.

Bei der Mycosis fungoides können unabhängig vom Krankheitsstadium topische Steroide, Bestrahlung oder Phototherapien wie UVB 311 nm oder PUVA zum Einsatz kommen. In fortgeschrittenen Stadien können neben systemischen Therapien, beispielsweise mit Retinoiden, auch der topische Einsatz von Chlormethin oder die extrakorporale Photopherese

Anwendung finden. Bei primär kutanen CD30⁺-lymphoproliferativen Erkrankungen sollte bei solitären oder lokalisierten Läsionen zusätzlich eine Exzision oder alternativ die Gabe von Methotrexat in Erwägung gezogen werden.

Bei der Behandlung von kutanen B-Zell-Lymphomen sollten Exzision, Strahlentherapie und Immuntherapie die Therapien der ersten Wahl sein. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, Follikelzentrums- und Marginalzonenlymphome durch intraläsionale Injektionen von Steroiden oder Rituximab zu behandeln. Liegt eine Assoziation mit Borrelien vor, ist eine Antibiotikagabe ebenfalls indiziert. (Dippel et al, 2021)

3.1.5.6 Prognose

Für Mycosis fungoides und primäre kutane CD30⁺ lymphoproliferative Erkrankungen lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate beispielsweise im Vereinigten Königreich im Zeitraum von 2004 bis 2012 bei 86,6 % bzw. 88,3 % (Smith, et al., 2015). Spezifisch für primär kutane anaplastische großzellige Lymphome – eine Untergruppe der CD30⁺ lymphoproliferativen Erkrankungen – liegt die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate zwischen 85 % und 95 % (Miyagaki, 2021). Bei beiden Krankheitsbildern hängen die Überlebensraten jedoch maßgeblich vom Stadium der Erkrankung ab.

Betrachtet man die B-Zell-Lymphome, zeigt sich ein sehr heterogenes Bild: Während das primär kutane Follikelzentrumslymphom sowie das primär kutane Marginalzonenlymphom mit 95 % bzw. 98 % hohe relative Überlebensraten aufweisen, liegt die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate für das primär kutane diffus-großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ hingegen nur bei etwa 50 %. (Miyagaki, 2021)

3.2 Malignes Melanom

3.2.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen. Waren es 1970 altersstandardisiert noch 3 Fälle pro 100.000 Einwohner, so waren es 2018 bereits 20 Fälle pro 100.000 Einwohner. Dies dürfte vor allem auf eine erhöhte UV-Exposition durch verändertes Freizeit- und Urlaubsverhalten zurückzuführen sein. Das maligne Melanom hat damit einen Anteil von 4 % an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Die Mortalitätsrate ist deutlich geringer gestiegen als die Inzidenzrate, was auf eine relative Stabilisierung der Mortalitätsraten schließen lässt. Da die Prognose stark vom Krankheitsstadium bei Diagnosestellung abhängt, ist dies vermutlich auf die verbesserte Früherkennung zurückzuführen. (Erdmann et al., 2021) (Eigentler et al, 2020)

In den Jahren 2009 bis 2015 wurden dem Deutschen Krebsregister 474 Fälle von malignem Melanom im Lidbereich gemeldet. Dies entspricht deutschlandweit einem Anteil von 1,1 % der bösartigen Erkrankungen des Augenlids. (Alfaar, et al., 2022)

3.2.1.2 Pathogenese

Wie bei allen neoplastischen Veränderungen kommt es zu einer Anhäufung von Mutationen, die eine physiologische Regulation des Zellzyklus und des Zellwachstums unmöglich machen. Beim malignen Melanom werden diese am häufigsten durch UV-Strahlung verursacht. Beispielsweise sind hier häufig die Proto-Onkogene BRAF und NRAS betroffen. Im Vergleich zu nicht entarteten Nävi finden sich in malignen Melanomen auch gehäuft Chromosomenaberration. (Abbas, et al., 2014)

3.2.1.3 Risikofaktoren

Zu den entscheidenden angeborenen Risikofaktoren gehören ein heller Hauttyp und große Pigmentmale, die bereits bei der Geburt vorhanden sind. Bei Erkrankung an einem Melanom von mehreren Verwandten ersten Grades oder einer eigenen Melanomerkrankung in der Vergangenheit ist ebenfalls von einem erhöhten Erkrankungsrisiko auszugehen. Auch das vermehrte Auftreten von gutartigen Pigmentmalen oder atypischen Pigmentmalen im Laufe

des Lebens zählt zu den Risikofaktoren. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Wahrscheinlichkeit, an einem Melanom zu erkranken. Dieser Anstieg ist bei Männern stärker ausgeprägt. So erkrankten im Jahr 2018 etwa 20 von 100.000 Männern im Alter von 45 bis 49 Jahren an einem Melanom, im Alter von 80 bis 84 Jahren jedoch 120 von 100.000. Entsprechend waren es bei Frauen im Alter von 45 bis 50 Jahren etwa 30 von 100.000 und im Alter von 80 bis 84 Jahren etwa 55 von 100.000. Männer sind also im höheren Alter stärker gefährdet als Frauen.

Der wichtigste exogene Risikofaktor ist, wie bei den nicht melanotischen Krebserkrankungen, die Exposition gegenüber UV-Strahlen. (Erdmann et al., 2021)

3.2.1.4 Histologie

Die atypischen Melanozyten finden sich einzeln oder in kleinen Nestern an der dermoepidermalen Junktionszone, neigen aber auch zur Aufwärtsmigration und verteilen sich daher im Verlauf der Erkrankung zunehmend über die gesamte Epidermis. Die Läsion ist häufig von einem entzündlichen Infiltrat umgeben und erscheint insgesamt asymmetrisch. Wird die Basallamina durchbrochen, zeigt sich ein strangförmiges Wachstum in die Dermis oder Subkutis mit lokaler Nestbildung. Neben einer erhöhten Anzahl von Mitosen können auch vermehrt Nekrosen gefunden werden. Die Melanomzellen können verschiedenste morphologische Auffälligkeiten ihrer Nuklei und Form aufweisen, teilweise auch parallel in derselben Läsion. (Megahed, 2006)

Je nach Wachstumsmuster können histologisch superfiziell spreitende, noduläre, akral-lentiginöse und Lentio-maligna-Melanome unterschieden werden. Seltener histologische Varianten umfassen das naevoide, spitzoide, sowie das desmoplastische Melanom. (Rose, 2017) In der jüngeren Vergangenheit wurde außerdem die Bedeutung von PRAME als immunhistochemischer Marker für Malignität bei melanozytären Läsionen erkannt (Lezcano, et al., 2018).

3.2.1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Die vier häufigsten Formen des malignen Melanoms unterscheiden sich deutlich in ihrem Erscheinungsbild.

Das superfiziell spreitende Melanom ist mit etwa 65 % der häufigste Subtyp. Er erscheint als flache Plaque mit scharfer, aber unregelmäßiger Begrenzung. Oft ist diese hell- bis

dunkelbraun gefärbt, allerdings sind in einigen Fällen auch graue, weiße und rötliche Läsionen zu finden. Die Ausbreitung erfolgt zunächst horizontal intraepidermal, kann aber im Verlauf zu vertikalem Wachstum mit nodulären Anteilen übergehen. Das superfiziell spreitende Melanom kommt vor allem auf intermittierend UV-exponierten Hautarealen vor.

Das noduläre Melanom fällt durch sein knotiges Aussehen auf. Es ist häufig dunkelbraun bis schwarz gefärbt, kann aber auch rötliche Ausläufer am Knotenrand aufweisen. Aufgrund des schnellen vertikalen Wachstums ist eine mögliche Früherkennung erschwert und damit die Prognose eingeschränkt. Der noduläre Subtyp ist mit etwa 15 % der zweithäufigste.

Das Lentigo maligna-Melanom erscheint als bräunlicher bis schwarzer, unregelmäßig begrenzter Fleck. Die Bildung einer Lentigo maligna steht in engem Zusammenhang mit der kumulativen UV-Dosis und ist daher in UV-exponierten Arealen wie dem Gesicht sowie im höheren Lebensalter am häufigsten zu erwarten. Eine solche Lentigo maligna geht unbehandelt in etwa 2 % der Fälle in ein Lentigo maligna Melanom über. Das Lentigo maligna Melanom macht etwa 5 % aller malignen Melanome aus.

Das akrolentiginöse Melanom geht von der Leistenhaut oder dem Nagelapparat aus und ist daher palmoplantar, subungual oder periungual lokalisiert. Dieser Subtyp macht ebenfalls etwa 5 % der malignen Melanome aus. Die Läsion zeigt sich zu Beginn als schwarzbraune, selten gelblich-rötliche Plaque. Im Verlauf der Erkrankung geht das horizontale Wachstum zunehmend in ein vertikales über, es kommt vermehrt zu Knötchenbildung und Exulzerationen. Obwohl das Wachstum insgesamt langsam ist, wird die Diagnose aufgrund der typischen Lokalisation oft erst spät gestellt.

Weitere Formen des malignen Melanoms sind das amelanotische maligne Melanom, das Uveamelanom (4 %), das Schleimhautmelanom (1 %) sowie das Melanom unbekannter Ursache (4 %). (Kreuzer & Beyer, 2016) (Dirscha, et al., 2021) (Anon., 2022)

3.2.1.6 Therapie

Die Therapie der Wahl bei In-situ Melanomen stellt stets die Exzision unter histopathologischer Kontrolle dar. Auch beim malignen Melanom soll, im Falle eines kurativen Therapieziels, eine radikale Exzision mit Sicherheitsabstand erfolgen. Die Größe dessen muss in Abhängigkeit des Stadiums, der anatomischen Lokalisation und der Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik gewählt und mit dem Patienten abgesprochen werden. Liegt nach der Exzision eine R1- oder R2-Situation vor, muss abgewogen werden, ob durch eine Nachresektion eine R0-Situation erreichbar wäre. Ist dies der Fall, sollte immer nachreseziert werden. Andernfalls müssen andere Möglichkeiten zur Tumorkontrolle zum Einsatz kommen, etwa eine Strahlentherapie. Diese müsste auch dann in Betracht gezogen werden, wenn sich durch Ausdehnung oder

Lage des Tumors der Allgemeinzustand des Patienten, sowie das Risiko des operativen Eingriffs nicht mehr gegen die Aussicht auf eine In sano Resektion aufwiegen lassen.

Befindet sich das maligne Melanom bereits im lokoregional- oder fernmetastasierten Stadium, sollte die Therapieempfehlung im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gegeben werden. Ist der Patient operationsfähig und eine in sano Resektion möglich, sollte eine Metastasektomie angestrebt werden. Ist dies nicht der Fall, sollten im Falle des lokoregional metastasierten Stadiums andere Therapiemöglichkeiten sowie die Teilnahme an einer klinischen Studie angestrebt werden. Liegen Fernmetasten vor, muss gegebenenfalls ein Übergang in die Palliativmedizin gefunden werden. (Eigentler et al, 2020)

3.2.1.7 Prognose

Insgesamt liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei etwa 93,5 %. Diese variiert jedoch stark zwischen den verschiedenen Subtypen: So liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate beim superfiziell spreitenden Melanom bei 99,2 %, beim nodulären Melanom dagegen nur bei 67,8 %. Auch der Zeitpunkt der Diagnose hat einen enormen Einfluss auf die Prognose: Erfolgt diese beispielsweise im Stadium IV (nach „Union internationale contre le cancer“), liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 19,4 %, bei einer frühen Diagnose im Stadium I ist dagegen keine signifikante Einschränkung der relativen 10-Jahres-Überlebensrate messbar. Auffällig ist auch, dass männliche Patienten insgesamt eine niedrigere relative 10-Jahres-Überlebensrate (89 %) aufweisen als weibliche (94 %). Da das männliche Patientenkollektiv in diesem Alter generell eine höhere Sterblichkeit aufweist, ist der Unterschied in der absoluten Überlebensrate zwischen den Geschlechtern größer als in der relativen Überlebensrate. (Erdmann et al., 2021) (Kreuzer & Beyer, 2016) (Friedrich & Kraywinkel, 2018)

4 Material und Methoden

4.1 Methodik der Datenerhebung und Sicherung der Datenqualität

Unter Zuhilfenahme der ICD - Diagnoseschlüssel konnte im SAP eine Fallliste mit allen Patienten generiert werden, die im Zeitraum vom 15.08.2013 bis zum 26.06.2023 in der Augenklinik behandelt und den Kodes C44.1 (Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Augenlides, einschließlich Kanthus) und C43.1 (Bösartiges Melanom des Augenlides, einschließlich Kanthus) zugeordnet wurden. In der Folge wurden die Patienten in SAP identifiziert, die erforderlichen Kenngrößen aus den Anamnesebögen, Pathologieberichten, Untersuchungsbögen und Operationsberichten extrahiert und in Microsoft Excel notiert. Im Rahmen der Datenbereinigung wurde zunächst überprüft, ob die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient bereits in der Datenbank erfasst worden war. Sofern dies der Fall war, wurde festgestellt, ob es sich um verschiedene Krebserkrankungen des Augenlids handelte. Falls ja, wurde die zweite Läsion als solche gekennzeichnet und separat erfasst. Dies betraf 23 Fälle. Falls nein, wurde die Fallnummer als Dublette gekennzeichnet und nicht erfasst. Dies betraf 307 Fälle.

Das Geschlecht und das Geburtsdatum der Patienten konnten direkt dem SAP entnommen werden. Um das genaue Alter bei Erstdiagnose zu ermitteln, wurde das Datum des Pathologieberichtes erfasst, in dem die Diagnose gestellt wurde. Die Ermittlung beider Parameter dient der Berücksichtigung als mögliche Confounder für andere Zusammenhänge. Dadurch können Scheinzusammenhänge vermieden und sinnvolle Vergleichspopulationen identifiziert werden. Darüber hinaus können auch direkte Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht und anderen Faktoren untersucht werden.

Aus den pathologischen Befunden konnten die Diagnose, die Tumorgröße und die Anzahl der Nachresektionen, die histologische Klassifikation und die Einteilung der Tumoren nach der TNM-Klassifikation (8. Auflage) (Mahul B., et al., 2017) ermittelt werden. Wurden die Tumoren in den Pathologieberichten nach der TNM-Klassifikation der 7. Auflage klassifiziert, mussten diese noch in die TNM-Klassifikation der 8. Auflage überführt werden. Ansonsten wurde die TNM-Klassifikation direkt dem Befund entnommen. Die Erfassung der Tumorgröße sowie der TNM-Klassifikation erfolgte, da diese Faktoren eine wesentliche prognostische Relevanz aufweisen. Des Weiteren erlaubt die TNM-Klassifikation eine direkte Einteilung in das Staging-System (vgl. oben). Bei der Anzahl der Nachresektionen wurde jeder Eingriff gezählt, der aufgrund einer bestehenden R1- oder RX-Situation durchgeführt wurde. Ein Eingriff, der lediglich der Vergrößerung des Sicherheitsabstandes diente, wurde nicht gezählt. Somit entspricht der hier erfasste Wert genau der Anzahl der Nachresektionen, die notwendig waren, um eine R0-Resektion zu erreichen.

Des Weiteren wurde dokumentiert, ob im weiteren Verlauf ein Rezidiv aufgetreten war. Sofern die Läsion selbst bereits ein Rezidiv war, wurde dies ebenfalls erfasst. In einigen Fällen waren die Angaben zur ursprünglichen Läsion jedoch unzureichend, sodass diese Fälle zugunsten der Kontinuität und Transparenz von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden. Dies betraf sechs Fälle. Somit wurden lediglich Erstdiagnosen im genannten Zeitraum analysiert.

4.2 Statistische Auswertung

In Microsoft Excel konnten auf Basis bereits erhobener Parameter erste Kenngrößen ermittelt werden. Beispielhaft seien hier das Tumorstadium anhand der T-, N- und M-Klassifikation sowie das Alter der Patienten anhand des Geburtsdatums und des Datums der Diagnosestellung genannt. Die Visualisierung und Analyse der Daten erfolgte mit Python (Version 3.10.14) in einem Jupyter Notebook (Version 8.6.2). Verwendete Python-Bibliotheken sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 1 - Funktion und Version der verwendeten Python Bibliotheken

Bibliothek	Version	Funktion
NumPy	(Version 2.0.0)	Numerische Berechnungen
Scipy	(Version 1.13.1)	Datenauswertung, statistische Tests
Pandas	(Version 2.2.2)	Datenauswertung, Tabellen
Seaborn	(Version 0.13.2)	Visualisierung von Daten
Matplotlib	(Version 3.9.0)	Visualisierung von Daten
Plotly	(Version 5.22.0)	Visualisierung von Daten
Statsmodels.api	(Version 0.14.2)	Statistische Modellierung

Im ersten Schritt erfolgte eine deskriptive Visualisierung und Analyse der Variablen. Für kategoriale Variablen (Diagnose, Geschlecht, Lokalisation, Rezidiv, histologischer Subtyp, frühere Krebsdiagnose, Diabetes, Ort der Erstdiagnose) wurden Modus, Variatio Ratio sowie relative Häufigkeiten bestimmt. Für ordinale Variablen (Staging, T-Stadium) wurde zusätzlich der Median bestimmt. Für metrische Variablen (Alter, Tumorgroße, Anzahl der

Nachresektionen) wurden Median, arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Spannweite, Interquartilsabstand, Schiefe und Kurtosis bestimmt. Für alle induktiven Test- und Schätzverfahren wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Zusammenhänge mit einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 werden als marginal signifikant betrachtet.

Zusammenhänge zwischen den Parametern wurden ebenfalls visualisiert und mit geeigneten Testverfahren und Effektgrößen auf Signifikanz und Stärke geprüft. Multifaktorielle Zusammenhänge wurden, soweit möglich, mit geeigneten Regressionsmodellen modelliert.

Tabelle 2 - statistische Testverfahren und ihre Anwendung in dieser Arbeit (Weiß, 2019)

Testverfahren	Anwendungsbereich in dieser Arbeit	Beispiel
Chi-Quadrat-Anpassungstest	Prüfen, ob beobachtete Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten übereinstimmt	Vergleich der Geschlechterverteilung der vorliegenden Daten mit denen des RKI zu malignen Hauttumoren.
Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest	Prüfen, ob kategoriale Variablen unabhängig voneinander sind.	Vergleich der relativen Häufigkeitsverteilung der Tumordiagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht
Monte-Carlo-Simulation	Prüfen, ob kategoriale Variablen unabhängig voneinander sind. Ist genauer als der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest, wenn für einige kombinierte Häufigkeiten nur geringe Fallzahlen ($n < 10$) vorliegen	Vergleich der relativen Häufigkeitsverteilung der Tumordiagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht
Kruskal-Wallis-Test	Vergleich der Mediane zwischen drei oder mehr Gruppen. Wird für ordinale oder nicht-normalverteilte metrische Variablen verwendet.	Vergleichen des Alters bei Diagnose je nach vorliegender Erkrankung
Mann-Whitney-U Test	Testet, ob zwei unabhängige Stichproben unterschiedliche Tendenzen aufweisen. Wird für ordinal oder nicht-normalverteilte metrische Variablen Verwendet.	Vergleich der Tumorgroße der Patienten mit Basalzellkarzinom und der mit Plattenepithelkarzinom.
Logistische Regressionsanalyse	Modellierung von Zusammenhängen eines Alternativmerkmals mit mehreren anderen Variablen	Einfluss mehrerer Variablen auf die Wahrscheinlichkeit eines zukünftigen Rezidivs

Tabelle 3 – In dieser Arbeit verwendete statistische Effektgrößen (nach Cohen, 1988)

Effektmaß	Verwendung	Interpretation
Cramers V	Beschreiben der Stärke von Zusammenhängen zwischen nominal skalierten Merkmalen.	Dieses Effektmaß nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Je größer das Effektmaß desto stärker der Effekt. klein: $r = 0,1$ mittel: $r = 0,3$ groß: $r = 0,5$
ϕ Phi - Koeffizient	Beschreiben der Stärke von Zusammenhängen zwischen dichotomen Merkmalen.	Dieses Effektmaß nimmt Werte zwischen -1 und 1 an. Ein Wert nahe null deutet auf einen kleinen Effekt hin. Ein Wert nahe 1 oder -1 auf einen starken Effekt.. klein: $r = 0,1$ mittel: $r = 0,3$ groß: $r = 0,5$
r (Biseriale Rangkorrelation):	Beschreiben von Zusammenhängen zwischen einem dichotomen und einem ordinal skalierten Merkmal basierend auf Rangordnungen. (u.A. Verwendet beim Mann-Whitney-U-Test).	Dieses Effektmaß nimmt Werte zwischen -1 und 1 an. Ein Wert nahe null deutet auf einen kleinen Effekt hin. Ein Wert nahe 1 oder -1 auf einen starken Effekt. klein: $r = 0,1$ mittel: $r = 0,3$ groß: $r = 0,5$
r_{pb} (Punkt-Biseriale Korrelation)	Beschreiben von Zusammenhängen zwischen einem dichotomen und einem metrischem Merkmal	Dieses Effektmaß nimmt Werte zwischen -1 und 1 an. Ein Wert nahe null deutet auf einen kleinen Effekt hin. Ein Wert nahe 1 oder -1 auf einen starken Effekt. klein: $r = 0,1$ mittel: $r = 0,3$ groß: $r = 0,5$
ε^2 : (Epsilon- Quadrat)	Effektmaß speziell für Kruskal-Wallis –Test.	Dieses Effektmaß nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Je größer das Effektmaß desto stärker der Effekt. klein: $r = 0,01$ mittel: $r = 0,06$ groß: $r = 0,14$

4.3 Datenschutz

Die erhobenen Daten wurden mehrfach pseudonymisiert, um einen Rückschluss auf die Patienten unmöglich zu machen. Zudem wurden die Daten nur auf gesicherten Servern innerhalb des Netzes der Universitätsmedizin gespeichert.

5 Ergebnisse

5.1 Univariable Statistik

5.1.1 Das Patientenkollektiv

Das aus den oben genannten Auswahlkriterien resultierende Patientenkollektiv umfasste insgesamt 613 Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei ca. 73 Jahren, der Median bei 76 Jahren. Der kleinere Mittelwert bestätigt die linksschiefe Verteilung. Die Spannweite betrug insgesamt 67 Jahre, die Standardabweichung 12,02 Jahre. Die Kurtosis von 0,86 zeigt, dass die vorliegenden Daten eine flachere Verteilung als die Normalverteilung aufwiesen. Von den Patienten waren 355 (57,9 %) Frauen und 258 (42,1 %) Männer. Die detaillierte Altersverteilung nach Geschlecht sowie weitere demografische Charakteristika werden in der Diskussion erörtert.

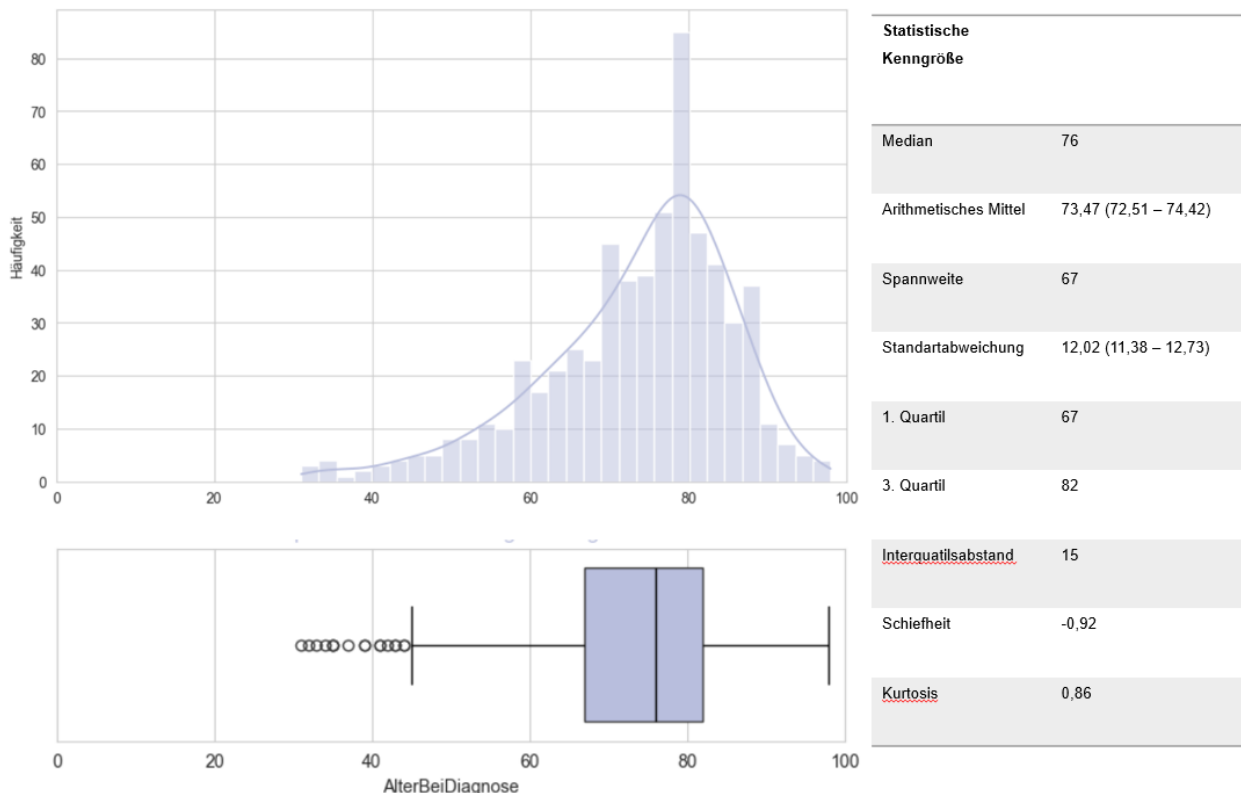


Abbildung 1 - Histogramm und Boxplot der Altersverteilung inklusive statistischer Kenngrößen mit Konfidenzintervallen

Geschlecht	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten in %
Weiblich	355	57,9
Männlich	258	42,1

Statistische Kenngröße	Absolute Häufigkeiten
Modus	Weiblich
Variation Ratio	0,42

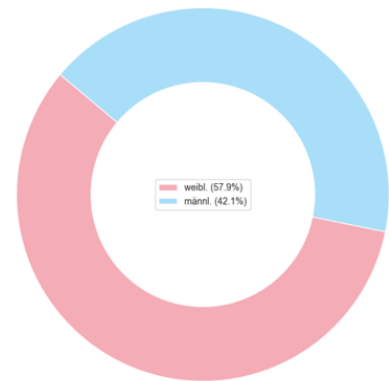
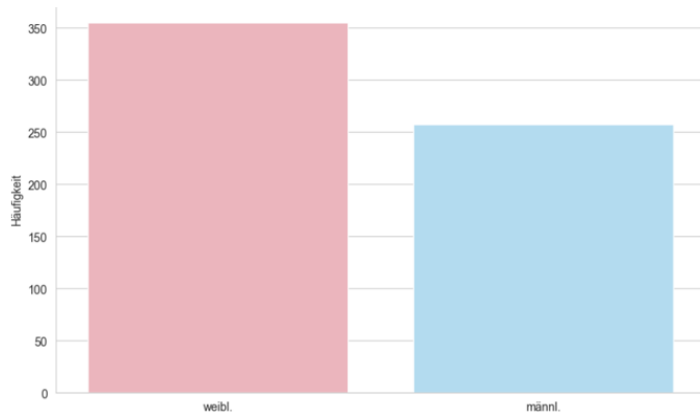


Abbildung 2 - tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten des Geschlechts

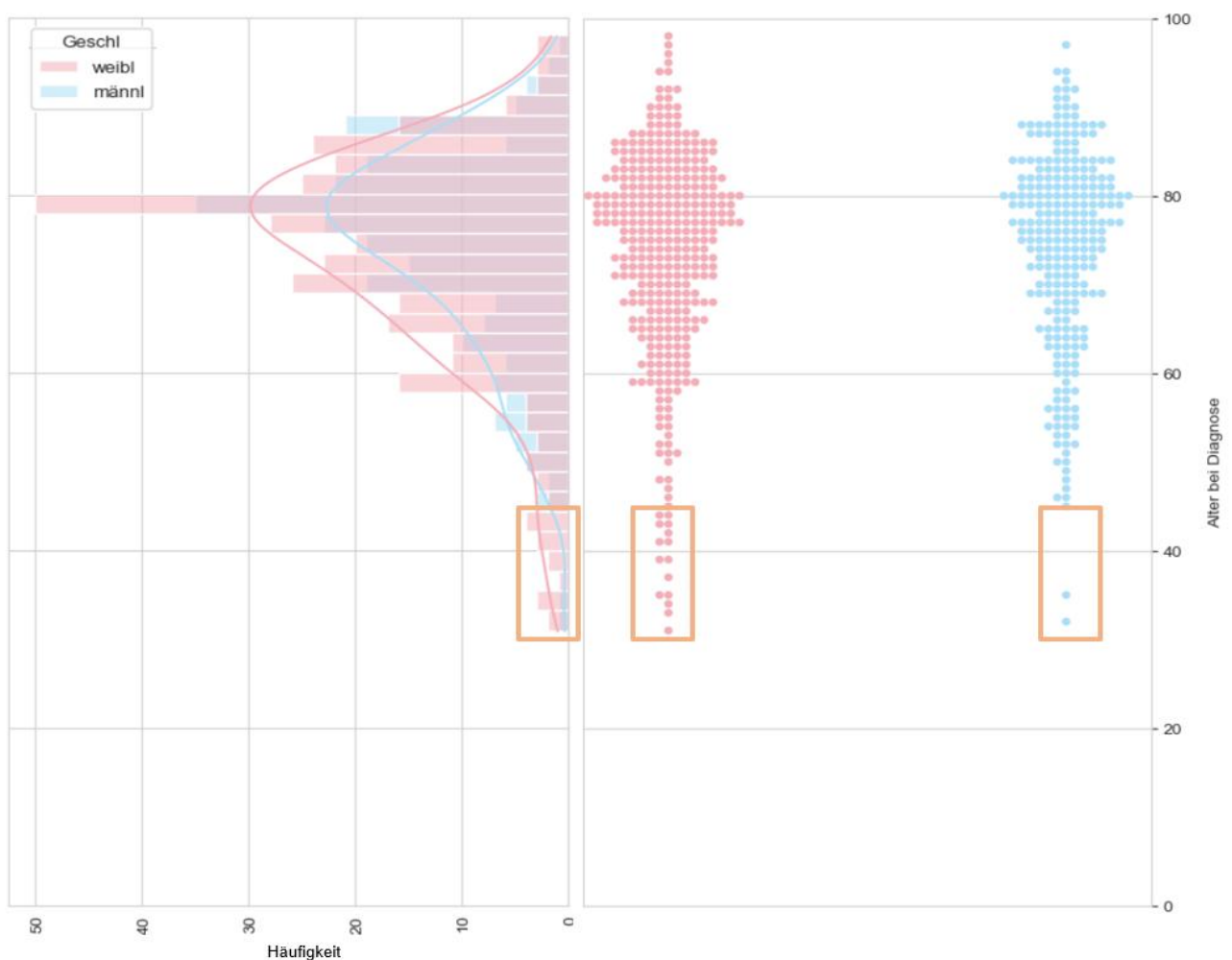


Abbildung 3 - Histogramm und Swarmplot der Altersverteilung nach Geschlecht. Im Swarmplot symbolisiert jeder Punkt einen Patienten des entsprechenden Geschlechts und Alters. In den Orangefarbenen Kästchen ist die Altersspanne 30 bis 45 hervorgehoben.

5.1.2 Diagnose

Die am häufigsten diagnostizierte Erkrankung war mit 545 Fällen (89,9 %) das Basalzellkarzinom. In 50 Fällen (8,2 %) konnte ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen werden. In 10 Fällen (1,6 %) wurde ein Talgdrüsenkarzinom diagnostiziert. In 6 Fällen (1 %) konnte ein malignes Melanom nachgewiesen werden. Merkelzellkarzinome traten lediglich in 2 Fällen (0,3 %), dermale Lymphome in keinem Fall auf. Die Varianz dieses Merkmals lag somit bei 0,11.

Diagnose	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten in %
Basalzellkarzinom	545	88,9
Plattenepithelkarzinom	50	8,2
Talgdrüsenkarzinom	10	1,6
Malignes Melanom	6	1
Merkelzellkarzinom	2	0,3

Statistische Kenngröße	Absolute Häufigkeiten
Modus	Basalzellkarzinom
Variation Ratio	0,11

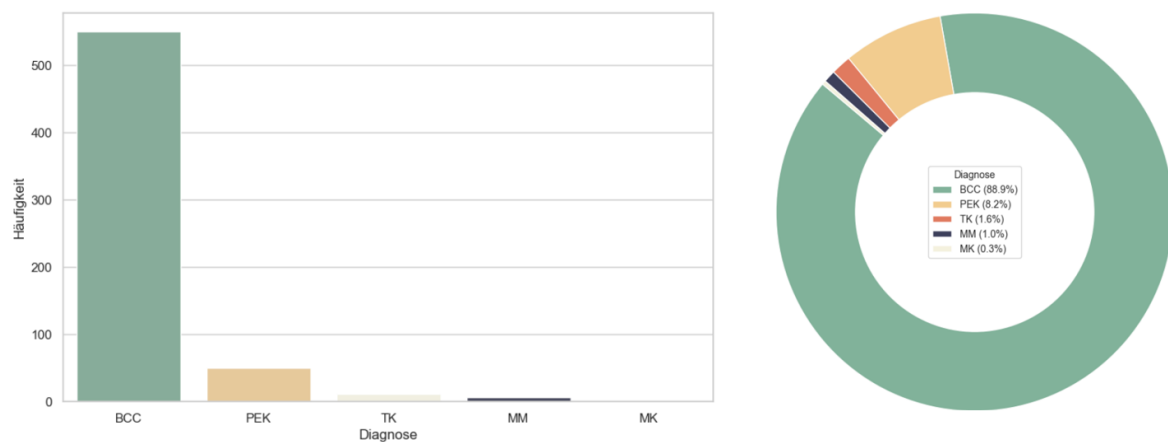


Abbildung 4 - tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Malignitäten sowie statistischer Kenngrößen. (BCC = Basalzellkarzinom; PEK = Plattenepithelkarzinom; TK = Talgdrüsenkarzinom; MM = Malignes Melanom; MK = Merkelzellkarzinom)

5.1.3 Lokalisation

In 424 Fällen (70,3 %) wurde die Malignität am Unterlid festgestellt. Das Oberlid wiederum war in 44 Fällen (7,3 %) betroffen. Der mediale Kanthus stellte sich mit 122 Fällen (20,2 %) als zweithäufigste Tumorlokalisation dar. Der laterale Kanthus war nur in 13 Fällen (2,2 %) betroffen. Nebenbei sei hier erwähnt, dass in der Tendenz Frauen mehr Malignitäten im Lidbereich statt im Lidwinkel aufwiesen. Dieser Effekt war aber nur marginal Signifikant. ($p = 0,06$)²

Lokation	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten in %
Unterlid	424	70,3
Oberlid	44	7,3
Medialer Kanthus	122	20.2
Lateraler Kanthus	13	2,2

Statistische Kenngröße	Absolute Häufigkeiten
Modus	Unterlid
Variation Ratio	0,3

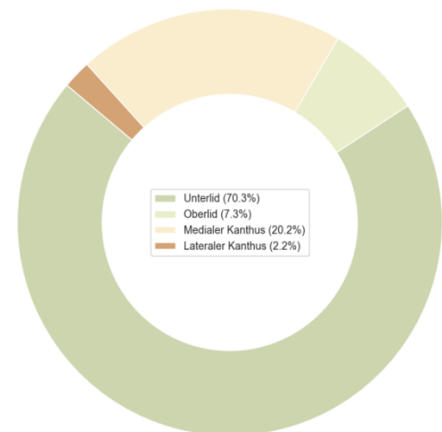
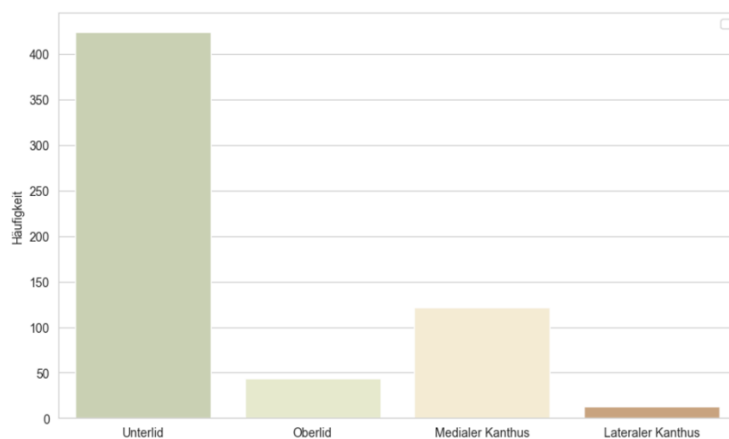


Abbildung 5 - tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen sowie statistischer Kenngrößen.

² Chi- Quadrat- Test → Cramers V = 0,11

5.1.4 Tumorgroße

Die Tumorgroße wurde in 411 Fällen angegeben und betrug im Mittel 6,62 mm, der Median lag bei 5 mm. Die Verteilung ist rechtsschief und deutlich spitzer als die Normalverteilung mit einer Standardabweichung von 4,61. Dennoch betrug die Spannweite insgesamt 34,8 mm, wobei das erste Quartil bei 4 mm und das zweite Quartil bei 7 mm lag. Der Interquartilsabstand betrug somit 3 mm

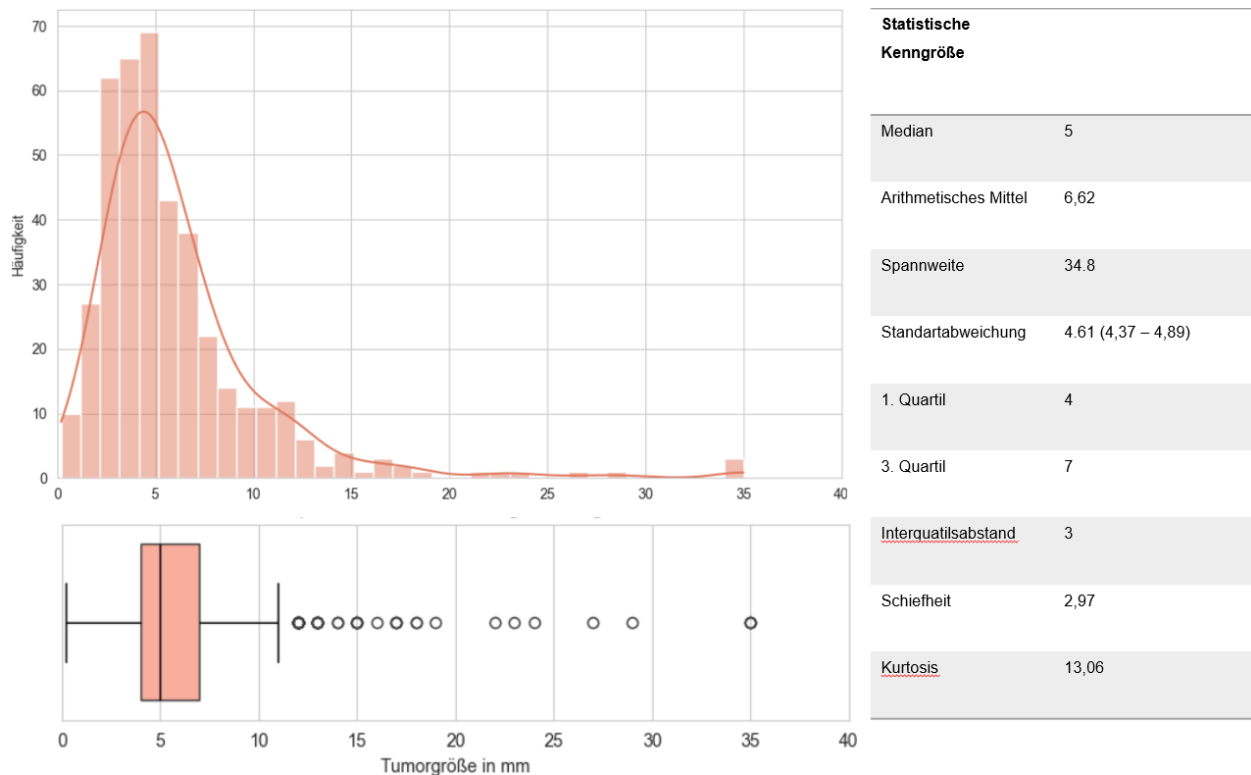


Abbildung 6 - Histogramm und Boxplot der Tumorgroße inklusive statistischer Kenngrößen mit

5.1.5 TNM – Klassifikation

Das T Stadium konnte in 597 Fällen bestimmt werden. In 500 Fällen (86,8 %) lag ein T1-Stadium vor. In 65 Fällen (11,3 %) lag ein T2 Stadium vor. In nur 8 Fällen (1,4 %) lag ein T3-Stadium, in 3 nur Fällen (0,5 %) ein T4 Stadium vor.

T- Stadium	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten in %
1	500	86,8
2	65	11,3
3	8	1,4
4	3	0,5

Statistische Kenngröße	Absolute Häufigkeiten
Modus	1
Variatio Ratio	0,132

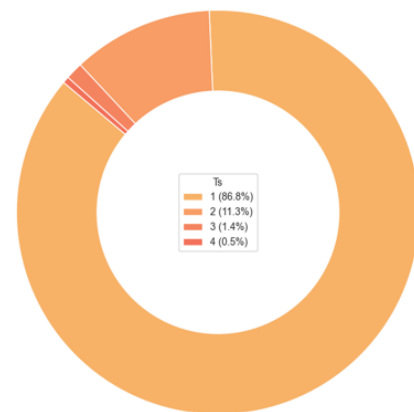
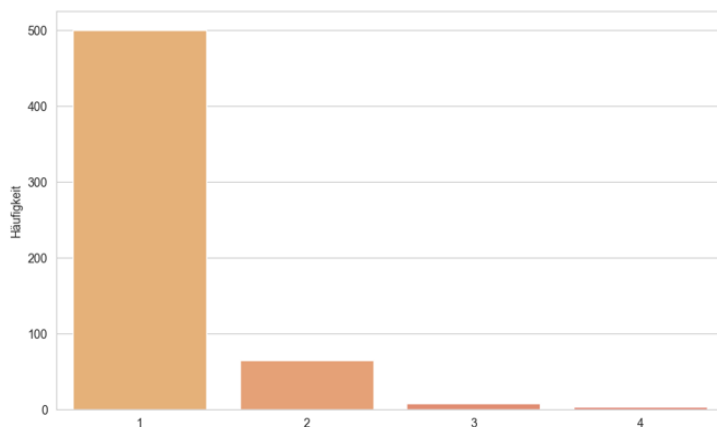


Abbildung 7 - tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der T-Stadien sowie statistischer Kenngrößen.

In 2 Fällen lag ein N1-Stadium vor. In beiden Fällen handelte es sich um Frauen, bei denen ein Basalzellkarzinom diagnostiziert wurde. Die Angabe der Tumorgroße erfolgte lediglich in einem Fall, wobei eine Größe von 24 mm dokumentiert wurde. Die Läsionen waren am Unterlid und am medialen Kanthus lokalisiert.

Ein N2-Stadium konnte lediglich in einem Fall festgestellt werden. Die Patientin litt an einem Plattenepithelkarzinom mit einer Größe von 35 mm, lokalisiert am Unterlid.

In drei Fällen konnte ein M1-Stadium festgestellt werden. Bei einer Patientin war ein 12 mm großes Plattenepithelkarzinom am Unterlid für die Metastasierung verantwortlich. Bei einer weiteren Patientin lag ein malignes Melanom am medialen Kanthus mit einer Infiltrationstiefe von 1,7 mm vor. Bei einem Patienten lag ein Talgdrüsenkarzinom unbekannter Größe am medialen Kanthus vor.

Tabelle 4 - Übersicht über die Patientenfälle mit N1/N2

N-Stadium	Absolute Häufigkeiten n	Rel. Häufigkeiten n in %	Diagnosen	Geschlecht	Tumorgroße in mm	Staging	Lokalisation
1	2	0,35	BCC / BCC	♀ / ♀	NaN / 24	IIIA / IIIA	Unterlid Medialer Kanthus
2	1	0,17	PEK	♀	35	IIIB	Unterlid

Tabelle 5 - Übersicht über die Patientenfälle mit M1

M-Stadium	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten in %	Diagnosen	Geschlecht	Tumorgroße in mm	Staging	Lokalisation
1	3	0,5	PEK / MM/ TK	♀ / ♀ / ♂	12 / NaN / NaN	IV / IV	Unterlid Medialer Kanthus Medialer Kanthus

Aus den TNM -Klassifikationen ergab sich in 498 (86,5 %) Fällen das Stadium IA, in 50 Fällen (8,7 %) das Stadium IB und in 19 Fällen (3,3 %) das Stadium IIA. Die restlichen Stadien waren deutlich seltener vertreten. Stadium IIB wurde dreimal (0,5 %), IIIA zweimal (0,3 %) und IIIB nur einmal (0,2 %) festgestellt. Stadium IV lag dreimal (0,3 %) vor.

Staging	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten in %
IA	498	86,5
IB	50	8,7
IIA	19	3,3
IIB	3	0,5
IIIA	2	0,3
IIIB	1	0,2
IV	3	0,5

Lage-/Streuungsmaß	Absolute Häufigkeiten
Modus	IA
Variation Ratio	0,135

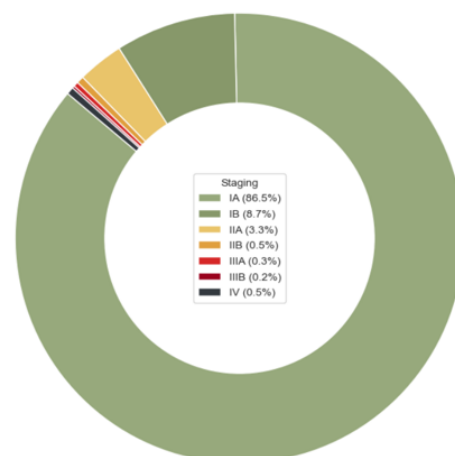
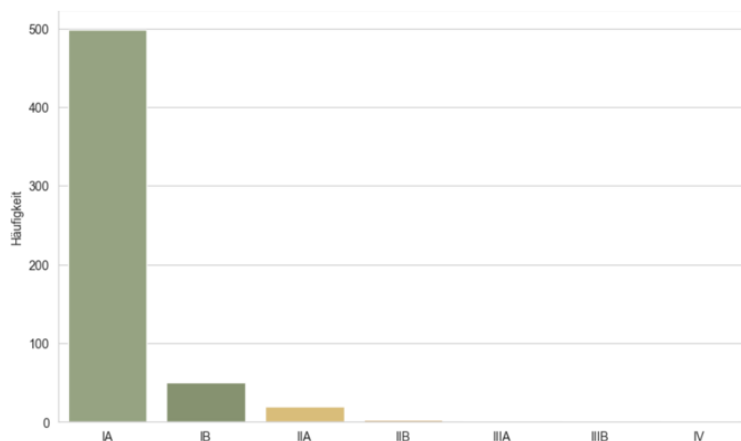


Abbildung 8 - tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Stadien (Mahul B., et al., 2017)

5.1.6 Anzahl Nachresektionen

In 160 Fällen (27,4 %) konnte bereits nach dem ersten Eingriff eine R0 Situation festgestellt werden. In den meisten Fällen erfolgte zum Erreichen einer R0 Situation eine Nachresektion. Dies war in 301 Fällen (51,5 %) der Fall. In 79 Fällen (13,5 %) wurde eine zweite Nachresektion durchgeführt, in 24 Fällen (4,1 %) sogar eine dritte. In sieben Fällen (1,2 %) waren vier Nachresektionen erforderlich. In 13 Fällen (2,2 %) erfolgte aufgrund palliativer Umstände keine Resektion bis R0. Unter Ausschluss dieser Fälle ergab sich eine durchschnittliche Anzahl an Nachresektionen von 0,979 bei einer Standardabweichung von 0,835 und einer Spannweite von 4. Der Median lag bei 1.

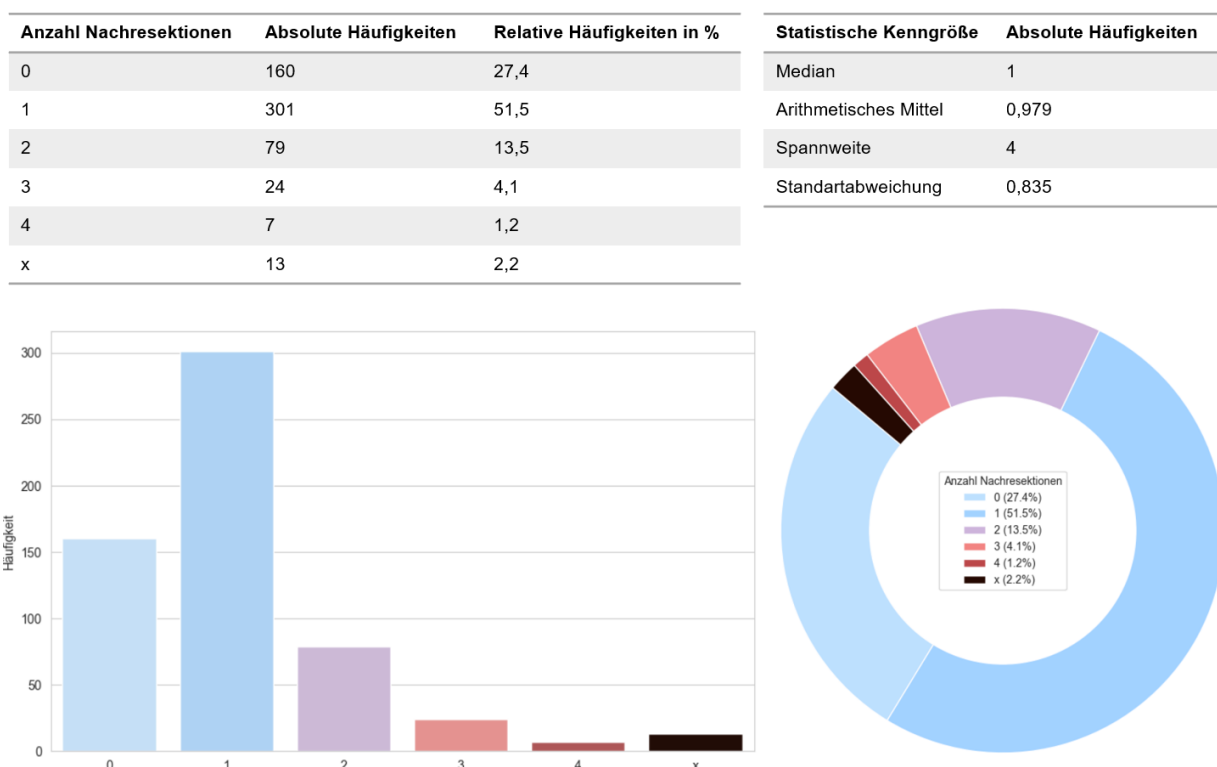


Abbildung 9 - tabellarische und visuelle Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Anzahl an Nachresektionen sowie Auflistung statistischer Kenngrößen. Für die Berechnung letzterer wurden die Fälle "x" ignoriert.

5.1.7 Rezidive

Aus der Untersuchung wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Resektion bis zum Erreichen einer R0-Situation nicht durchgeführt wurde oder die an ihrem Primärtumor verstorben sind. Dieselbe Vorgehensweise findet Anwendung bei allen Fällen, die erst innerhalb der letzten sechs Monate vor Ende der Beobachtungszeit diagnostiziert wurden. Aufgrund der kurzen Zeitspanne ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs naturgemäß geringer. (Für eine detaillierte Darstellung der Diagnoseanzahl pro Quartal siehe Anhang B). Von den 541 Fällen entwickelte ein Anteil von 9,4 % ein Rezidiv (siehe Anhang C für eine grafische und tabellarische Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten).

5.2 Bivariate Analysen

:

5.2.1 Diagnose

5.2.1.1 Fragestellung: Hat das Geschlecht einen Einfluss auf die Verteilung der Krankheitsbilder?

Bei Frauen traten prozentual mehr Basalzellkarzinome und weniger Plattenepithelkarzinome auf als bei Männern. Talgdrüsenkarzinome wurden häufiger bei Männern festgestellt. Maligne Melanome wurden ausschließlich bei Frauen, Merkelzellkarzinome ausschließlich bei Männern festgestellt. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei Talgdrüsenkarzinomen, malignen Melanomen und Merkelzellkarzinomen können für diese Diagnosen jedoch keine oder nur geringe Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung gezogen werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren signifikant ($p = 0,039$).³

Tabelle 6 - Kreuztabelle der Merkmale Diagnose und Geschlecht

Geschlecht	BCC	PEK	TK	MM	MK
männlich	222 (86 %)	27 (10,5 %)	7 (2.71 %)	0	2 (0.78 %)
weiblich	323 (91 %)	23 (6.5 %)	4 (0.85 %)	6 (1.69 %)	0

³ Chi-Quadrat-Test → Cramers V = 0,15 (Ausgenommen der Merkelzellkarzinome und Maligner Melanome wegen geringer Fallzahl)

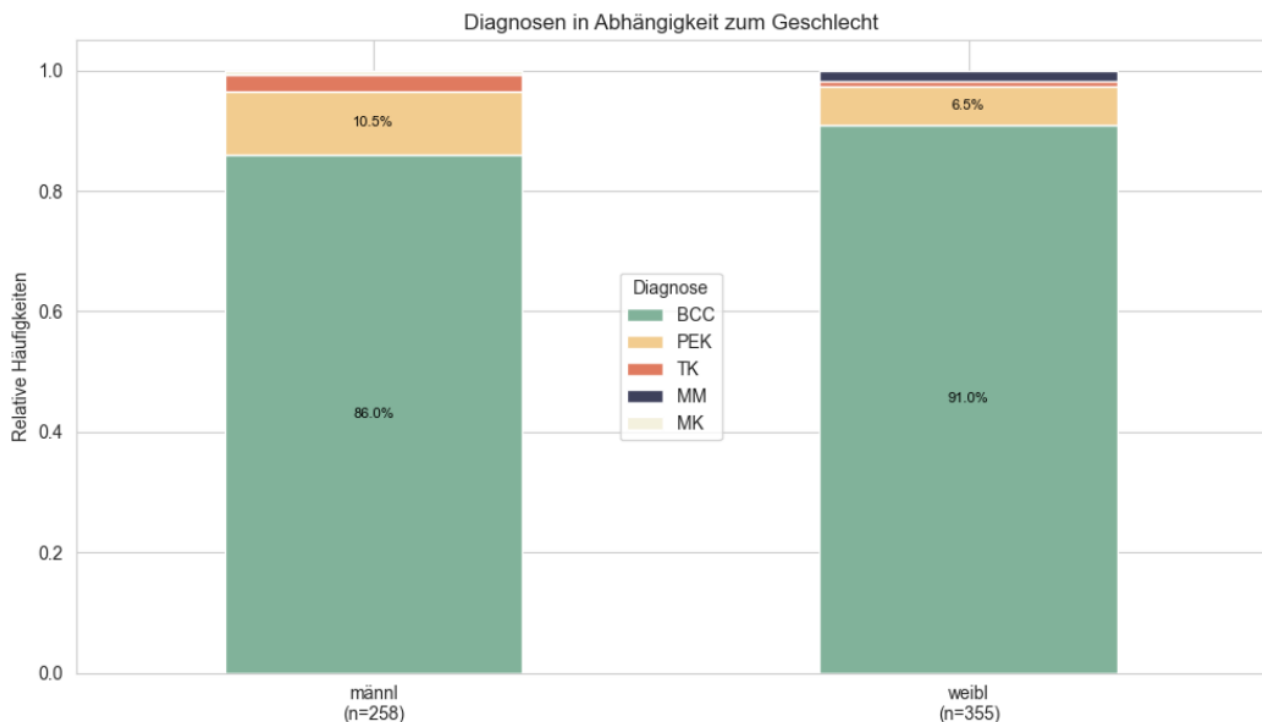


Abbildung 10 - gestapeltes Balkendiagramm der Diagnosehäufigkeiten kategorisiert nach Geschlecht

Aus den relativen Häufigkeiten lassen sich jedoch nur schwer Rückschlüsse ziehen, welches Merkmal für die Verschiebung der Verteilungen verantwortlich ist. Würden Frauen tatsächlich häufiger an Basalzellkarzinomen erkranken, würde der relative Anteil der Plattenepithelkarzinome sinken. Es könnte aber auch der Eindruck entstehen, dass Männer häufiger an Plattenepithelkarzinomen erkranken, unabhängig davon, ob dies tatsächlich der Fall ist. Um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen, wurde ein bayesianisches Dirichlet-multinomiales Modell verwendet. Mit diesem Modell können genau solche Annahmen über Häufigkeiten in einer Population getestet, überprüft und angepasst werden. Dabei werden Unsicherheiten berechnet und quantifiziert, indem Wahrscheinlichkeitsverteilungen über die Parameter der Zusammenhänge angegeben werden können. (Rindskopf, 2020). Zur Darstellung der Unsicherheit wurde das 95 %-Highest-Density-Intervall (HDI) verwendet. Dieses ist gewissermaßen das bayessche Gegenstück zum statistisch klassischen Konfidenzintervall: Es zeigt den Bereich an, in dem der wahre Wert eines Parameters mit 95 %-Wahrscheinlichkeit liegt.

Die durchgeführte Analyse legt nahe, dass Frauen am Augenlid tatsächlich öfter an Basalzellkarzinomen erkranken. Das Anteilsverhältnis liegt etwa 4,9 % höher als bei Männern, und da der entsprechende HDI den Wert 0 nicht einschließt, kann dieser Unterschied als statistisch signifikant gewertet werden.

Bei Plattenepithelkarzinomen zeigt sich ein um 4 % höherer Anteil bei Männern. Da das HDI hier jedoch den Wert 0 umfasst kann hier nur eine Tendenz aufgezeigt werden. Ähnlich verhält es sich bei Talgdrüsen- und Merkelzellkarzinomen: Es zeigt sich ebenfalls ein leicht erhöhtes

Anteilsverhältnis innerhalb der männlichen Population. Allerdings ist dieser Effekt in beiden Fällen deutlich weniger ausgeprägt (TK: 1,7 %; MK:0,9 %) und statistisch nicht eindeutig, da auch hier der jeweilige HDI den Wert 0 umfasst. Maligne Melanome im Lidbereich weisen hingegen ein signifikant größeres Anteilsverhältnis bei Frauen auf, wenngleich im geringem Maße (1,5 %).

Für die unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Krankheitsbilder zwischen Männern und Frauen scheint in erster Linie höhere Anteil an Basalzellkarzinomen bei Frauen verantwortlich zu sein. Die Verteilung der Plattenepithelkarzinome könnte ebenfalls eine größere Rolle spielen, jedoch ist dieser Effekt weniger sicher. Die anderen Diagnosen scheinen aufgrund der kleineren Effektgrößen eine untergeordnete Rolle für die unterschiedliche Verteilung zu spielen. Diese sind nur im Falle der malignen Melanome relevant und müssen auch hier im Kontext der geringen Fallzahl betrachtet werden.

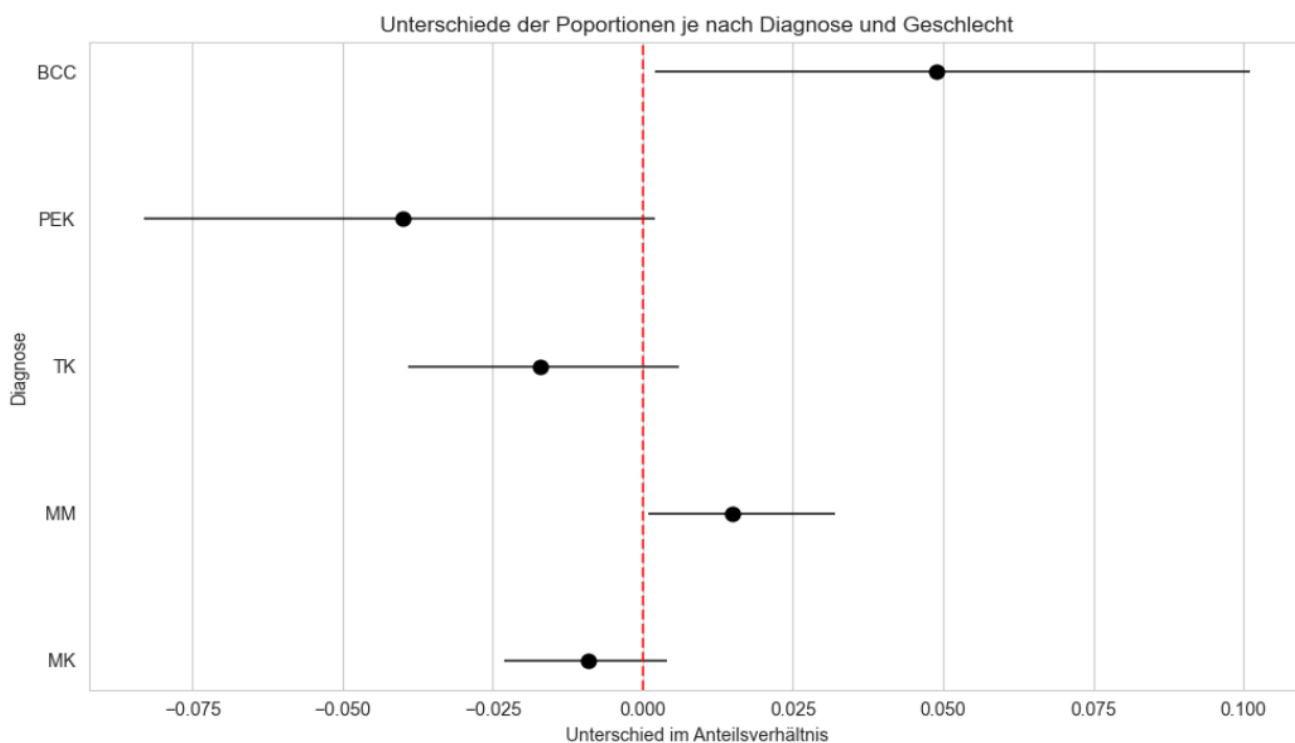


Abbildung 11 - Nachher-Verteilungen der unterschiedlichen Verteilungen der Diagnosetypen nach Geschlecht. Positive Werte implizieren ein höheres Anteilsverhältnis bei Frauen, negative ein höheres Anteilsverhältnis bei Männern. Die Balken indizieren das 95-prozentiges Highes Density Interval (HDI), die Punkte die Mittelwerte der Anteilsverhältnisse. BCC: Basalzellkarzinom. PEK: Plattenepithelkarzinom. TK: Talgdrüsenkarzinom. MM: Malignes Melanom. MK: Merkelzellkarzinom

5.2.1.2 Fragestellung: Inwiefern unterschieden sich die Krankheitsbilder in ihrer Altersverteilung?

Die Altersverteilungen zeigen bei jeder Diagnose ein ähnliches Bild (Für eine Visualisierung siehe Anhang D). Die Mediane wiesen keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,926$)⁴.

⁴ Kruskal-Wallis-Test: Ausgenommen der Merkelzellkarzinome wegen geringer Fallzahl

Demnach kann angenommen werden, dass das Alter kein relevanter Confounder in Bezug auf Zusammenhänge zwischen dem Krankheitsbild und anderen Merkmalen ist.

5.2.1.3 Fragestellung: Inwiefern unterschieden sich die Krankheitsbilder in ihrer Tumorgröße?

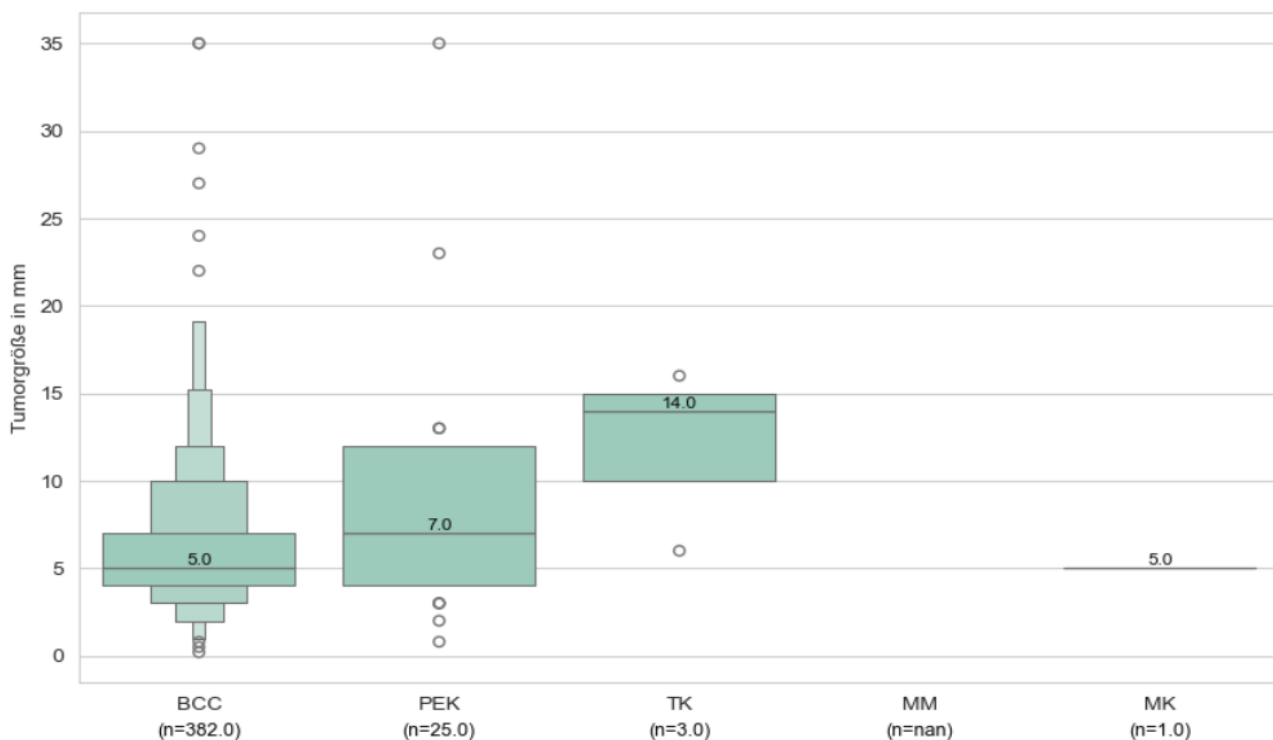


Abbildung 12 - Boxenplot der Tumorgröße nach Diagnose inklusive Angabe des Medians und der Fälle (n)

Die durchschnittliche Größe der Basalzellkarzinome betrug 6,05 mm, wobei der Median bei 5 mm lag. Die Durchschnittsgröße der Plattenepithelkarzinome betrug 8,83 mm, der Median 7 mm. Damit waren Plattenepithelkarzinome signifikant größer als Basalzellkarzinome ($p = 0,028$)⁵. Bei den Talgdrüsenkarzinomen konnte lediglich in drei Fällen die Tumorgröße aus den Daten ermittelt werden, wobei diese mit einer durchschnittlichen Größe von 12 mm und einem Median von 14 mm als auffallend groß imponierten.

Plattenepithelkarzinome scheinen also durchschnittlich zum Zeitpunkt der Diagnose im Lidbereich etwa zwei bis drei Millimeter größer zu sein als Basalzellkarzinome. Über Talgdrüsenkarzinome soll wegen der kleinen Fallzahl keine Aussage getroffen werden, jedoch scheinen diese in der Tendenz zum Zeitpunkt der Diagnose noch ausgedehnter zu sein.

⁵ Mann-Whitney U-Test

5.2.1.4 Fragestellung: Inwiefern wiesen die verschiedenen Krankheitsbilder im Lidbereich unterschiedliche Einteilungen in Prognosestadien auf?

Basalzellkarzinome wiesen in 96,7 % der Fälle das Stadium IA oder IB., in 2,5 % das Stadium IIA auf. Höhere Stadien wurden somit nur in 0,8 % der Fälle festgestellt. Demgegenüber wurden Plattenepithelkarzinome in jeweils 2,2 % der Fälle dem Stadium III oder IV zugeordnet. Das Stadium I lag in 87 % der Fälle vor, wobei der Anteil des Stadiums IB mit 19,6 % deutlich höher war als bei den Patienten mit Basalzellkarzinom. Auch das Stadium II hat mit 8,7 % einen höheren Anteil. Bei den Patienten mit Talgdrüsenkarzinomen machten die Stadien IA und IB nur 62,5 % der Fälle aus. 25 % wurden dem Stadium IIA und 12,5 % dem Stadium IV zugeordnet. Patienten mit malignen Melanomen wurden in 66,7 % der Fälle dem Stadium IA oder IB zugeordnet. Die Stadien IIB und IV machten jeweils 16,7 % der Fälle aus. Das Staging der Merkelzellkarzinome geht aus den Daten leider nicht hervor.

Basalzellkarzinome wurden am häufigsten prognostisch günstigen Stadien zugeordnet. Im Vergleich dazu wurden bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen relativ mehr als 3-mal häufiger Stadium II und sogar 11-mal häufiger Stadium III oder IV diagnostiziert ($p < 0,05$). Das prognostisch ungünstigste Stadium IV wurde bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, Talgdrüsenkarzinomen und malignen Melanomen jeweils einmal festgestellt. Aufgrund der geringen Fallzahlen hatte das Stadium IV somit bei Malignem Melanom und Talgdrüsenkarzinom einen deutlich höheren relativen Anteil.

Die Häufigkeitsverteilungen unterschieden sich somit signifikant in Abhängigkeit von der Diagnose. ($p < 0,01$)⁶

⁶ Monte-Carlo-Simulation → Cramers $V = 0,28$ (Ausgenommen der Merkelzellkarzinome wegen geringer Fallzahl)

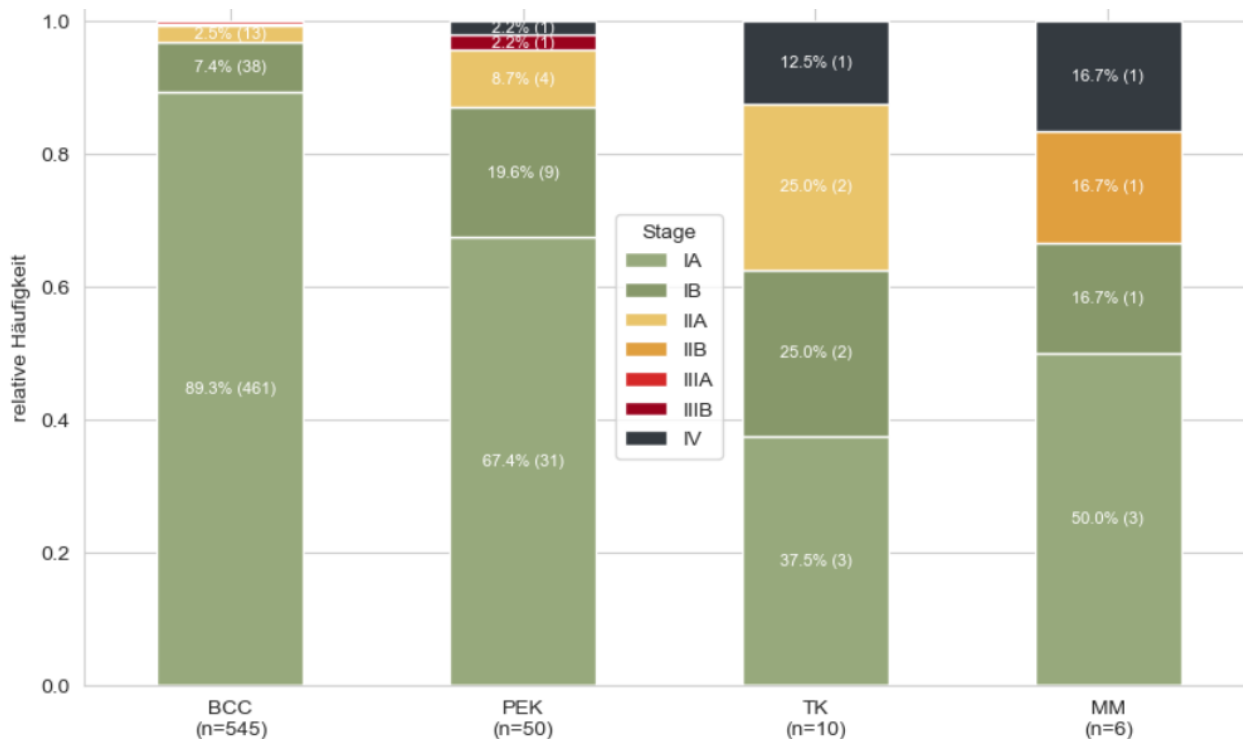


Abbildung 13 - relative Häufigkeiten der Stagings in Abhängigkeit der Diagnose inklusive Fallzahlen in Form von ($n = x$). Absolute Häufigkeiten sind in Klammern hinter den Prozentangaben angegeben.

5.2.1.5 Fragestellung: Inwiefern wiesen die verschiedenen Krankheitsbilder im Lidbereich unterschiedliche Einteilungen in T- Stadien auf?

Hier zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Stadienverteilung. So wurde das Stadium T1 am häufigsten bei Basalzellkarzinomen diagnostiziert (89,5 %). Es folgten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, die zu 67,4 % dem Stadium T1 zugeordnet werden konnten. Bei den malignen Melanomen wurde ein Anteil von 50 % der Tumoren als T1 klassifiziert, während bei den Talgdrüsenkarzinomen lediglich 42,9 % dieser Einstufung zugeordnet wurden. Eine T2-Einstufung erfolgte prozentual am häufigsten bei Talgdrüsenkarzinomen (57,1 %), gefolgt von malignen Melanomen (33,3 %), Plattenepithelkarzinomen (33,3 %) und schließlich Basalzellkarzinomen (9,1 %). T3 wurde prozentual am häufigsten bei malignen Melanomen beobachtet. Bei Plattenepithelkarzinomen wurden 6,5% und bei Basalzellkarzinomen 0,7 % der Läsionen als T3 eingestuft. Das Stadium T4 wurde ausschließlich bei Basalzellkarzinomen diagnostiziert. (0,58 %).

Patienten mit Basalzellkarzinom wiesen somit den höchsten Anteil an T1-klassifizierten Tumoren auf. T3 und T4 wurden trotz der hohen Anzahl nur sehr selten diagnostiziert. Demgegenüber wiesen die anderen Erkrankungen einen deutlich höheren Anteil an T2 und im Falle der Plattenepithelkarzinome und des malignen Melanoms auch an T3 auf.

Die Häufigkeitsverteilungen unterschieden sich somit signifikant in Abhängigkeit von der Diagnose. ($p < 0,05$)⁷

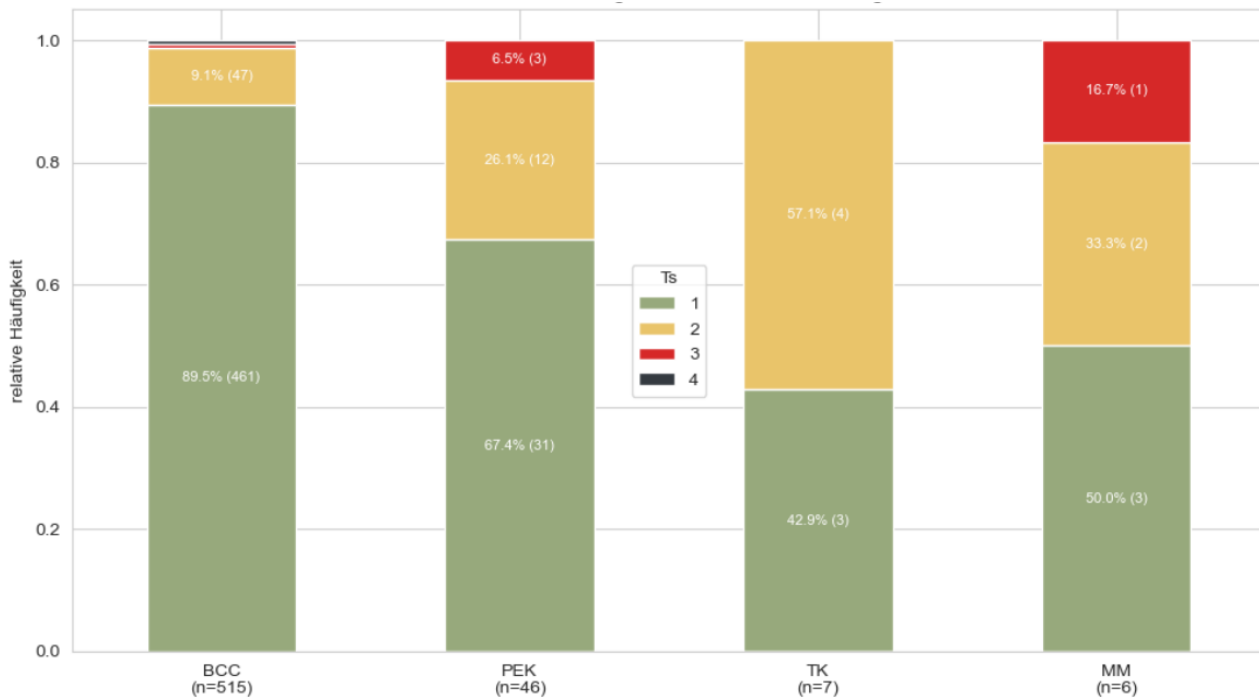


Abbildung 14 - relative Häufigkeiten der T- Stadien in Abhängigkeit der Diagnose inklusive Fallzahlen in Form von ($n = x$). Absolute Häufigkeiten sind in Klammern hinter den Prozentangaben angegeben.

5.2.1.6 Fragestellung: Inwiefern unterschieden sich die Krankheitsbilder in Bezug auf die Anzahl an Nachresektionen?

Auch hier zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Verteilung der Stadien. Im Durchschnitt wurden 0,95 Nachresektionen beim Basalzellkarzinom durchgeführt, was eine geringere Anzahl im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen (1,23) und malignen Melanomen (2) darstellt. Eine auffällige Abweichung ist jedoch bei den Talgdrüsenkarzinomen zu beobachten, bei denen lediglich durchschnittlich 0,67 Nachresektionen erforderlich waren. Bei den zwei hier untersuchten Merkelzellkarzinomen war keine Nachresektion erforderlich. Bei Plattenepithelkarzinomen wurde in 4,3 % der Fälle und damit relativ am häufigsten keine R0 Situation erreicht- bzw. angestrebt. Dies betraf ansonsten nur Patienten mit Basalzellkarzinomen, wo dies in 2,1 % der Fälle zutraf.

⁷ Monte-Carlo-Simulation → Cramers V = 0,15 (Ausgenommen der Merkelzellkarzinome wegen geringer Fallzahl)

Vergleicht man die Mittelwerte der Diagnosen insgesamt miteinander so ergaben sich signifikante Unterschiede ($p < 0,01$)⁸. Die Abweichung zwischen Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen war marginal signifikant. ($p = 0,062$)⁹

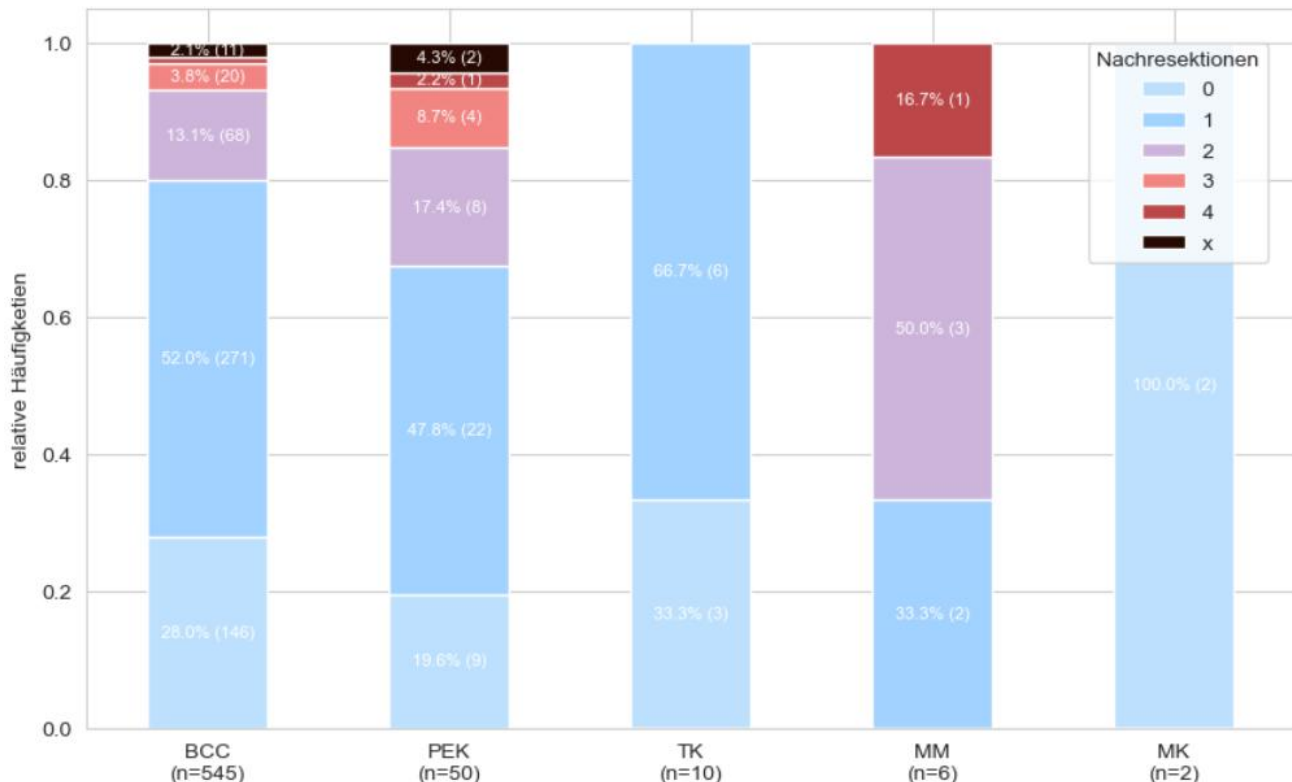


Abbildung 15 - relative Häufigkeiten der Nachresektionen in Abhängigkeit der Diagnose inklusive Fallzahlen in Form von ($n = x$). Absolute Häufigkeiten sind in Klammern hinter den Prozentangaben angegeben.

5.2.1.7 Fragestellung: Inwiefern unterschieden sich die Krankheitsbilder in Bezug auf die Lokalisation?

Bei einer Gegenüberstellung der Verteilung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen zeigten sich signifikante Ähnlichkeiten. Die am häufigsten betroffenen Lokalisationen dieser beiden Diagnosen waren das Unterlid, gefolgt vom medialen Kanthus und dem Oberlid. Der laterale Kanthus stellte bei beiden Diagnosen den kleinsten Anteil dar, wobei der Anteil beim Plattenepithelkarzinom mit 4,2 % etwas größer war als beim Basalzellkarzinom. Bei den übrigen Krankheitsbildern wichen die Häufigkeitsverteilungen von den hier beobachteten maßgeblich ab, wobei auch hier wieder die geringe Fallzahl zu beachten ist. Das Talgdrüsenkarzinom zeigte eine gleichmäßigere Verteilung über alle Tumorlokalisationen auf, wobei der mediale Kanthus und das Oberlid hier im Vergleich unterrepräsentiert waren. Die malignen Melanome wiesen eine Gleichverteilung zwischen

⁸Kruskal-Wallis-Test → ϵ^2 : 0.02 (Ausgenommen der Merkelzellkarzinome wegen geringer Fallzahl)

⁹ Mann-Whitney – U-Test → r : -0,11

Unterlid, Oberlid und medialem Kanthus auf. Das Merkelzellkarzinom wurde ausschließlich am Oberlid diagnostiziert.

Die Häufigkeitsverteilungen der Lokalisationen nach Diagnose unterschieden sich signifikant voneinander. ($p < 0,001$)¹⁰

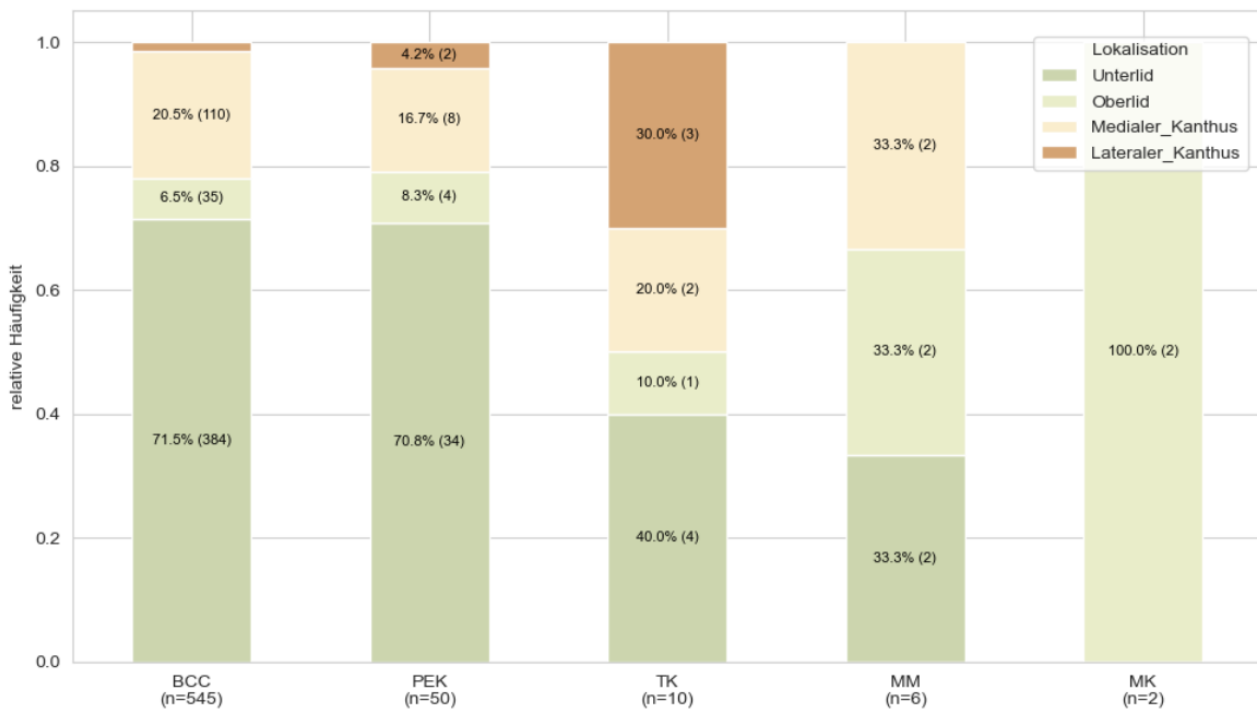


Abbildung 16 - relative Häufigkeiten der Lokalisationen in Abhängigkeit der Diagnose inklusive Fallzahlen in Form von ($n = x$). Absolute Häufigkeiten sind in Klammern hinter den Prozentangaben angegeben.

5.2.1.8 Fragestellung Inwiefern unterschieden sich die Krankheitsbilder im Bezug auf die Rezidivrate?

Bei Patienten mit Basalzellkarzinom wurde in 8,3 % der Fälle ein Rezidiv beobachtet, während bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in 13 % der Fälle ein Rezidiv auftrat. Patienten mit Talgdrüsenkarzinom wiesen mit 22,2 % deutlich häufiger Rezidive auf. Bei Patienten mit malignem Melanom manifestierte sich ein Rezidiv sogar bei jedem zweiten Patienten. Bei den zwei Patienten mit Merkelzellkarzinom konnte kein Rezidiv beobachtet werden.

Die Unterschiede waren signifikant. ($p < 0,05$)¹¹

¹⁰ Monte-Carlo-Simulation. → Cramers V: 0,2 (Ausgenommen der Merkelzellkarzinome wegen geringer Fallzahl)

¹¹ Monte-Carlo-Simulation → Cramers V = 0,16 (Ausgenommen der Merkelzellkarzinome wegen geringer Fallzahl)

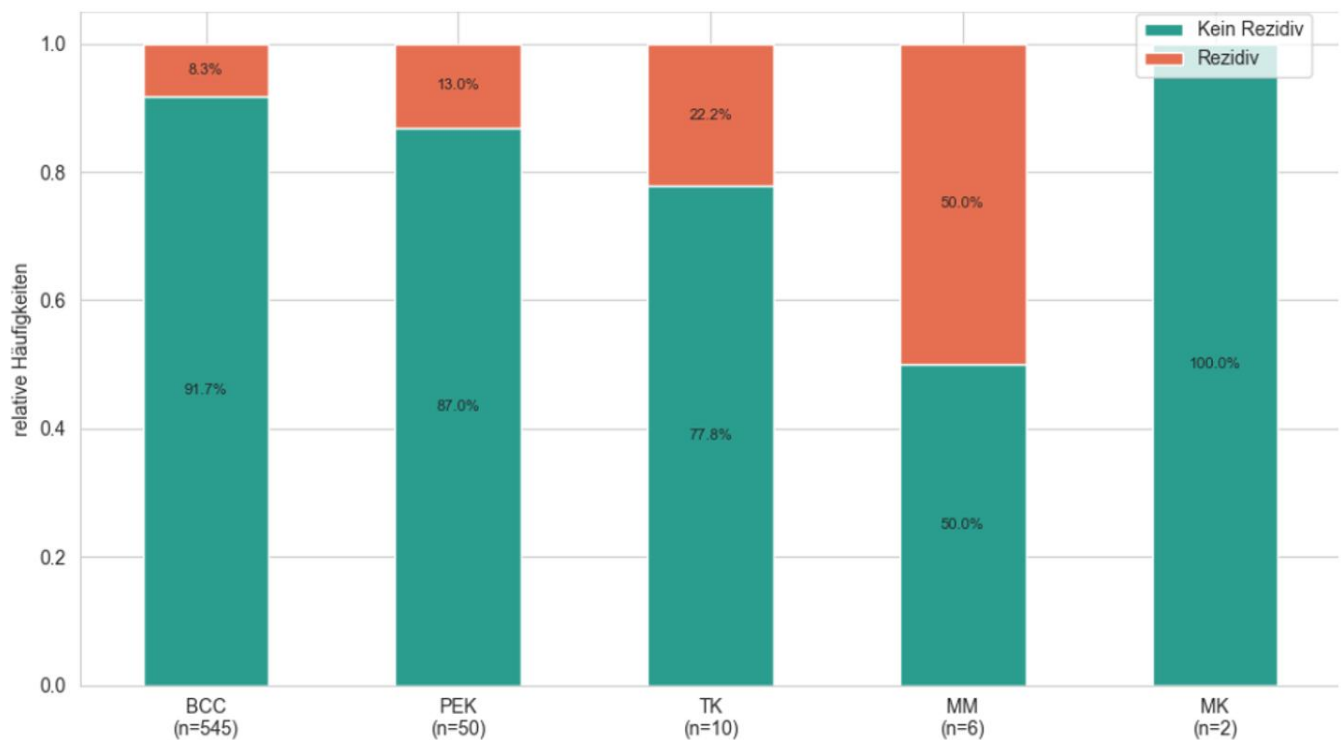


Abbildung 17 - Rezidivrate in Abhängigkeit der Diagnose inklusive Fallzahlen in Form von (n = x)

5.2.2 Rezidive

5.2.2.1 Fragestellung: Bestand ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und dem Geschlecht?

Die relative Anzahl an Rezidiven wich zwischen männlichen und weiblichen Patienten kaum voneinander ab. (Siehe Anhang E) Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. ($p = 0,59$)¹².

5.2.2.2 Fragestellung: Bestand ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und dem Alter?

Zwischen Alter und Rezidivrate konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. ($p = 0,25$)¹³. In der Tendenz waren Patienten mit Rezidiven jedoch etwas jünger (siehe Anhang F). Dieser Effekt ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit unter anderem auf die erhöhte Sterblichkeitsrate im Alter zurückzuführen.

¹² Chi-Quadrat Test

¹³ Mann-Whitney-U-test

5.2.2.3 Fragestellung: Bestand ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und der Tumorgroße?

Die mittlere Tumorgroße von Patienten, bei denen zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv festgestellt wurde, betrug 6,9 mm, bei Patienten ohne nachfolgendes Rezidiv waren es 6,1 mm. Auch wenn hier eine Tendenz erkennbar ist, konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,31$)¹⁴(siehe Anhang G).

5.2.2.4 Fragestellung: Bestand ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und dem vorliegenden prognostischen Stadium?

In der Gruppe der 487 Patienten, die dem Prognosestadium IA zugeordnet wurden, konnte in 7,7 % der Fälle ein Rezidiv diagnostiziert werden. In Bezug auf die 47 Patienten, welche in das Prognosestadium B eingeteilt wurden, betrug die Rezidivrate 17 %. Bei den 20 Patienten, die dem Prognosestadium IIA zugeordnet wurden, lag die Rezidivrate bei 20 %. In den vier Fällen, in denen ein Stadium IIB oder IIIA festgestellt wurde kam es nicht zu einem Rezidiv. Beim Stadium IV kam es in zwei von drei Fällen zu einem Rezidiv. (siehe Anhang H)

Betrachtet man aufgrund der Fallzahlen für diesen Zusammenhang nur die Stadien IA, IB und IIA ergab sich hier ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang. ($p < 0,05$)¹⁵

5.2.2.5 Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und der T-Klassifikation?

Auch hier ließ sich ein fast identisches Bild erkennen. In 7,7 % der Fälle wurde bei den 480 Patienten, bei denen eine Läsion der T1-Klassifikation diagnostiziert wurde, ein Rezidiv festgestellt. Bei den 62 Patienten, bei denen eine T2- Klassifikation vorlag, betrug die Rezidivrate 19,4 %. Von den sieben Patienten mit einem T3- Karzinom konnte bei einem ein Rezidiv festgestellt werden. Von den zwei Patienten mit einem T4-Karzinom wies keiner ein Rezidiv auf. (siehe Anhang I)

Auch hier lag ein signifikanter Zusammenhang vor ($p < 0,05$)¹⁶

¹⁴ Mann-Whitney-U-test

¹⁵ Chi-Quadrat Test (Cramérs V: 0.11)

¹⁶ Monte-Carlo-Simulation (Cramérs V: 0.14).

5.2.2.6 Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und der Anzahl an Nachresektionen?

Von den 149 Patienten, bei denen nach dem ersten Eingriff schon eine R0 Situation vorlag, zeigten 6,8 % ein Rezidiv. Bei den 166 Patienten bei denen eine Nachresektion erfolgte lag die Rezidivrate mit 5,3 % sogar etwas niedriger. Von den 73 Patienten, bei denen zwei Nachresektionen erfolgten, konnte in 18,1 % der Fälle ein Rezidiv beobachtet werden. In den 20 Fällen, in denen 3 Nachresektionen notwendig waren kam es zu einer Rezidivrate von 35 %. Bei den 7 Patienten, bei denen vier Nachresektionen erfolgten, wurde im Verlauf bei 42,9 % ein Rezidiv festgestellt.

Lag nach der ersten Nachresektion also noch keine R0- Situation vor. so steigerte sich mit jedem weiteren erfolglosen Eingriff die Rezidivrate erheblich. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl an Nachresektionen und der Rezidivrate war sehr signifikant. ($p < 0,0001$)¹⁷

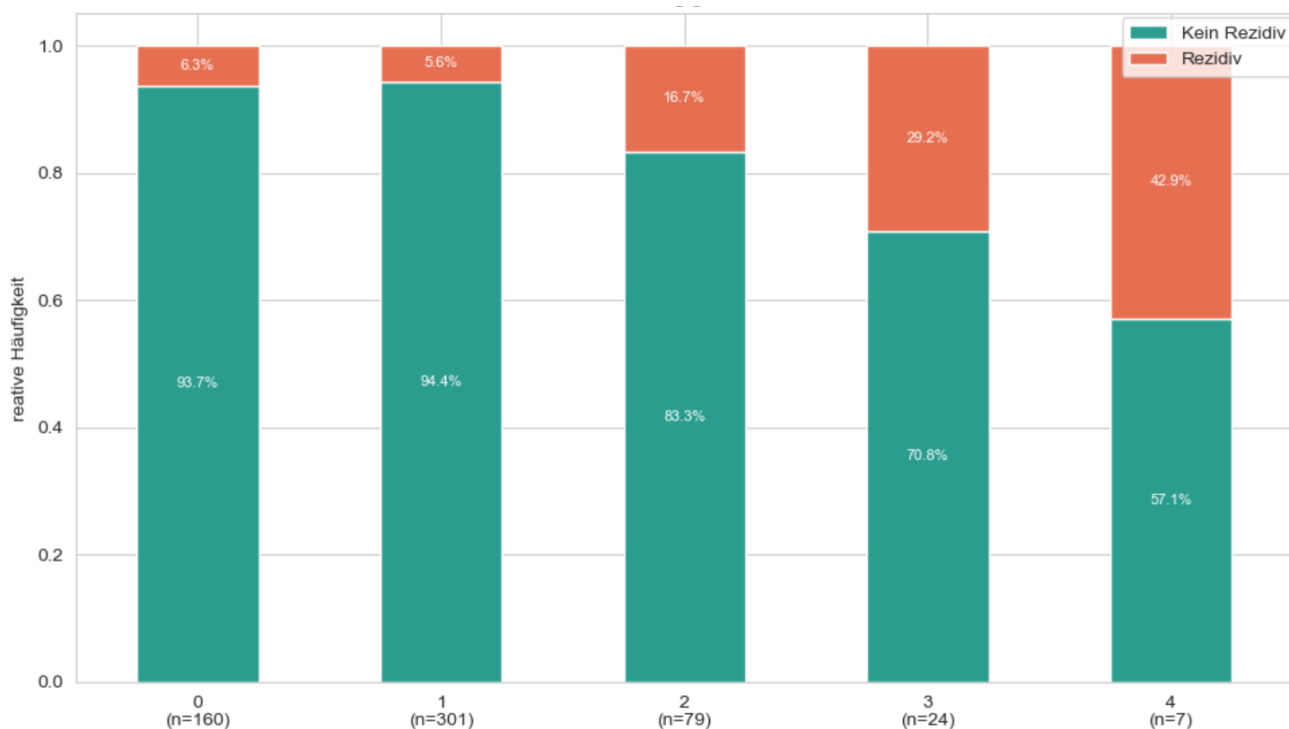


Abbildung 18 - Rezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl an Nachresektionen inklusive Fallzahlen in Form von (n = x) ..

¹⁷ Monte-Carlo-Simulation → Punkt-Biseriale Korrelation: 0.21

5.2.2.7 Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und der Lokalisation am Augenlid?

Von den 456 Fällen, bei denen der Tumor im Lidbereich lokalisiert war, wurde bei 7,9 % ein Rezidiv festgestellt. Bei den 129 Fällen, bei denen der Tumor im Lidwinkel lokalisiert war, wurde in 14,1 % der Fälle ein Rezidiv festgestellt. (siehe Anhang J)

Zwischen Rezidivrate und Lokalisation lag ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang vor ($p < 0,05$).¹⁸

¹⁸ Chi-Quadrat Test (Cramérs V = 0,087)

5.3 Multivariate Analyse der Rezidivrate

5.3.1 Die multivariate logistische Regression

Die bivariate Analyse ergab, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs signifikant erhöht war, wenn

- mehr als eine Nachresektion durchgeführt wurde
- der Tumor am Lidwinkel lokalisiert war
- ein malignes Melanom, Talgdrüsenkarzinom oder Plattenepithelkarzinom vorlag
- ein höheres T-Stadium vorlag
- ein höheres prognostisches Stadium vorlag.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass zahlreiche dieser Einflussfaktoren auch untereinander Wechselwirkungen aufweisen. So besteht wie oben besprochen ein starker Zusammenhang zwischen der Diagnose und der Lokalisation am Augenlid, sowie der Diagnose und der Anzahl an Nachresektionen. Des Weiteren konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem T-Stadium und der Anzahl an Nachresektionen sowie dem T-Stadium und der Lokalisation festgestellt werden.

Aufgrund der Vielzahl von Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate haben und Wechselwirkungen untereinander aufweisen, wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt. Ein solches Modell hat das Ziel, die binäre Zielvariable (in diesem Fall Rezidiv / kein Rezidiv) basierend auf mehrerer Kenngrößen vorherzusagen. Dabei wird eine Gleichung aufgestellt, die die Beziehung zwischen den unabhängigen Variablen und dem der Zielvariable beschreibt. Das Ergebnis dieser Gleichung wird dann über die logistische Funktion in die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses umgewandelt. (Sperande, 2014)

Auf diese Weise können alle Variablen gleichzeitig in einem Modell betrachtet werden. Auch Wechselwirkungen zwischen den Variablen können durch die Einführung von Interaktionstermen so besser berücksichtigt und als Störfaktoren identifiziert werden.

Die Validität und Generalisierbarkeit des Modells wird über eine 5 Felder-Kreuzvalidierung überprüft.

5.3.2 Verwendete Prädiktoren und Bedingungen

Neben den oben genannten Merkmalen wurden Geschlecht und Alter in das Modell aufgenommen, da dies zu einer Verbesserung des Modells führte. Fälle, bei denen der erste Eingriff innerhalb der letzten 6 Monate des Beobachtungszeitraums erfolgte, wurden nicht in das Modell mit aufgenommen. Dies betraf 49 Fälle. Die beiden Fälle, bei denen ein Merkelzellkarzinom vorlag, wurden aufgrund der geringen Fallzahl ebenfalls nicht einbezogen. Gleiches gilt für die Patienten, bei denen erst gar keine R0 Situation erreicht wurde. Dies betraf 13 Fälle. Bei der Anzahl an Nachresektionen wurden keine und eine Nachresektion gleich bewertet, da die erste Nachresektion keinen negativen Einfluss auf die Rezidivrate zu haben scheint. (siehe Abbildung 18) Diese Optimierung führte ebenfalls zu einer Verbesserung des Modells.

5.3.3 Auswertung des Modells

Tabelle 7 -Ergebnisse der logistischen Regression bezüglich der untersuchten Einflussfaktoren. Der Geschätzte Koeffizient gibt die Änderung der Zielvariabel an, wenn sich die Untersuchte Kenngröße ändert, die anderen Variablen aber konstant gehalten werden. Die Odds Ratio ist der Exponentialwert des geschätzten Koeffizienten und leichter zu interpretieren. Er gibt an, um welchen Faktor sich die Wahrscheinlichkeit der Zielvariabel in Abhängigkeit der untersuchten Kenngröße verändert. Die Tabelle ist nach aufsteigender Odds Ratio sortiert.

Merkmal	Geschätzter Koeffizient	Standardfehler des Koeffizienten	Odds Ratio	p
Alter	- 0,005	0,014	0,99	0,75
Weibliches Geschlecht	0,02	0,36	1,02	0,96
T - Stadium	0,07	0,39	1,08	0,85
Plattenepithelkarzinom	0,24	0,58	1,27	0,68
Lokalisation im Lidwinkel	0,65	0,37	1,92	0,08
Staging	0,65	0,54	1,92	0,23
Anzahl an Nachresektionen	0,96	0,20	2,61	< 0,0001
Malignes Melanom	1,5	0,99	4.5	0,13
Talgdrüsenkarzinom	2,25	0,98	9.5	0,02

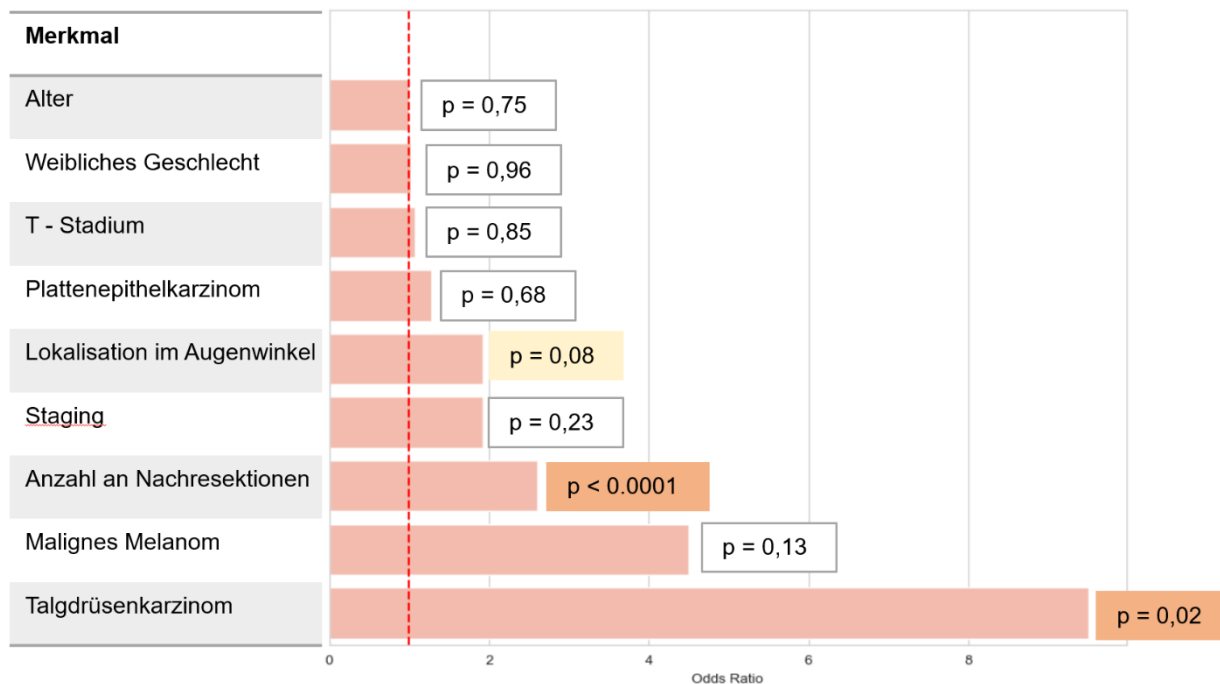


Abbildung 19 Balkendiagramm der Odds Ratios je nach Merkmal inklusive p - Wert. Signifikante und grenzwertig-signifikante Ergebnisse sind farblich hervorgehoben.

5.3.3.1 Statistisch signifikante Prädiktoren

Der signifikanteste Prädiktor war die Anzahl der Nachresektionen. Mit einer Erhöhung der Rezidivrate um mehr als das Doppelte pro Nachresektion scheint dieses Merkmal häufig der treibende Faktor für die Erhöhung der Rezidivrate z.B. bei höherem T-Stadium zu sein. Das Vorliegen der Diagnose Talgdrüsenkarzinom hatte mit einem mehr als 9-fachen Risiko im Vergleich zum Basalzellkarzinom den stärksten Einfluss auf die Rezidivrate.

5.3.3.2 Statistisch marginal-signifikante Prädiktoren

War der Tumor im Lidwinkel statt im Lidbereich lokalisiert, schien dies das Rezidivrisiko um etwa das Doppelte zu erhöhen. Jedoch war dieser Effekt nur marginal signifikant. ($p = 0,08$)

5.3.3.3 Nicht signifikante Prädiktoren

In Übereinstimmung mit den Erwartungen wurde festgestellt, dass das Alter und das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die geschätzte Rezidivrate aufweisen. Die Tatsache, dass die Odds Ratios und p-Werte dieser beiden Faktoren nahezu den Wert 1 annehmen, spricht in diesem Zusammenhang für die Spezifität des Modells.

Das vorliegende T-Stadium wies ebenfalls eine Odds Ratio und einen p-Wert nahe 1 auf. Da diese außer bei malignen Melanomen direkt mit der Tumorgroße korreliert, scheint diese also ebenfalls als Prädiktor der Rezidivrate vernachlässigbar zu sein.

Dies gilt gleichermaßen für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms.

Das Staging wies eine leicht höhere Odds Ratio auf, der Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant. Für das Vorliegen eines malignen Melanoms konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,12$). Dies ist im Anbetracht der hohen Odds Ratio von 4,5 aber vor allem auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen. In der Zusammenschau lässt sich also im Trend durchaus eine erhöhte Rezidivrate bei Vorliegen eines malignen Melanoms vermuten.

.

5.3.3.4 Bewertung der Modellgüte

Aufgrund der limitierten Ereigniszahl („Rezidiv“) wurde eine LASSO-regularisierte logistische Regression zur Vermeidung von Overfitting durchgeführt (Peduzzi, et al. 1996). Das optimierte Modell behielt alle 9 Prädiktoren bei, was darauf hindeutet, dass alle Variablen einen Beitrag zur Vorhersage leisten. Die Ergebnisse sollten aber insbesondere für kleine Subgruppen aufgrund der limitierten Ereigniszahlen dennoch vorsichtig interpretiert werden.

Das Modell weist einen Pseudo- R^2 -Wert von 0,144 auf. Somit können allein mit diesem Modell etwa 14 % der Rezidive erklärt werden, was einer mäßigen Erklärungskraft entspricht. Mit einer Area Under the Curve (AUC) von 0,77 weist das Modell eine gute Unterscheidungskraft zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv auf (siehe Anhang K). Zusammen mit einer Genauigkeit von 90 % in der 5-Felder-Kreuzvalidierung zeigt das Modell insgesamt eine stabile Leistungsfähigkeit. Das Modell als Ganzes war hoch signifikant ($p < 0,0001$). (Groß, 2015) (Hosmer Jr, et al., 2013) (Weiß, 2019)

6 Diskussion

6.1 Auffälligkeiten der Häufigkeitsverteilungen der Krankheitsbilder und mögliche Zusammenhänge zum Geschlecht

6.1.1 Überrepräsentation von Basalzellkarzinomen in der vorliegenden Population

Die Daten zur Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Krankheitsbilder des vorliegenden Patientenkollektivs wurden zunächst mit einer aktuellen Studie zu Lidtumoren in Deutschland verglichen (Alfaar, et al., 2022). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Anschließend wurden die vorliegenden Häufigkeiten mit der Population der an Hautkrebs (lokalisationsunabhängig) Erkrankten in Deutschland verglichen. Dazu wurden zunächst die Daten des RKI (Ronckers, et al., 2023) mit den relativen Häufigkeitsverteilungen von Leiter et al. verrechnet. Aus den Daten des RKI ergaben sich die Häufigkeitsverteilungen von malignen Melanomen zu nicht-melanotischen Malignitäten, aus den Daten von Leiter et al. die Häufigkeitsverteilung innerhalb der nicht melanotischen-Malignitäten. Der Unterschied in der Verteilung war signifikant. ($p < 0,0001$)¹⁹ (siehe Tabelle 8 - Relative Häufigkeitsverteilung der Hautkrebsdiagnosen unterschiedlicher Populationen

Tabelle 8 - Relative Häufigkeitsverteilung der Hautkrebsdiagnosen unterschiedlicher Populationen

Diagnose	Relative Häufigkeiten in % (hier vorliegende Studie)	Relative Häufigkeiten in % (Alfaar, et al., 2022)	Relative Häufigkeiten in % (Leiter, et al., 2017 Sep), (Ronckers, et al., 2023)
	(Augenlid)	(Lidbereich)	(Haut allgemein)
Basalzellkarzinom	88,9	87,05	62,91
Plattenepithelkarzinom	8,2	10,06	24,26
Malignes Melanom	1	1,11	10,14
Andere Karzinome	1,6 + 0,3	1,22	2,69

¹⁹ Chi-Quadrat Anpassungstest → Cramers V = 0,54

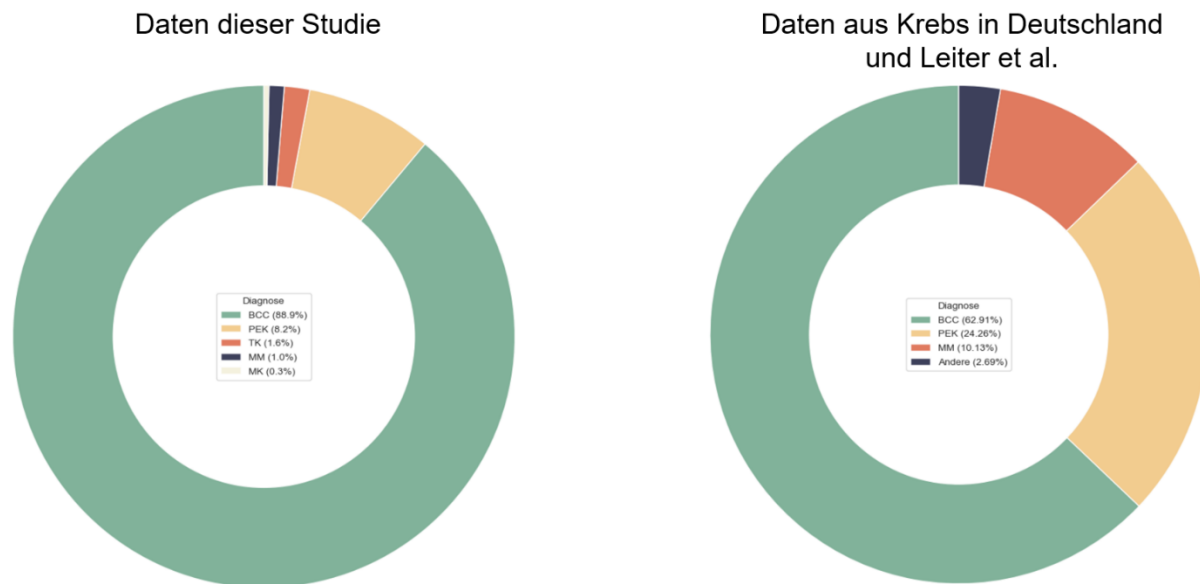


Abbildung 20 - relative Häufigkeiten der Diagnosen dieser Studie im Vergleich zu den Daten aus Krebs in Deutschland (Ronckers, et al., 2023) und Leiter et al. (2017)

Dabei zeigte sich, dass Basalzellkarzinome im Lidbereich prozentual häufiger vorzukommen scheinen als am Rest des Körpers. Plattenepithelkarzinome machten mit 8,2 % einen etwa dreimal geringeren Anteil aus. Maligne Melanome waren mit etwa 1 % sogar etwa zehnmalseltener.

Möglicherweise ist diese auffällige Verteilung auf die hohe chronische UV-Exposition im Lidbereich zurückzuführen. Allerdings beschreibt die aktuelle Leitlinie einen im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen weniger stark und konsistenten Zusammenhang zwischen UV-Belastung und Basalzellkarzinomen (Lang et al., 2024). Dennoch manifestieren sich Basalzellkarzinome mit einem Anteil von etwa 80 % bevorzugt im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere an stark UV-exponierten Arealen wie den sogenannten „Sonnenterrassen“ (Leiter-Stöppke, 2020)

Um zu überprüfen, ob sich diese anatomische Präferenz auch in der Verteilung am Augenlid widerspiegelt, wurden die Häufigkeiten von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen zwischen Unter- und Oberlid verglichen. Aufgrund der höheren UV-Belastung des Unterlids (Wisdorf, 2023) wäre bei einer relevanten UV-Assoziation ein höherer Unterlid-Präferenz der Plattenepithelkarzinomen zu erwarten gewesen. Die Analyse zeigte, dass sowohl Basalzellkarzinome als auch Plattenepithelkarzinome bevorzugt im Unterlid auftraten, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tumorarten. (siehe Abbildung 16). Das lässt den Schluss zu, dass andere Faktoren für die Überrepräsentation der Basalzellkarzinome im Lidbereich verantwortlich sind.

Ein möglicher Selektionsbias der hier vorliegenden Studie könnte in diesem Zusammenhang sogar zu einer Unterschätzung der Häufigkeit der Basalzellkarzinome führen, da diese häufig auch ambulant in Praxen operiert werden. (vgl. S.69)

6.1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Häufigkeitsverteilungen der Diagnosen im Lidbereich

Die Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeiten der Krankheitsbilder ergab, dass Frauen im Vergleich zur männlichen Population prozentual häufiger an Basalzellkarzinomen erkranken. Die Analyse unter Zuhilfenahme des bayesianischen Dirichlet-Multinomial-Modells legte nahe, dass die erhöhte relative Häufigkeit von Basalzellkarzinomen bei Frauen mit hoher Wahrscheinlichkeit tatsächlich auf eine erhöhte Erkrankungsrate genau dieser Diagnose zurückzuführen war. (siehe Abbildung 11)

6.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Altersverteilung

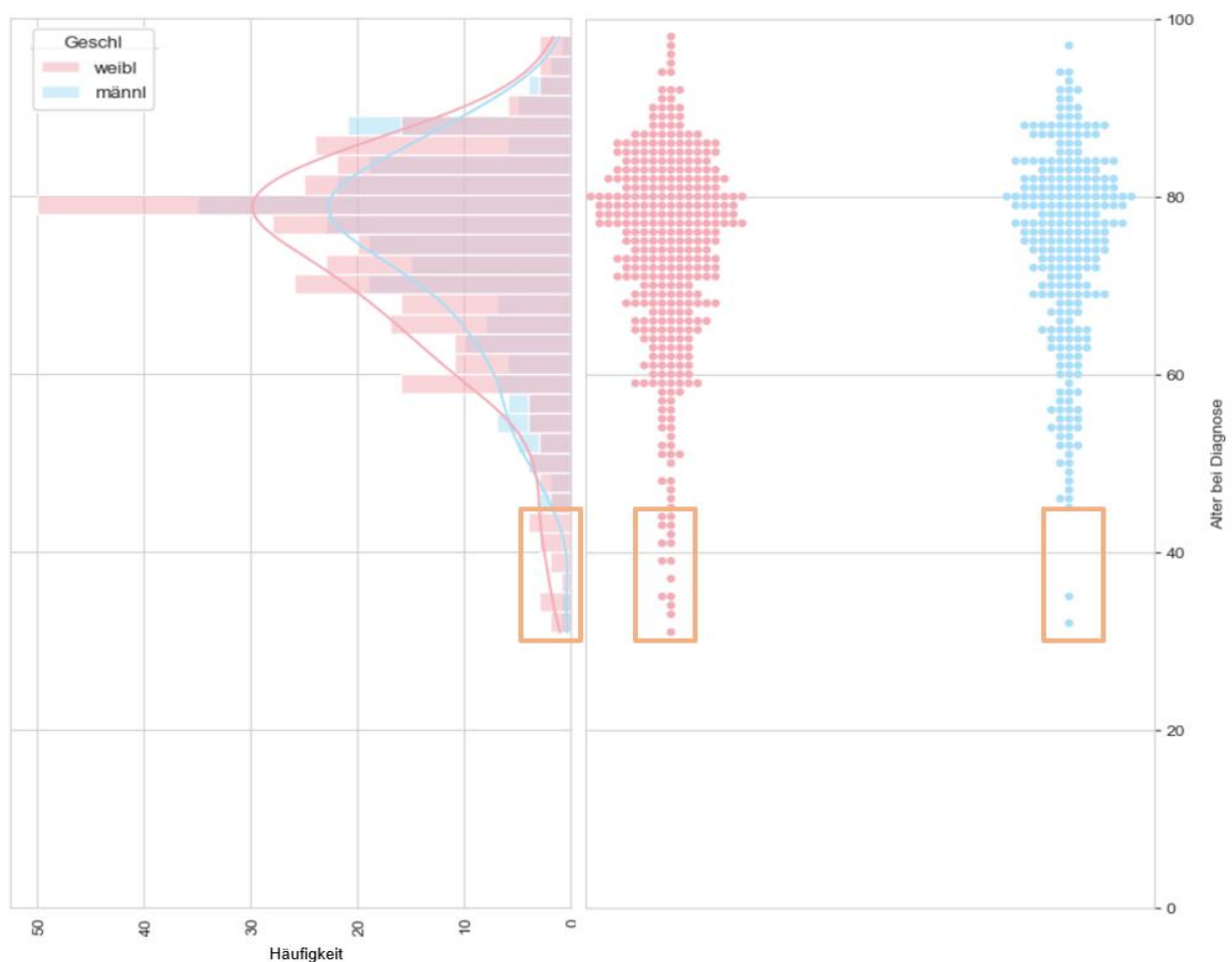


Abbildung 3 - Histogramm und Swarmplot der Altersverteilung nach Geschlecht. Im Swarmplot symbolisiert jeder Punkt einen Patienten des entsprechenden Geschlechts und Alters. In den Orangefarbenen Kästchen ist die Altersspanne 30 bis 45 hervorgehoben.

Vergleicht man die Altersverteilung nach Geschlecht, so zeigt sich zunächst eine ähnliche Verteilung. Die Mediane beider Gruppen waren mit 76 Jahren identisch und auch die Mittelwerte lagen mit 74 Jahren bei den Männern und 73,1 Jahren bei den Frauen nahe beieinander. Diese Werte decken sich mit den Daten aus der Literatur. (Ronckers, et al., 2023) (Kappelin, et al., 2020). Es fällt jedoch auf, dass es sich bei den Patienten unter 45 Jahren fast ausschließlich um Frauen handelte. So lagen in dieser Altersspanne 15 (13 Basalzellkarzinome, 1 Talgdrüsenkarzinom, 1 Plattenepithelkarzinom) Fälle mit weiblichen aber nur 2 Fälle (1 Plattenepithelkarzinom, 1 Basalzellkarzinom) mit männlichen Patienten vor. Auch diese Beobachtung war signifikant ($p < 0,05$)²⁰ und deckt sich auch mit den Ergebnissen einer Studie aus Irland (Quigley, et al., 2019).

Während auch in anderen Körperregionen eine höhere Inzidenz von Basalzellkarzinomen bei jungen Frauen beschrieben wurde (Bassukas & Tatsioni, 2019), zeigte sich dieser Effekt in der vorliegenden Kohorte am Augenlid besonders ausgeprägt. Betrachtet man nur die Basalzellkarzinome, wird das Ungleichgewicht mit einem Verhältnis von 13:1 unter den < 45-jährigen Betroffenen noch deutlicher.

6.1.4 Überrepräsentation des weiblichen Geschlechts in der vorliegenden Population

Mit einer relativen Häufigkeit von 57,9 % waren in der vorliegenden Population signifikant mehr Frauen als Männer betroffen ($p < 0,01$)²¹. Dies deckt sich mit den Daten von Alfaar et al. (57,3 %, $p = 0,8$)²² zu malignen Lidtumoren in Deutschland. Auch Wisdorf konnte in seiner Promotionsarbeit mit einer relativen Häufigkeit von 58,9 % einen sehr ähnlichen Trend konstatieren (Wisdorf, 2023), ebenso wie Studien aus Wien (Told, et al., 2024) und Großbritannien (Pieh, et al., 1999). Betrachtet man jedoch die Daten zu dermalen Malignitäten insgesamt, unabhängig von der Lokalisation, zeigt sich jedoch, dass eigentlich mehr Männer als Frauen betroffen sind. So ergibt sich aus den Zahlen der aktuellen Ausgabe von „Krebs in Deutschland“ eine Verteilung von 53,8 % (männlich) zu 46,2 % (weiblich). Die hier vorliegende Population weicht davon hochsignifikant ab ($p < 0,0001$).²³

²⁰ Chi-Quadrat-Anpassungstest → Phi-Koeffizient: 0,49

²¹ Chi-Quadrat-Anpassungstest. Phi -Koeffizient: 0,11

²² Chi-Quadrat-Anpassungstest

²³ Chi-Quadrat-Anpassungstest → Phi – Koeffizient: 0,05

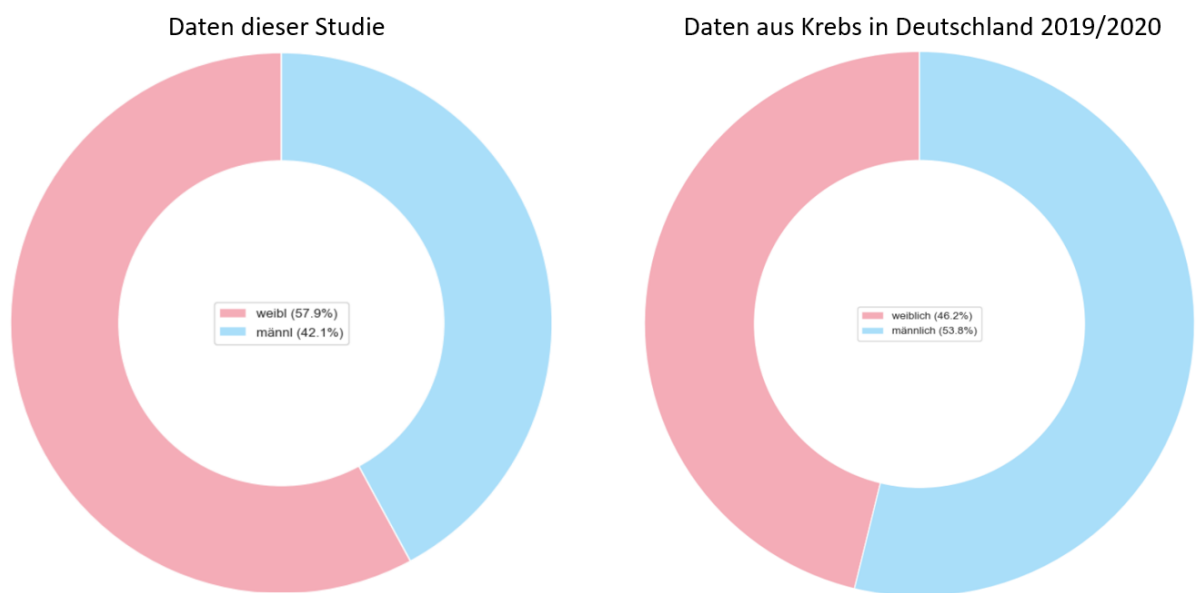


Abbildung 21 - Geschlechterverteilung dieser Studie im Vergleich zu den Daten aus Krebs in Deutschland (Ronckers, et al., 2023)

6.1.5 Zusammenführung der Befunde

Stellt man nun die signifikant erhöhte Rate an Basalzellkarzinomen im Lidbereich insgesamt mit der signifikant erhöhten Rate an Basalzellkarzinomen bei Frauen und dem erhöhten Anteil an Frauen im Patientenkollektiv insgesamt in einen inhaltlichen Zusammenhang, so liegt die Vermutung nahe, dass Frauen am Augenlid häufiger an Basalzellkarzinomen zu erkranken scheinen.

Hier scheinen aber auch deutliche regionale Unterschiede vorzuliegen, so beziehen sich die hier zitierten Studien alle auf ein Patientenkollektiv in Deutschland. Jankovic et al. stellten aber in Serbien und Bosnien Herzegowina einen Anteil von 45,05 %, Wu et al in Australien einen Anteil von 43,6 % an weiblichen Patienten mit Basalzellkarzinomen im Lidbereich fest. (Wisdorf, 2023) (Wu, et al., 2014) (Jankovic, et al., 2010) Eine Studie aus Finnland konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Anteil an weiblichen und männlichen Patienten feststellen. (Saari, et al., 2001)

6.1.6 Mögliche Ursachen der erhöhten Rate an Basalzellkarzinomen bei Frauen

Die Fragestellung, warum gerade am Augenlid vermehrt Basalzellkarzinome bei Frauen auftreten, ist derzeit fast ausschließlich spekulativ zu betrachten.

Da eine erhöhte UV-Exposition als einer der maßgeblichsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen gilt, könnten verhaltensspezifisch begründete Unterschiede der UV-Exposition, wie beispielsweise die Verwendung von Solarien oder die Anwendung von Sonnenschutzmaßnahmen, eine wesentliche Rolle spielen. Eine Studie zum Verhalten von beruflich sonnenexponierten Menschen in Deutschland ergab geschlechterspezifische Unterschiede. Frauen verwendeten häufiger Sonnencreme, Männer dafür häufiger sonnenprotektiven Kopfschutz (Diehl, et al., 2023). In diesem Zusammenhang stellt sich jedoch die Frage, warum dies gerade im Lidbereich zu einer erhöhten Prävalenz bei Frauen führen sollte.

Auch hormonelle Unterschiede zwischen Frauen und Männern könnten eine Rolle spielen. So wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen Östrogen und reduzierter Hautalterung sowie besserer Wundheilung beschrieben. (Thronton, 2013) Die genauen Zusammenhänge erscheinen aber noch nicht klar erforscht. Auch stellt sich die Frage, warum gerade die Haut im Lidbereich hier einen divergierenden Trend aufweisen sollte im Vergleich zur übrigen Haut. Lokalisationsabhängige Unterschiede der Verteilung von Östrogenrezeptor α gegenüber Östrogenrezeptor β in der Haut sind zwar beschrieben, jedoch nicht für das Augenlid. (Lephart & Naftolin, 2022). Außerdem stehen hier stets Auswirkungen auf die Extrazelluläre Matrix der Dermis im Vordergrund, nicht aber auf die Epidermis.

In diesem Kontext sei zudem auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Kosmetika, insbesondere in der periorbitalen Region, hingewiesen. Die Inhaltsstoffe solcher unterliegen innerhalb der EU zwar einer strengen Regulierung, jedoch könnte auch die wiederkehrende mechanische Reizung beim Entfernen dieser eine Rolle spielen.

Die Beobachtung, dass gerade in den Altersgruppen unter 45 Jahren signifikant mehr Frauen an Basalzellkarzinomen erkrankten, könnte ein wichtiger Hinweis auf die Plausibilität möglicher Erklärungsansätze liefern. Dasselbe gilt für die Beobachtung, dass in der Tendenz bei Frauen häufiger das Augenlid im Vergleich zum Lidwinkel betroffen war. Dieser Effekt war aber nur marginal signifikant. ($p = 0,06$)²⁴ (siehe Anhang A für eine Visualisierung). Auch sollten die bereits diskutierten möglichen regionalen Unterschiede bei den Überlegungen Beachtung finden.

Um die tatsächliche Ursache der erhöhten Erkrankungsrate von Basalzellkarzinomen bei Frauen gerade in den Altersgruppen unter 45 Jahren, aber auch insgesamt im Lidbereich ausfindig zu machen, sind weitere Studien und Untersuchungen erforderlich. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass ähnliche Geschlechterverteilungen bei Talgdrüsenkarzinomen am Augenlid beobachtet wurden (siehe Kapitel 3.1.4.1). Auf diese Weise könnten gegebenenfalls weitere Rückschlüsse auf präventive Maßnahmen gezogen werden.

²⁴ Chi- Quadrat- Test $\rightarrow$ Cramers V = 0,11

6.2 Tumorlokalisation

Die Ergebnisse bestätigen die in der Literatur beschriebenen Befunde, wonach das Unterlid die häufigste Lokalisation darstellt, gefolgt vom medialen Lidwinkel, dem Oberlid und schließlich dem lateralen Kanthus (Cook & Bartley, 1999) (Told, et al., 2024). Aufgrund des hohen Anteils an Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen innerhalb der Population kommen Überlegungen zur UV- Exposition am ehesten in Betracht, um die Häufigkeitsverteilungen der Lokalisation zu erklären. In Bezug auf die Lokalisation lässt sich somit vermuten, dass das Oberlid im Vergleich zum Unterlid besser durch die Augenbraue geschützt sein könnte, wohingegen das Unterlid aufgrund der Lichtreflexion der Cornea eine besondere Gefährdung aufweist. Des Weiteren wird eine Einflussnahme der Tränenflüssigkeit in Form von chemischen und physikalischen Reizen diskutiert. (Shi, et al., 2017) (Wisdorf, 2023) Da diese sich am medialen Lidwinkel sammelt und drainiert wird, könnte dies ein Erklärungsansatz für das etwa 10-mal häufigere Vorkommen von Malignitäten im medialen im Vergleich zum lateralen Kanthus sein.

Vergleicht man die relativen Häufigkeiten der Lokalisationen von Basalzellkarzinomen mit denen von Wisdorf (2023) ergibt sich ein sehr ähnliches Bild. Allerdings waren in der vorliegenden Kohorte mehr Basalzellkarzinome am Unterlid und weniger am Oberlid zu finden, was zu einem signifikanten Unterschied in der Verteilung führte. ($p = 0,001$)

Tabelle 9 – Vergleich der relativen Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen unterschiedlicher Populationen

Lokalisation	Relative Häufigkeiten in % (Abbildung 5)	Relative Häufigkeiten in % (Wisdorf, 2023)
Unterlid	70,3	61,56
Oberlid	7,3	13,81
Medialer Kanthus	20,2	21,62
Lateraler Kanthus	2,2	2,7

Trotz dieser Abweichung bestätigt sich aber das Verteilungsmuster für Basalzellkarzinome im Lidbereich, nach dem im absteigender Reihenfolge das Unterlid, der mediale Kanthus, das Oberlid und schließlich der laterale Kanthus betroffen sind. (Shi, et al., 2017)

6.3 Tumorgröße und TNM – Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnose

Eine Betrachtung der Verteilung der Tumorgrößen zeigt eine rechtsschiefe Verteilung mit einem Überwiegen kleinerer Tumoren und einer geringen Anzahl größerer Tumoren. Dies erklärt die Abweichung zwischen Mittelwert und Median. Hinsichtlich der Größe der Läsionen lässt sich festhalten, dass bei der Diagnose die Hälfte der Läsionen eine Größe zwischen 4 und 7 mm aufweist. Dies lässt den Schluss zu, dass die Krankheitsbilder im Lidbereich vergleichsweise früh erkannt werden, was durch die prominente Position im Gesicht erklärt werden könnte. Zum Vergleich: Eine Studie aus Schweden stellte eine durchschnittliche Tumorgröße von 11 mm bei Patienten mit Basalzellkarzinomen fest (Kappelin, et al., 2020), in der hier vorliegenden Population lag die durchschnittliche Tumorgröße von Basalzellkarzinomen jedoch bei lediglich 6mm. Von den acht Fällen, bei denen eine Tumorgröße von über 20mm vorlag, handelte es sich bei sechs um Basalzellkarzinome und bei zwei um Plattenepithelkarzinome. In jeweils einem Fall pro Krankheitsbild manifestierten sich Lymphknotenmetastasen. Fernmetastasen wurden bei diesen Patienten nicht festgestellt. In fünf von acht Fällen konnte die Läsion mithilfe von maximal zwei Eingriffen entfernt werden, wobei kein Rezidiv beobachtet wurde.

Die präsentierten Befunde demonstrieren, dass trotz einer signifikanten Größe der Läsion im Lidbereich eine verzögerte Diagnosestellung auftreten kann, was jedoch nicht zwangsläufig mit einem schwerwiegenden Verlauf der Erkrankung assoziiert ist.

Die Verteilung der Tumorgrößen nach TNM-Klassifikation zeigt ein ähnliches Bild wie die zuvor dargestellten Ergebnisse. Zum Diagnosezeitpunkt liegt in etwa 87 % der Fälle eine T1-Klassifikation vor, Gleiches gilt für die Stadieneinteilung IA. Das spricht insgesamt für eine frühe Erkennung der Malignitäten im Lidbereich. Dennoch wurde insgesamt jeder hundertste Patient in das Prognosestadium III oder IV eingestuft. Lymphknotenmetastasen traten bei 3 von 613 Patienten auf, was einer Rate von 0,5 % entspricht. Fernmetastasen wurden ebenfalls in 3 Fällen beobachtet.

Obwohl das Basalzellkarzinom mit Abstand am häufigsten diagnostiziert wurde, konnten bei Patienten mit dieser Diagnose in keinem Fall Fernmetastasen nachgewiesen werden. Demgegenüber wiesen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in einem von 50 Fällen, mit Talgdrüsenkarzinomen in einem von 10 Fällen und mit malignen Melanomen in einem von sechs Fällen Fernmetastasen auf. Auch im Lidbereich scheint die Prognose der verschiedenen Malignitäten stark zu divergieren, daher sollen diese im Folgenden anhand der vorliegenden Daten miteinander verglichen werden.

6.4 Zusammenfassung und Vergleich der Lokalisation, Tumorgroße, TNM – Klassifikation und Rezidivrate der verschiedenen Diagnosen im Lidbereich untereinander und mit der Literatur ²⁵

6.4.1 Basalzellkarzinom

Basalzellkarzinome wurden mit etwa 72,5 % am häufigsten am Unterlid diagnostiziert. Der mediale Kanthus stellte mit einem Anteil von 20,5 % die zweitgrößte Gruppe dar, gefolgt vom Oberlid und schließlich dem lateralen Kanthus. Diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. (Wisdorf, 2023) (Pfeifer, et al., 2015) (Shi, et al., 2017) (Pieh, et al., 1999) Die durchschnittliche Tumorgroße zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 6 mm. Demnach wurden Basalzellkarzinome in 89,5 % der Fälle dem T1 Stadium zugeordnet. In 78 % der Fälle waren lediglich eine oder gar keine Nachresektion zur Entfernung der Läsion notwendig, was zu einer durchschnittlichen Anzahl an Nachresektionen von 0,95 führte. Die Rezidivrate war mit 8,3 % die geringste der hier betrachteten Malignitäten. Obwohl Basalzellkarzinome mit Abstand den größten Teil der Diagnosen ausmachten, konnten keine Fernmetastasen festgestellt werden.

Basalzellkarzinome wiesen somit insgesamt günstige prognostische Merkmale auf, was sich auch in der Verteilung der Prognosestadien widerspiegelte: 96,7 % konnten dem Prognosestadium I zugeordnet werden. In der Literatur finden sich ebenfalls geringe Rezidivraten für Basalzellkarzinome im Lidbereich. (Told, et al., 2024) (Pieh, et al., 1999) (Juniat, et al., 2022)

6.4.2 Plattenepithelkarzinom

Die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome wies eine hohe Ähnlichkeit zu der der Basalzellkarzinome auf. Dies könnte auf ihre nahe zelluläre Verwandtschaft sowie eine ähnliche Pathogenese zurückzuführen sein. Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen die Tumoren eine Größe von durchschnittlich 8,83 mm auf, was einen Größenunterschied von nahezu 3 mm im Vergleich zu Basalzellkarzinomen darstellt. Infolgedessen konnten lediglich 67,4 % der Tumoren dem T1-Stadium zugeordnet werden. Als mögliche Ursache für diese Diskrepanz kann das inkonsistentere Wachstum von Plattenepithelkarzinomen angenommen werden. (Krickler, et al., 2014) . Die durchschnittliche Anzahl an Nachresektionen lag mit 1,23 über der von Basalzellkarzinomen, jedoch deutlich unter der von malignen Melanomen. Gleiches gilt für die Rezidivrate, welche 13 % betrug. In der Literatur werden für Plattenepithelkarzinome,

²⁵ Ausgenommen der Merkelzellkarzinome aufgrund der geringen Fallzahl

unabhängig der Lokalisation, jedoch geringere Werte von etwa 4 % beschrieben, was einen hochsignifikanten Unterschied darstellt ($p = 0,0001$)²⁶. (Brantsch, et al., 2008) (Leiter et al., 2020) Auch im Hinblick auf die Verteilung der Prognosestadien zeigt sich ein ähnliches Bild: Mit einem Anteil von 87 % des Prognosestadiums I ordnete sich das Plattenepithelkarzinom hinter dem Basalzellkarzinom, jedoch deutlich vor dem malignen Melanom und dem Talgdrüsenkarzinom ein. In einem Fall konnte eine Fernmetastase festgestellt werden, was einer Metastasierungsrate von 2 % entspricht. Diese ist etwas geringer als in der Literatur für Plattenepithelkarzinome, unabhängig der Lokalisation, beschrieben. (Brantsch, et al., 2008) (Leiter et al., 2020)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Plattenepithelkarzinome im Lidbereich zwar etwas schlechtere prognostische Merkmale als Basalzellkarzinome aufweisen, jedoch eine deutlich günstigere Rezidivrate und Verteilung der Stadieneinteilung als Talgdrüsenkarzinome oder maligne Melanome. Verglichen mit der Literatur ergaben sich höhere Rezidivraten im Lidbereich, was auf eine schwierigere Resektion aufgrund der anatomischen Lage hindeuten könnte. Ein weiterer Faktor könnten die in der Literatur beschriebenen höheren Rezidivraten für Plattenepithelkarzinome an UV- Exponierten Körperregionen sein. (Morelló-Vicente, et al., 2023) (Griffiths, et al., 2005)

6.4.3 Talgdrüsenkarzinom

Im Vergleich zu den übrigen Diagnosen waren Talgdrüsenkarzinome signifikant häufiger am lateralen Kanthus lokalisiert, was auf anatomische Ursachen zurückgeführt werden könnte. Aus der Arbeit von Desiato et al. geht hervor, dass eine Überrepräsentation des Oberlids zu verzeichnen ist, was in der hier vorliegenden Population jedoch nicht festgestellt werden konnte. (Desiato, et al., 2021) Jedoch ist hier die niedrige Fallzahl an Talgdrüsenkarzinomen sowie die genauere Einteilung der Lokalisation inklusive Lidwinkel in der hier vorliegenden Arbeit als mögliche Ursache zu berücksichtigen.

Die durchschnittliche Tumorgroße betrug 12 mm und war somit doppelt so groß wie die der Basalzellkarzinome, was in einem geringeren Anteil an T1 – Klassifikationen von 43 % resultierte. Demgegenüber war jedoch nie mehr als eine Nachresektion erforderlich, um eine vermeintliche R0 Situation zu erreichen, sodass die durchschnittliche Anzahl an Nachresektionen lediglich 0,67 betrug. Die Rezidivrate wiederum war jedoch mit 22 % deutlich höher als die der Basalzellkarzinome und der Plattenepithelkarzinome. Der Anteil von 62,5 % des Prognosestadiums I bei Talgdrüsenkarzinomen ist der geringste der hier verglichenen Diagnosen. Fernmetastasen traten in einem der hier vorliegenden zehn Fälle auf.

Auffällig ist die Kombination aus der geringen Anzahl an Nachresektionen zu Erreichung einer R0 Situation und der hohen Rezidivrate. Eine engmaschige und lange Nachsorge sollte also

²⁶ Chi-quadrat- Anpassungstest → $\Phi = 0,57$

in jedem Fall erfolgen: So empfehlen Utikal et al. (2024) in der Leitlinie engmaschige Nachsorgeintervalle von 3-6 Monaten in den ersten drei Jahren, gefolgt von halbjährlichen oder jährlichen Kontrollen. Insgesamt ist die Prognose von Talgdrüsenkarzinomen am Augenlid deutlich kritischer zu bewerten als die von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen. In der Literatur finden sich für periokuläre Talgdrüsenkarzinome teilweise höhere (In 't Veld, et al., 2022) und teilweise niedrigere Rezidivraten (Owen et al., 2019) im Vergleich zu anderen Körperregionen. Letztere stellten eine periokuläre Rezidivrate von 11,8 % fest. Desiato et al. berichten über eine Rezidivrate von 15,9 % und Xu et al. von 18 %. (Desiato, et al., 2021) (Xu, et al., 2024)

6.4.4 Malignes Melanom

Das maligne Melanom wies eine Gleichverteilung zwischen Unterlid, Oberlid und medialem Kanthus auf, wobei eine geringere Prävalenz im Unterlid und eine höhere Prävalenz im Oberlid und im medialen Kanthus im Vergleich zu Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom beobachtet wurde. Allerdings ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse die geringe Fallzahl zu berücksichtigen. In der Literatur wird das Unterlid jedoch als häufigste Lokalisation angegeben, was mit den periokulären Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen besser übereinstimmen würde. (Chan, et al., 2207; Anon., 2024) Da für alle drei Krankheitsbilder UV-Strahlung als gesicherter Risikofaktor gilt, liegt der bereits besprochene Zusammenhang lokalisationsabhängiger unterschiedlicher UV-Belastungen nahe (siehe S. 61).

In Bezug auf die sechs untersuchten Fälle konnte bei drei Patienten ein T1-Stadium diagnostiziert werden, während bei zwei Patienten ein T2- und bei einem Patienten ein T3-Stadium festgestellt wurde. In der vorliegenden Population wiesen maligne Melanome somit den größten Anteil an T3-klassifizierten Tumoren auf. Mit durchschnittlich zwei Nachresektionen war für die Entfernung der malignen Melanome die größte Anzahl an Eingriffen notwendig. Unter den hier verglichenen Diagnosen wies die Erkrankung mit 50 % die höchste Rezidivrate auf. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben aus der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms von 2020 (Eigentler et al, 2020). In vier von sechs Fällen konnte ein Prognosestadium I festgestellt werden, was relativ gesehen einem etwas größeren Anteil als bei den Talgdrüsenkarzinomen entspricht. In einem der hier vorliegenden sechs Fälle manifestierten sich Fernmetastasen.

Zusammengefasst wiesen die malignen Melanome in der vorliegenden Population die höchste Anzahl an Nachresektionen, Rezidiv- und Metastasierungsrate auf. All diese Faktoren liegen möglicherweise neben anderen Umständen in dem infiltrativen Wachstumsmuster der malignen Melanome begründet und erklären die hohe Mortalität dieser Diagnose.

6.5 Logistisches Regressionsmodell zur Rezidivrate

6.5.1 Anzahl an Nachresektionen als Prädiktor einer erhöhten Rezidivrate

Meine Analyse mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells ergab, dass jede zusätzliche Nachresektion die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rezidivs mehr als verdoppelt. Dieser Effekt war hochsignifikant und deckt sich mit den Beobachtungen von Pieh et al. (1999). Daraus könnte man schließen, dass ein größerer Sicherheitsabstand gewählt werden sollte, um die Anzahl der Nachresektionen zu reduzieren, jedoch muss die Verbesserung der Prognose immer gegen den Einfluss auf die Lebensqualität abgewogen werden. Gerade im Lidbereich können schon wenige Millimeter einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Aus den vorliegenden Daten scheint jedoch hervorzugehen, dass die höhere Rezidivrate auch erst ab der zweiten Nachresektion aufzutreten scheint (vgl. Abbildung 18). Dies deutet darauf hin, dass für den Ersteingriff ein geringer Sicherheitsabstand durchaus angemessen ist, aber spätestens bei der ersten Nachresektion aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos eine Vergrößerung des Sicherheitsabstandes oder eine mikroskopisch kontrollierte Operation erwogen werden sollte.

In diesem Zusammenhang ist es jedoch wichtig zu betonen, dass eine Korrelation zwischen der Anzahl der Nachresektionen und der Rezidivrate nicht bedeutet, dass die Anzahl der Nachresektionen auch der kausale Grund für die erhöhte Rezidivrate ist. So ist bekannt, dass bei einigen infiltrativ wachsenden histologischen Subtypen des Basalzellkarzinoms das Erreichen einer R0-Resektion erschwert und gleichzeitig eine stark erhöhte Rezidivrate zu erwarten ist. (Lang, et al., 2024) (Juniat, et al., 2022) Dies lässt den Schluss zu, dass zumindest teilweise das infiltrative Wachstum die eigentliche Ursache für die erhöhte Rezidivrate und die erhöhte Anzahl an Nachresektionen sein könnte. Auch Pieh et al. (1999) führten eine operative Selektion infiltrativerer Zelltypen als möglichen Grund für diese Beobachtung.

In jedem Fall scheint die Anzahl der Nachresektionen ein signifikanter Prädiktor für die Rezidivrate zu sein. Die vorliegenden Daten können daher dahingehend interpretiert werden, dass bei Patienten, bei denen nach der ersten Nachresektion noch Tumorresiduen zu finden sind, eine Einbindung in eine engmaschige Nachsorge nochmal mehr indiziert ist. Auch eine möglichst präzise Durchführung der ohnehin obligaten Schnittrandkontrolle erscheint besonders wichtig – beispielsweise auch durch den Einsatz mikrographisch kontrollierter Verfahren.

6.5.2 Talgdrüsenkarzinom als Prädiktor einer erhöhten Rezidivrate

Für Talgdrüsenkarzinome werden in der Literatur verglichen zu anderen dermalen Malignitäten hohe Rezidivraten besprochen (Utikal, et al., 2024). Auch in dem hier vorliegenden Modell ging das Vorliegen eines Talgdrüsenkarzinoms im Vergleich zum Vorliegen eines Basalzellkarzinoms mit einer signifikanten ($p = 0,02$) Erhöhung der Rezidivrate um das neunfache einher.

Auffällig war, dass die erhöhte Rezidivrate bei Talgdrüsenkarzinomen nicht mit einer größeren Anzahl an Nachresektionen assoziiert war. Somit wurde in dem vorliegenden Modell das Talgdrüsenkarzinom als signifikanter Prädiktor der Rezidivrate identifiziert. Zum Vergleich betrachten wir das maligne Melanom: Trotz der hohen Odds Ratio blieb der Zusammenhang unter dem Signifikanzniveau – vermutlich, weil die häufig gleichzeitig hohe Zahl an Nachresektionen bereits einen Großteil des Risikos abbildet. Zusätzlich könnte die geringe Fallzahl der malignen Melanome ($n = 6$) eine Rolle spielen.

Dies könnte darauf hindeuten, dass eine R0 Resektion bei Talgdrüsenkarzinomen histologisch im Vergleich zu den anderen Diagnosen weniger sicher festzustellen ist. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die ausgeprägte Variabilität im histologischen Erscheinungsbild von Talgdrüsenkarzinomen sein (Kazakov, 2015).

Auch hier ist in jedem Falle eine engmaschige Nachsorge zu empfehlen.

6.5.3 Lidwinkel als Prädiktor einer erhöhten Rezidivrate

Neben der Tumorentität und der Anzahl an Nachresektionen scheint auch die Lokalisation der Läsion einen Einfluss auf die Rezidivrate zu haben. Die Auswertung des vorliegenden Modells ergab für Läsionen im Lidwinkel eine Erhöhung der geschätzten Rezidivrate um den Faktor 1,9. Obwohl dieser Effekt lediglich marginal signifikant war ($p = 0,08$), deckt er sich mit den Beobachtungen von Pieh et al. (1999) und Told et al. (2024), welche eine höhere Rezidivrate für Basalzellkarzinome am medialen Kanthus feststellen konnten. Als mögliche Begründung führten Letztere die anatomische Nähe der Canaliculi lacrimales, der Kanthalsehnen sowie der Insertionen des Septum orbitale an, was zu einer vorsichtigeren Exzision führen könne.

Darüber hinaus beschreiben Lang et al. in der aktuellen Leitlinie (2024), dass eine Lokalisation des Primärtumors am medialen Lidwinkel mit einem erhöhten Risiko für eine Orbitainfiltration assoziiert ist. Dies unterstreicht die besondere Relevanz dieser Lokalisation im klinischen Management.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 613 Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum vom 15.08.2013 bis zum 26.06.2023 in der Augenklinik Mainz aufgrund von Hautkrebs im Lidbereich operiert wurden, ausgewertet und diskutiert.

Im Rahmen einer Gegenüberstellung mit epidemiologischen Daten zu Hautkrebs in Deutschland wurde ersichtlich, dass Basalzellkarzinome in der vorliegenden Population überrepräsentiert sind. Diese Beobachtung stimmt mit den Resultaten anderer Studien zu dermalen Malignitäten im Lidbereich überein.

Gleiches gilt für die Geschlechterverteilung. In der vorliegenden Patientengruppe waren Frauen mit einem Anteil von 58 % häufiger betroffen als Männer. Diese Beobachtung stimmt mit den Resultaten anderer Studien zu dermalen Malignitäten im Lidbereich überein, widerspricht jedoch den Daten von "Krebs in Deutschland". Auch hier weist die Population mit Hautkrebs im Lidbereich also signifikante Unterschiede zur allgemein an Hautkrebs erkrankten Population auf.

In der Altersklasse unter 45 Jahren waren Frauen mit einem Verhältnis von 15 zu 2 signifikant überrepräsentiert. In Bezug auf Basalzellkarzinome zeigte sich ein Verhältnis von 13 zu 1.

Zudem war festzustellen, dass Frauen im Vergleich zu Männern am Augenlid eine höhere Prävalenz von Basalzellkarzinomen aufwiesen. In Zusammenschau mit den zuvor dargelegten Befunden lässt sich eine insgesamt höhere Erkrankungsrate von Basalzellkarzinomen bei Frauen im Lidbereich ableiten. Außerdem scheinen insbesondere jüngere Frauen betroffen zu sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die aus der Literatur bekannten Daten, wonach das Unterlid die häufigste Lokalisation für periokulären Hautkrebs ist. Es folgen der mediale Kanthus, das Oberlid und schließlich der laterale Kanthus.

Im Vergleich zeigten Basalzellkarzinome auch im Lidbereich die besten prognostischen Merkmale, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen. Talgdrüsenkarzinome und maligne Melanome wiesen deutlich ungünstigere prognostische Merkmale und die höchsten Rezidiv- und Metastasierungsraten auf.

Für die Rezidivrate stellte sich die Anzahl an Nachresektionen als signifikanter Faktor heraus. Zwar war die Rezidivrate für Patienten mit einer Nachresektion sogar marginal geringer als die ohne Nachresektion, jede weitere Nachresektion erhöhte aber die Rezidivgefahr um mehr als das Doppelte. Als Grund dafür wurde unter anderem eine operative Selektion infiltrativerer Zelltypen diskutiert. Auch das Vorliegen von Talgdrüsenkarzinomen und Läsionen im Lidwinkel konnten als signifikante Prädiktoren einer erhöhten Rezidivrate identifiziert werden. Diese Erkenntnisse sollten bei der Planung der Therapie und Nachsorge berücksichtigt werden, um das Rezidivrisiko zu minimieren.

8 Methodische Einschränkungen und Ausblick

Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit wurden retrospektiv erhobene Daten ausgewertet, was in der Regel zu einer hohen Anzahl an unvollständigen Datensätzen führt. So war beispielsweise in 33 % der Fälle die Tumorgroße nicht im pathologischen Bericht dokumentiert. Darüber hinaus können uneinheitliche Dokumentationen zu Ergebnisverzerrungen führen, gerade bezogen auf die Lokalisation: Läsionen im medialen Unterlid könnten sowohl als medialer „Lidwinkel“ als auch als „Unterlid“ klassifiziert worden sein. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass Patienten, bei denen ein Rezidiv auftritt, nicht erneut in der Augenklinik der Universität Mainz vorstellig werden. Dies könnte zu einer systematischen Unterschätzung der Rezidivraten führen. Dies kann beispielsweise auf persönliche Umstände, wie den Wunsch, sich in einer anderen Einrichtung behandeln zu lassen, oder den Tod des Patienten, zurückzuführen sein. Letzteres ist vor dem Hintergrund des hohen Durchschnittsalters des Patientenkollektivs von Relevanz. In einer prospektiven Studie hingegen können derartige Fälle identifiziert und ausgeschlossen sowie alle relevanten Parameter erfasst werden. Daher sollten die möglichen Zusammenhänge bezüglich der Rezidivrate und der Anzahl an Nachresektionen oder der Lokalisation in einem solchen Studiendesign näher untersucht werden. Dabei könnte auch der Sicherheitsabstand miteingefasst und in der logistischen Regression mitaufgenommen werden. Eine Vergleichspopulation, welche dermale Malignitäten in anderen Körperregionen aufweist, könnte dazu beitragen, Besonderheiten bei periorbitalem Hautkrebs, wie beispielsweise die Überrepräsentation von Frauen, präziser zu identifizieren. Zudem könnte die Vergleichspopulation die Abgrenzung zu generellen Tendenzen der Kopf-Hals-Region zu ermöglichen.

In Bezug auf die in dieser Studie erfassten Häufigkeiten der verschiedenen Krankheitsbilder sowie der assoziierten Progression derselben ist ein mögliches Selektionsbias zu berücksichtigen. In der vorliegenden Population könnten Basalzellkarzinome und kleinere Läsionen unterrepräsentiert sein, da diese vermehrt in Praxen operiert werden und somit nicht im Krankenhaus vorstellig werden.

Des Weiteren können Übertragungsfehler bei der Erhebung der Daten aus den vorliegenden Dokumenten nicht gänzlich ausgeschlossen werden, auch wenn diese mit größtmöglicher Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit kontrolliert wurden.

9 Literaturverzeichnis

Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol*. 2014 May;36(5):363-79. doi: 10.1097/DAD.0b013e31828a2ec5

Alfaar AS, Suckert CN, Rehak M, Girbardt C. The epidemiology of adults' eyelid malignancies in Germany between 2009 and 2015; An analysis of 42,710 patients' data. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Nov 4;33(2):11206721221125018. doi: 10.1177/11206721221125018.

Anon., 2022. *Amboss*. [Online]

Available at:

<https://next.amboss.com/de/article/qk0CKT#Lca1ce6e97bbb6c178b6186733bd82151>

[Zugriff am 30 Januar 2023].

Anon., 2024. *Augenlinik.Charité.de*. [Online]

Available at:

https://augenlinik.charite.de/leistungen/tumorzentrum_vorderer_augenabschnitt_orbita_lider_okuloplastik/lidtumoren/

[Zugriff am 7 August 2024].

Bassukas ID, Tatsioni A. Male Sex is an Inherent Risk Factor for Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer*. 2019 Oct 20;2019:8304271. doi: 10.1093/annonc/mdq366.

Bauer et al. 2021. *S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 2.1, 2021, AWMFRegisternummer: 032/052OL*,

<https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>

Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii81-5. doi: 10.1093

Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Oct 26;3:17077. 10.1093/annonc/mdq366.

Becker JC, Eigentler T, Frerich B et al., S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) - Update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 May;17(5):562-577. doi: 10.1111/ddg.13841_g.

Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK, Eigentler T et al., S2k-Leitlinie - Merkelzellkarzinom - Update 2022. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Mar;21(3):305-317. doi: 10.1111/ddg.14930_g

Behnke, J., 2015. *Logistische Regressionsanalyse - Eine Einführung*. Wiesbaden: Springer.

Bhateja P, Cherian M, Majumder S, Ramaswamy B. The Hedgehog Signaling Pathway: A Viable Target in Breast Cancer? *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 7;11(8):1126. doi: 10.3390/cancers11081126.

- Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Jun 1;10(6):a034819. doi: 10.1101/cshperspect.a034819.
- Bonilla X, Parmentier L, King B et al., Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2016 Apr;48(4):398-406. doi: 10.1038
- Cameron MC, Lee E, Hibler BP et al., Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):303-317. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.060.
- Cicinelli MV, Kaliki S. Ocular sebaceous gland carcinoma: an update of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019 May;39(5):1187-1197. doi: 10.1007/s10792-018-0925-z.
- Claus, J., Fechner, C., Zimpfer, A. & Erbersdobler, A., 2021. *Kurs Spezielle Pathologie*. s.l.:Springer.
- Cohen J., 1988. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates;
- Cook BE Jr, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, *Minnesota*. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):746-50. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90161-6.
- Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 22;21(8):2956. doi: 10.3390/ijms21082956.
- Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol*. 2006 Feb;19 Suppl 2:S127-47. doi: 10.1038/modpathol.3800512
- Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer*. 2009 Jan 1;115(1):158-65. doi: 10.1002/cncr.23952.
- Desiato VM, Byun YJ, Nguyen SA, Thiers BH, Day TA. Sebaceous Carcinoma of the Eyelid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg*. 2021 Jan 1;47(1):104-110. doi: 10.1097/DSS.0000000000002660.
- Diehl K, Brokmeier L, Konkel T, Breitbart EW, Drexler H, Görig T. Sun Protection in German Outdoor Workers: Differences by Sex and Job-Related Characteristics. *Ann Work Expo Health*. 2023 Jun 6;67(5):622-636. doi: 10.1093/annweh/wxad014.
- Dippel E, Assaf C, Becker JC et al., S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82-C86): Update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022 Apr;20(4):537-555. doi: 10.1111/ddg.14706_g
- Dirschka, T., Oster-Schmidt, C. & Schmitz, L., 2021 . *Klinikleitfaden Dermatologie (4. Auflage)*. München: Urban & Fischer.

Eigentler et al, 2020 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>

Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW, Katalinic A. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):43-50. doi: 10.1038/jid.2013.304.

Erdmann et al., F., 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe*, Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) doi: 10.25646/8353

Friedrich, S., Kraywinkel, K., 2018 Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Onkologe* 24, 447–452 doi:10.1007/s00761-018-0384-1

Gall R, Ortiz-Perez S. Sebaceous Gland Carcinoma(Archived). 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan

Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg*. 2005 Sep;58(6):795-805. doi: 10.1016/j.bjps.2005.02.010

Groß, M., 2015. *Logistische Regression - Beurteilung der Klassifikationsgüte*. [Online] Available at: https://www.inwt-statistics.de/blog/logistische_regression_klassifikationsguete [Zugriff am 29 Juli 2024].

Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002 Oct;2(5):570-9. doi: 10.1586/14737140.2.5.570.

Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S. & Sturdivant, R. X., 2013. *Applied Logistic Regression*. USA: [John Wiley & Sons, Inc.], DOI:10.1002/9781118548387

In 't Veld EH, Keizer R, Post N et al.,. Outcome after treatment for sebaceous carcinoma: A multicenter study. *J Surg Oncol*. 2022 Mar;125(4):730-735. doi: 10.1002/jso.26774.

Jankovic I, Kovacevic P, Visnjic M, Jankovic D, Binic I, Jankovic A. Does incomplete excision of basal cell carcinoma of the eyelid mean tumor recurrence? *An Bras Dermatol*. 2010 Nov-Dec;85(6):872-7. doi: 10.1590/s0365-05962010000600014

Juniat V, Shah P, Vonica O, Daniel CS, Murta F. Periocular basal cell carcinoma recurrence following surgical treatment: Safe surveillance time. *Eye (Lond)*. 2023 Apr;37(5):971-976. doi: 10.1038/s41433-022-02133-z.

Kappelin J, Nielsen K, Nilsson F, Bjellerup M, Ahnlide I. Surgical treatment of basal cell carcinoma: a case series on factors influencing the risk of an incomplete primary excision. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2518-2525. doi: 10.1111/jdv.16327.

Kazakov, D., 2015. Adnextumoren mit Talgdrüsen- und Haarfollikeldifferenzierung In: Histopathologie der Haut. In: *Histopathologie der Haut*. . Berlin: Springer. DOI:10.1007/978-3-662-44367-5_31-1

Kreuzer, K.-A. & Beyer, J., 2016. *Hämatologie und Onkologie*. s.l.:Thieme.

Kricker A, Armstrong B, Hansen V, Watson A, Singh-Khaira G, Lecathelinais C, Goumas C, Girgis A. Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma growth rates and determinants of size in community patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):456-64. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.009.

Kyllo RL, Brady KL, Hurst EA. Sebaceous carcinoma: review of the literature. *Dermatol Surg*. 2015 Jan;41(1):1-15. doi: 10.1097/DSS.000000000000152.

Lang, B. M. et al., 2024. Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut (Aktualisierung 2023). *J Dtsch Dermatol*, 22(12).

Leiter et al., C., 2020. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1,2020, AWMF Registernummer: 032/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>

Leiter-Stöppke, U., 2020. www.krebsgesellschaft.de. [Online]
Available at: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/basalzellkarzinom.html>
[Zugriff am 30 August 2024].

Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, Garbe C. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*. 2017 Sep;137(9):1860-1867. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.020.

Lephart ED, Naftolin F. Factors Influencing Skin Aging and the Important Role of Estrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Aug 19;15:1695-1709. doi: 10.2147/CCID.S333663.

Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2018 Nov;42(11):1456-1465. doi: 10.1097/PAS.0000000000001134.

Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1069-80. doi: 10.1111

Lüllmann-Rauch, R., 2019. *Taschenbuch Histologie*. 6. Hrsg. s.l.:Thieme.

Mahul B., A. et al., 2017. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition*, s.l.: Springer.

Manns A, Cleghorn FR, Falk RT, Hanchard B, Jaffe ES, Bartholomew C, Hartge P, Benichou J, Blattner WA. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and

Trinidad and Tobago. *The HTLV Lymphoma Study Group*. *Lancet*. 1993 Dec 11;342(8885):1447-50. doi: 10.1016/0140-6736(93)92931-i.

Martincorena I, Roshan A, Gerstung M et al., Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 2015 May 22;348(6237):880-6. doi: 10.1126/science.aaa6806.

Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun 1;88(2):167-79.

McEvoy AM, Lachance K, Hippe DS et al., Recurrence and Mortality Risk of Merkel Cell Carcinoma by Cancer Stage and Time From Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2022 Apr 1;158(4):382-389. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.6096.

Megahed, M., 2006. *Onkodin*. [Online]
Available at: <https://archiv.onkodin.de/e2/e55749/e56557/e56558/index.html>
[Zugriff am 11 August 2025].

Michl, M., 2019. *BASICS Hämatologie*. s.l.:Urban & Fischer in Elsevier.

Miyagaki T. Diagnosis and prognostic stratification of cutaneous lymphoma. *J Dermatol*. 2022 Feb;49(2):210-222. doi: 10.1111/1346-8138.16099..

Morelló-Vicente A, Espejo-Marín M, Oteiza-Rius I, Antoñanzas J, Vélez A, Salido-Vallejo R. Increased Risk of Local Recurrence in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in Sun-Exposed Skin: A Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 18;15(20):5037. doi: 10.3390/cancers15205037.

Nicol JT, Robinot R, Carpentier A, Carandina G et al. Age-specific seroprevalences of merkel cell polyomavirus, human polyomaviruses 6, 7, and 9, and trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus. *Clin Vaccine Immunol*. 2013 Mar;20(3):363-8. doi: 10.1128/CVI.00438-12.

North VS, Habib LA, Yoon MK. Merkel cell carcinoma of the eyelid: A review. *Surv Ophthalmol*. 2019 Sep-Oct;64(5):659-667. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.03.002

Nyrud MK, Bratland Å, Landrø L, Brevig T, Ryder T, Hermann R, Frich L, Merkel cell carcinoma. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2022 Vol. 142. doi: 10.4045/tidsskr.21.0693

Orr CK, Yazdanie F, Shinder R. Current review of sebaceous cell carcinoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Sep;29(5):445-450. doi: 10.1097/ICU.0000000000000505.

Owen JL, Kibbi N, Worley B et al., Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):e699-e714. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30673-4

- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373-9. doi: 10.1016/S0895-4356(96)00236-3.
- Pfeiffer MJ, Pfeiffer N, Valor C. Estudio descriptivo sobre el carcinoma basocelular en el párpado [Descriptive study on basal cell eyelid carcinoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015 Sep;90(9):426-31. Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2014.12.001.
- Pieh S, Kuchar A, Novak P, Kunstfeld R, Nagel G, Steinkogler FJ. Long-term results after surgical basal cell carcinoma excision in the eyelid region. *Br J Ophthalmol*. 1999 Jan;83(1):85-8. doi: 10.1136/bjo.83.1.85.
- Quigley C, Deady S, Hughes E, McElnea E, Zgaga L, Chetty S. National incidence of eyelid cancer in Ireland (2005-2015). *Eye (Lond)*. 2019 Oct;33(10):1534-1539. doi: 10.1038/s41433-019-0437-8.
- Rehfeld, A., Nylander, M. & Karnov, K., 2017. *Compendium of Histology*. s.l.:Springer.
- Rindskopf D. Overview of Bayesian Statistics. *Eval Rev*. 2020 Aug;44(4):225-237. doi: 10.1177/0193841X19895623.
- Ronckers, C., Spix, C., Trübenbach, C. & Katalinic, A., 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020, Berlin: *Robert Koch-Institut* doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-130
- Rose C. Diagnostik des malignen Melanoms der Haut : Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zu Histologie und Molekularpathologie [Diagnostics of malignant melanoma of the skin : Recommendations of the current S3 guidelines on histology and molecular pathology]. *Hautarzt*. 2017 Sep;68(9):749-761. German. doi: 10.1007/s00105-017-4046-9.
- Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Aug;13(8):788-97. doi: 10.1111/ddg.12690.
- Saari KM, Paavilainen V, Tuominen J, Collan Y. Epidemiology of basal cell carcinoma of the eyelid in south-western Finland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 Mar;239(3):230-3. doi: 10.1007/s004170100260.
- Sargen MR, Starrett GJ, Engels EA, Cahoon EK, Tucker MA, Goldstein AM. Sebaceous Carcinoma Epidemiology and Genetics: Emerging Concepts and Clinical Implications for Screening, Prevention, and Treatment. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 15;27(2):389-393. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2473.
- Shi Y, Jia R, Fan X. Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *Onco Targets Ther*. 2017 May 8;10:2483-2489. doi: 10.2147/OTT.S130371.
- Silling S, Kreuter A, Gambichler T, Meyer T, Stockfleth E, Wieland U. Epidemiology of Merkel Cell Polyomavirus Infection and Merkel Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 14;14(24):6176. doi: 10.3390/cancers14246176.

- Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1575-84. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
- Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014 Feb 15;24(1):12-8. doi: 10.11613/BM.2014.003.
- Stoeckelhuber M, Messmer EM, Schubert C, Stoeckelhuber BM, Koehler C, Welsch U, Bals R. Immunolocalization of defensins and cathelicidin in human glands of Moll. *Ann Anat*. 2008;190(3):230-7. doi: 10.1016/j.aanat.2007.12.001
- Sunjaya AP, Sunjaya AF, Tan ST. The Use of BEREPA Immunohistochemistry Staining for Detection of Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer*. 2017;2017:2692604. doi: 10.1155/2017/2692604.
- Svendsen FH, Heegaard S. Lymphoma of the eyelid. *Surv Ophthalmol*. 2017 May-Jun;62(3):312-331. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.11.009
- Swerdlow AJ, Barber JA, Horwich A, Cunningham D, Milan S, Omar RZ. Second malignancy in patients with Hodgkin's disease treated at the Royal Marsden Hospital. *Br J Cancer*. 1997;75(1):116-23. doi: 10.1038/bjc.1997.19.
- Tanese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Feb 11;20(2):13. doi: 10.1007/s11864-019-0610-0. PMID: 30741348.
- Tang JY, Ally MS, Chanana AM et al., Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1720-1731. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30566-6.
- Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*. 2013 Apr 1;5(2):264-70. doi: 10.4161/derm.23872.
- Told R, Reum Mueller A, Kreminger J, Lackner B, Kuchar A, Schmidt-Erfurth U, Dunavoelgyi R. Long-term results after surgical basal cell carcinoma excision in the eyelid region: revisited. *Wien Klin Wochenschr*. 2025 Jan;137(1-2):7-12. doi: 10.1007/s00508-024-02333-5.
- Tripathi R, Chen Z, Li L, Bordeaux JS. Incidence and survival of sebaceous carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1210-1215. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.046.
- Utikal, J., Nagel, P., Müller, V. et al., S1-Leitlinie Talgdrüsenkarzinom. *JDDG* 2024. May 22(5). doi:10.1111/ddg.15405_g
- Walsh NM. Merkel cell carcinoma of the eyelid and periocular region: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2022 Apr 18;35(3):186-192. doi: 10.4103/

Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol*. 2021 Mar;48(3):411-421. doi: 10.1111/cup.13910

Wehner MR, Cidre Serrano W, Nosrati A, Schoen PM, Chren MM, Boscardin J, Linos E. All-cause mortality in patients with basal and squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):663-672.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.026.

Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct 2;345:e5909. doi: 10.1136/bmj.e5909.

Weiß, C., 2019. *Basiswissen Medizinische Statistik*. s.l.:Springer.

Wisdorf, K., 2023. *Das Rezidivrisiko nach Basalzellkarzinomresektion im Lidkantenbereich abhängig von demographischen und klinischen Patientendaten an der Universitätsklinik Köln im Zeitraum von 2009 - 2015*, Köln: s.n.

Wu A, Rajak SN, Huilgol SC, Selva D. Re-evaluating the epidemiology of cutaneous sebaceous carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2020 Feb;61(1):e135-e136. doi: 10.1111/ajd.13115.

Wu A, Rajak SN, Chiang CJ, Lee WC, Huilgol SC, Selva D. Epidemiology of cutaneous sebaceous carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2021 Feb;62(1):57-59. doi: 10.1111/ajd.13387.

Wu A, Rajak SN, Huilgol SC, James C, Selva D. Cutaneous sebaceous carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2020 Aug;61(3):e283-e292. doi: 10.1111/ajd.13234.

Wu A, Sun MT, Huilgol SC, Madge S, Selva D. Histological subtypes of periocular basal cell carcinoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep-Oct;42(7):603-7. doi: 10.1111/ceo.12298.

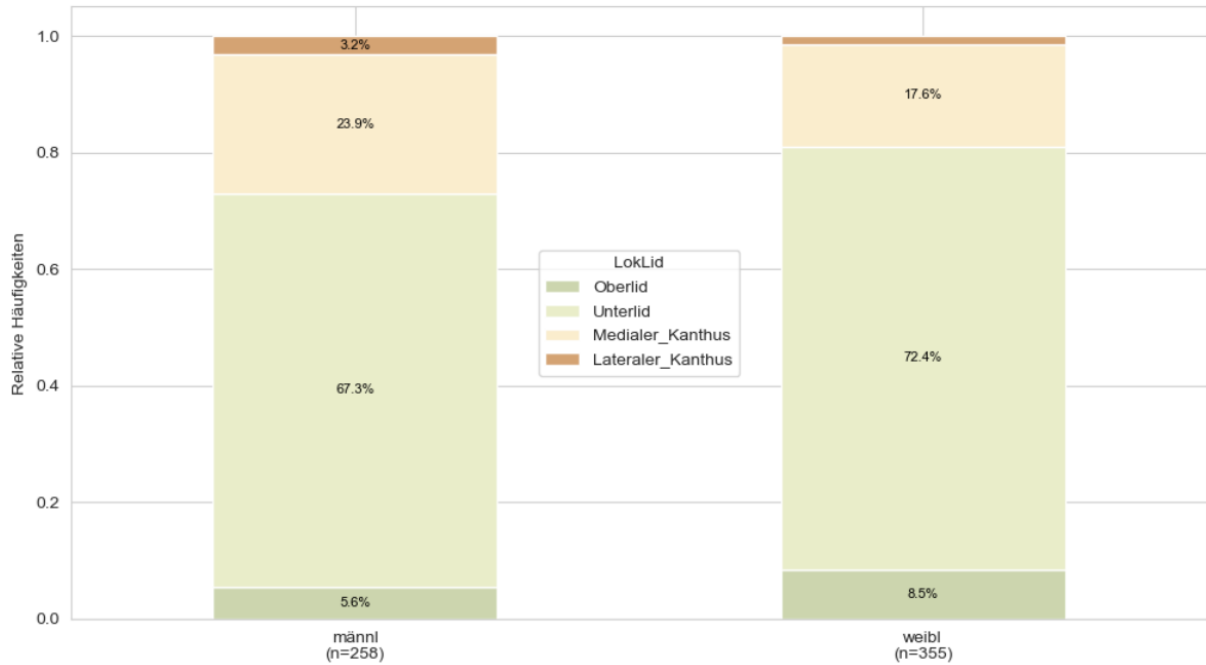
Xu M, Chen Q, Luo Y, Chai P, He X, Huang H, Tan J, Ye J, Zhou C. Recurrence in Eyelid Sebaceous Carcinoma: A Multicentric Study of 418 Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Aug 1;65(10):4. doi: 10.1167/iovs.65.10.4.

Yang JF, You J. Merkel cell polyomavirus and associated Merkel cell carcinoma. *Tumour Virus Res*. 2022 Jun;13:200232. doi: 10.1016/j.tvr.2021.200232.

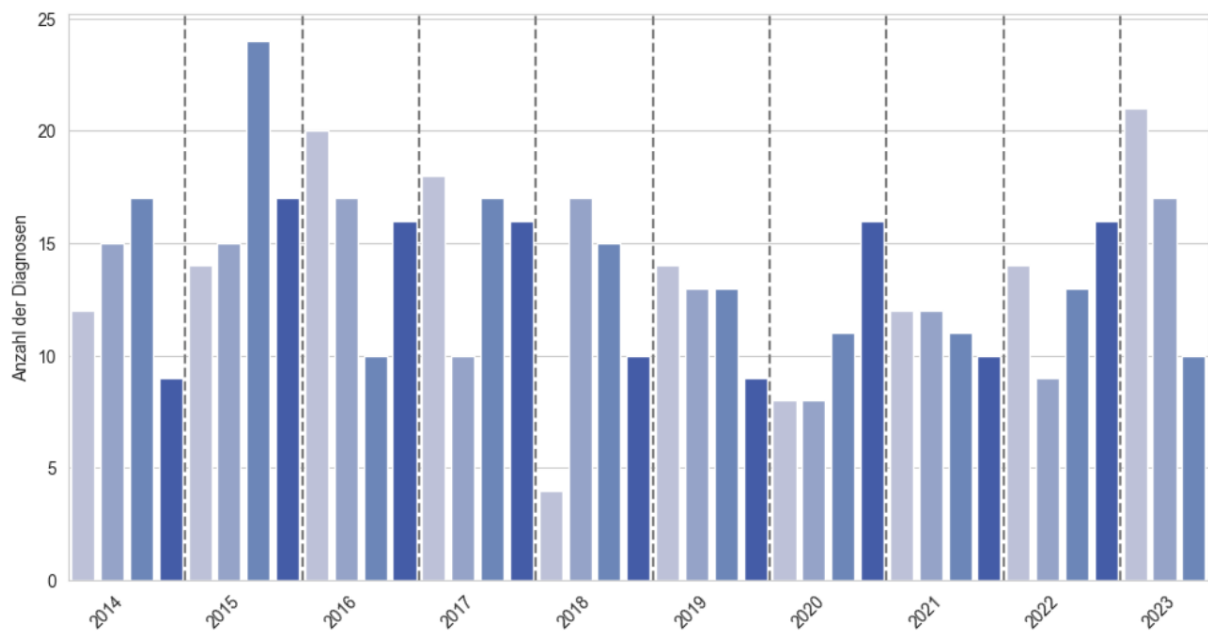
Zschoche, M., Emmert, S. & von Bubnoff, N., 2020. Augenbefall und Systemerkrankung – periokuläre und intraokuläre Lymphome.. *Die Onkologie*. 2020 DOI:10.1007/s00761-020-00854-y

10 Anhang

Anhang A: Gestapeltes Balkendiagramm der Lokalisation in Abhängigkeit des Geschlechts

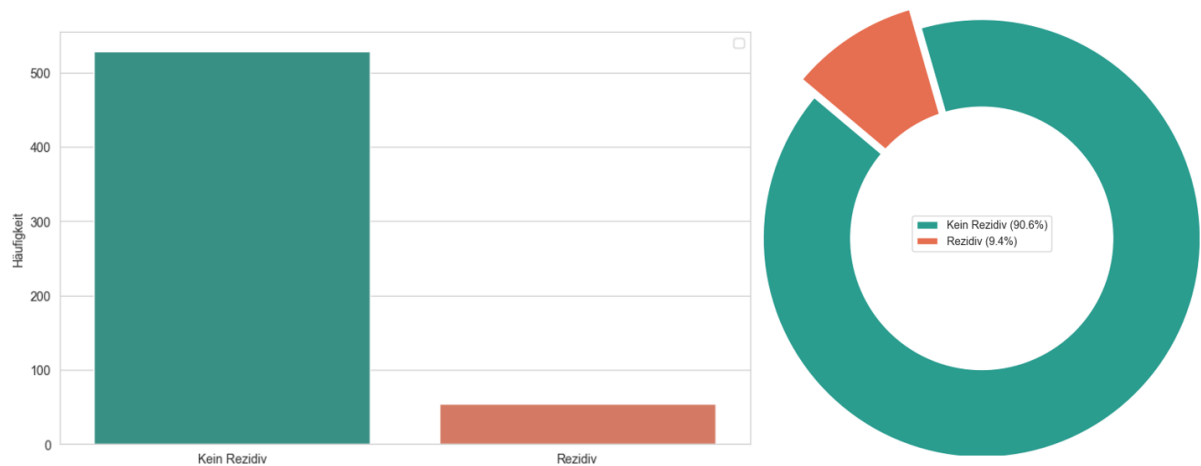


Anhang B: Histogramm der Häufigkeiten der Diagnosen pro Quartal

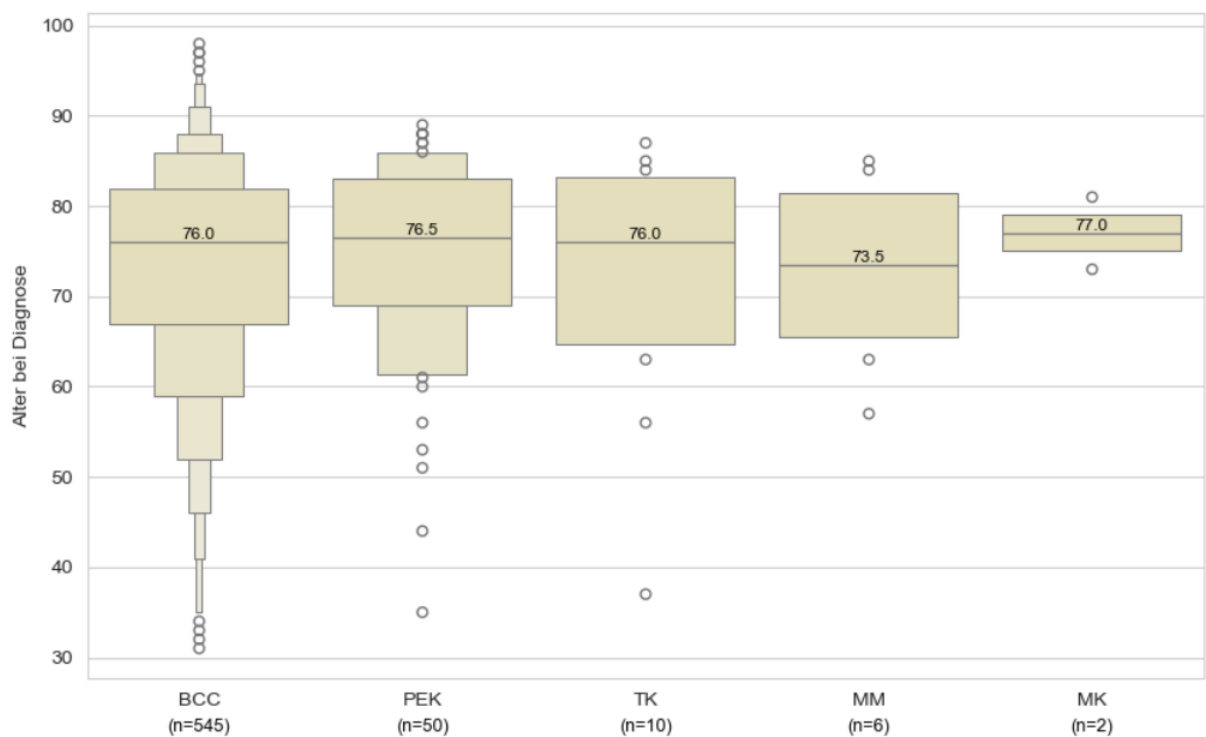


Anhang C: Tabellarische und visuelle Darstellung der Rezidivrate inklusive statistischer Kenngrößen.

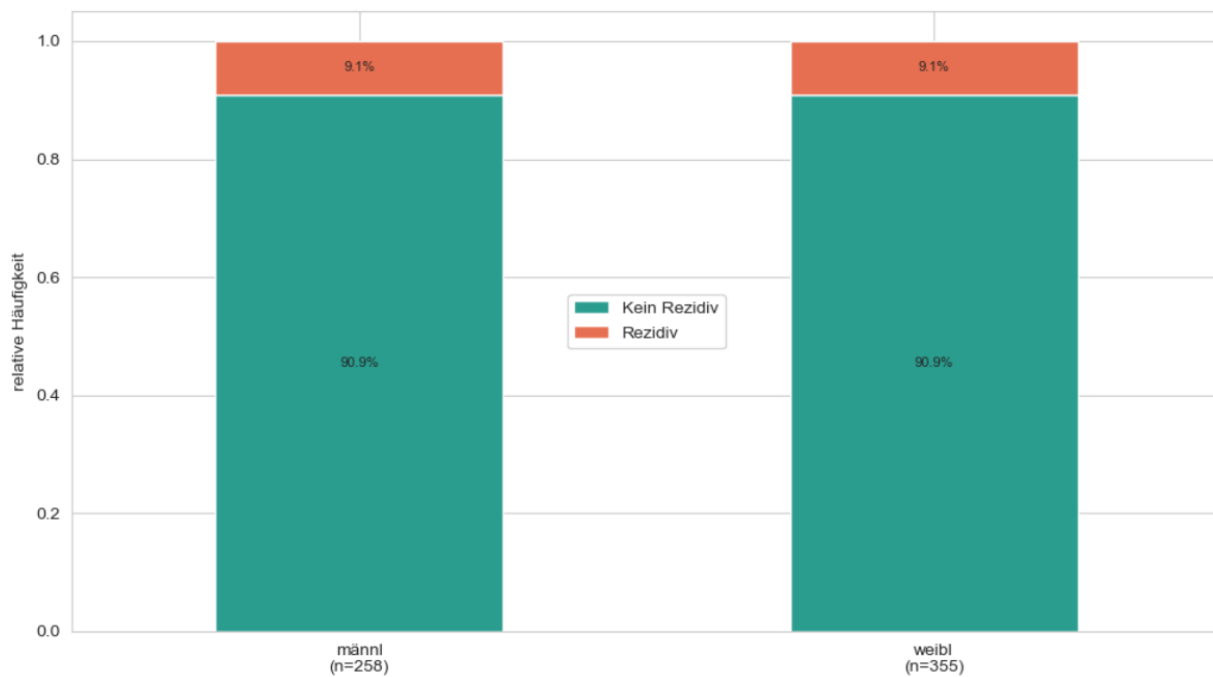
Geschlecht	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten in %	Statistische Kenngröße	Absolute Häufigkeiten
Kein Rezidiv	490	90,5	Modus	Kein Rezidiv
Rezidiv	51	9,5	Variation Ratio	0,095



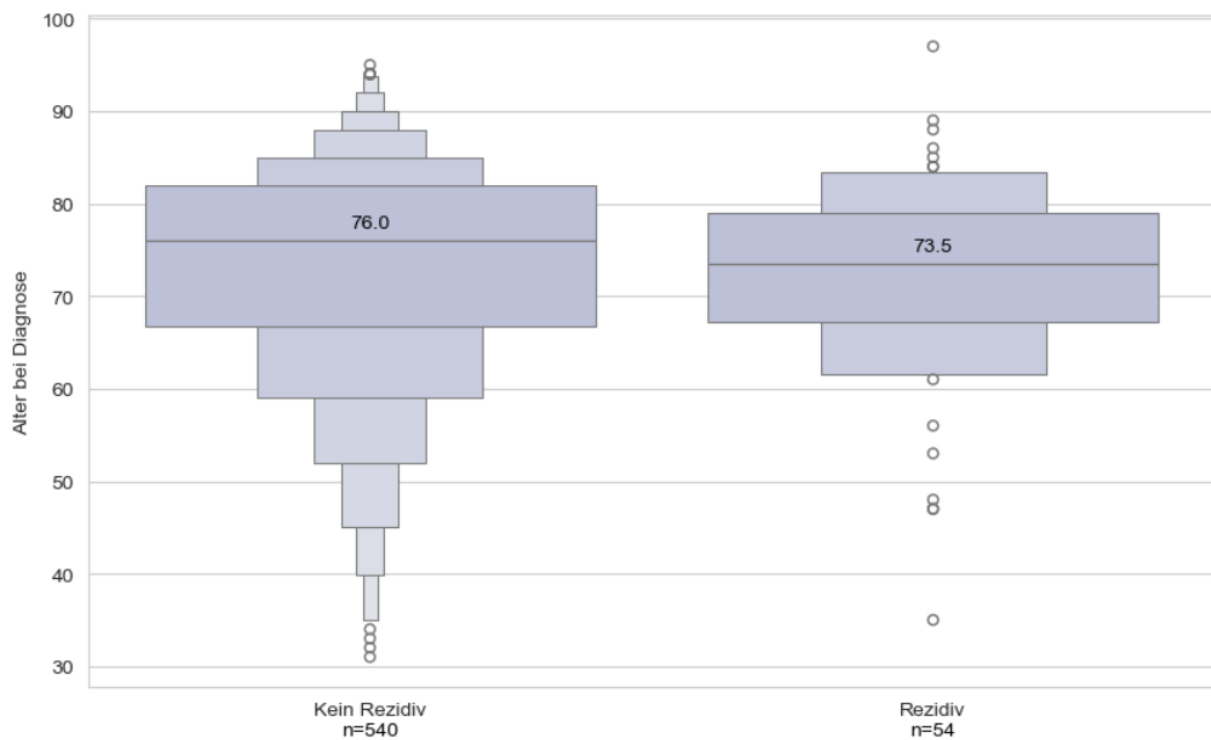
Anhang D: Boxplot Diagramm der Altersverteilung je Diagnose inklusive Median. n = Fallzahl



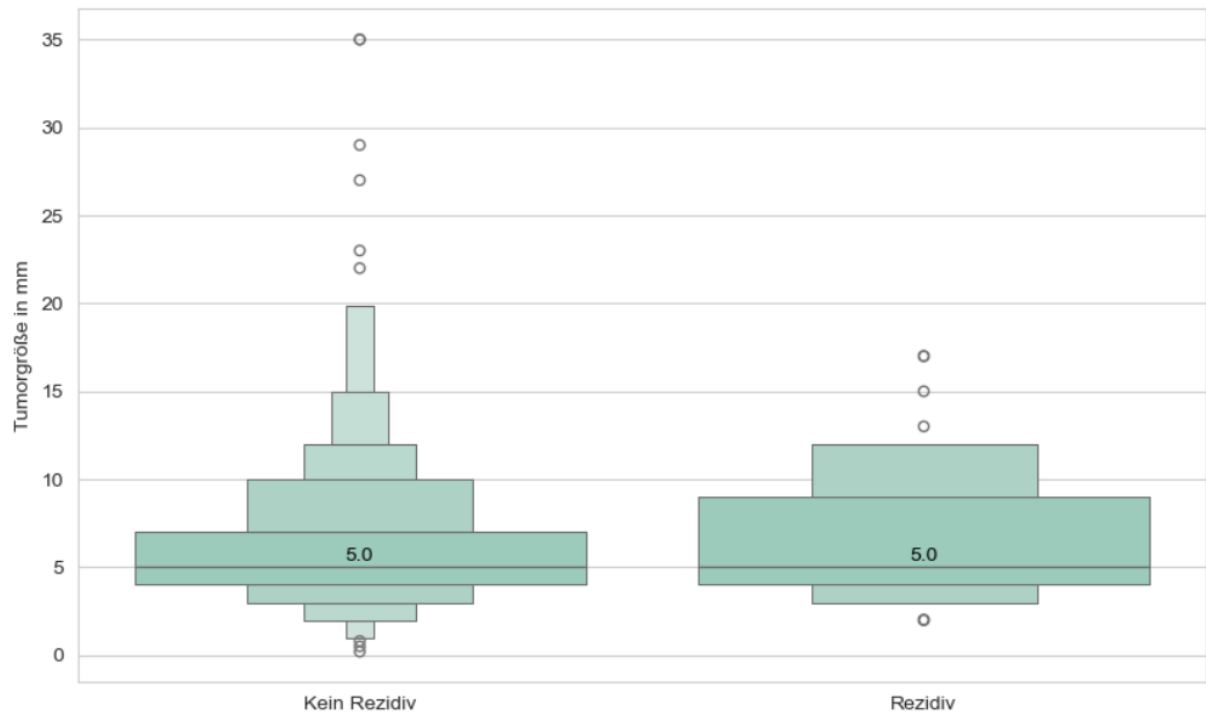
Anhang E: Gestapeltes Balkendiagramm der Rezidiwwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht



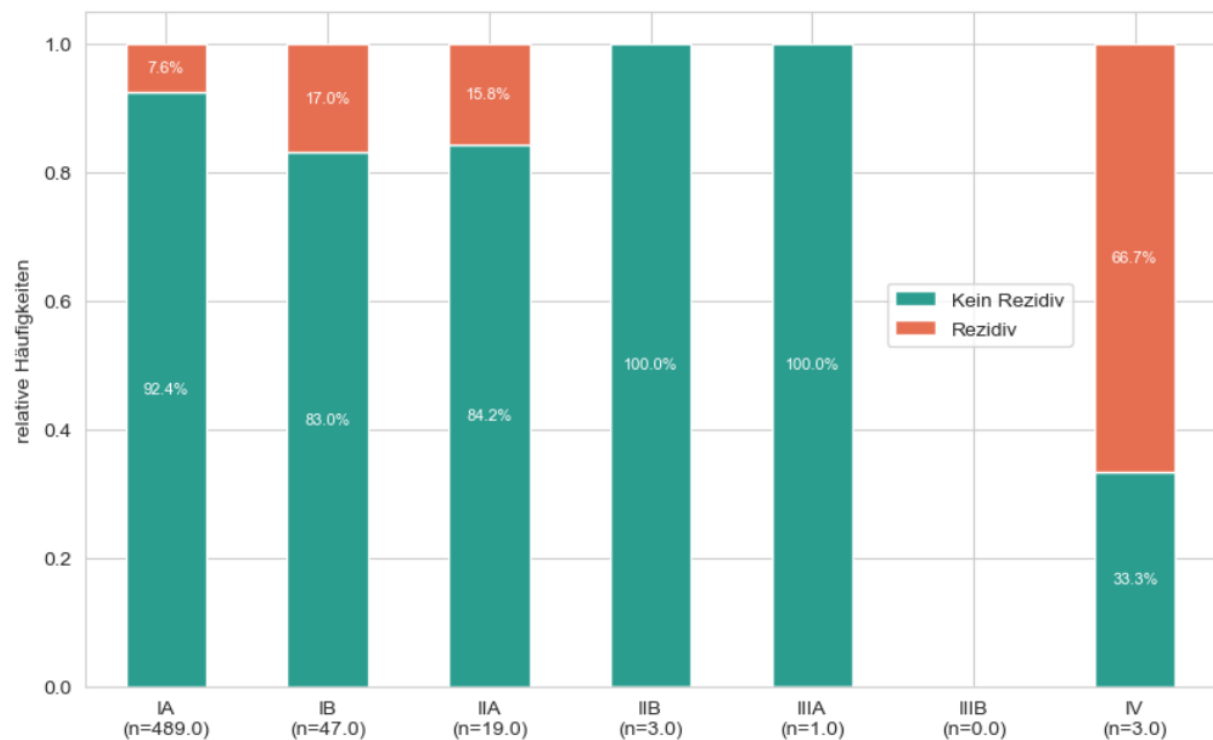
Anhang F: Boxplots der Altersverteilung nach Vorliegen eines Rezidivs



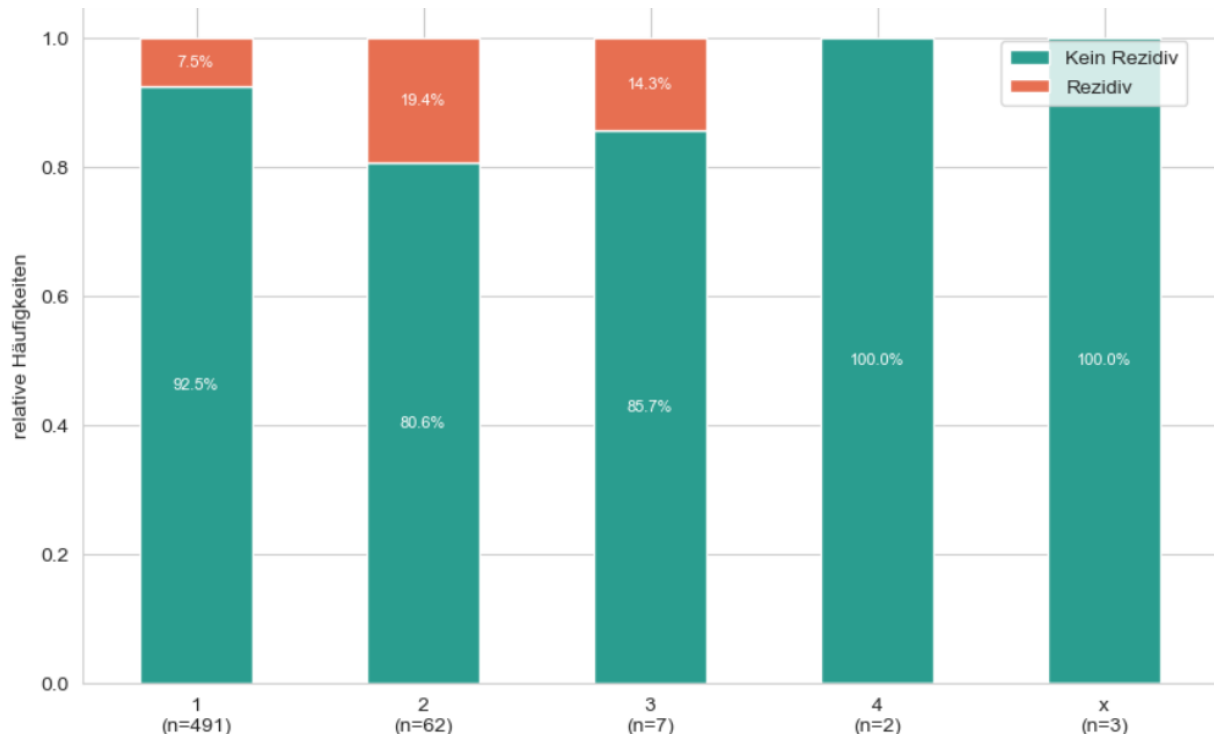
Anhang G: Boxplots der Tumorgroße nach Vorliegen eines Rezidivs



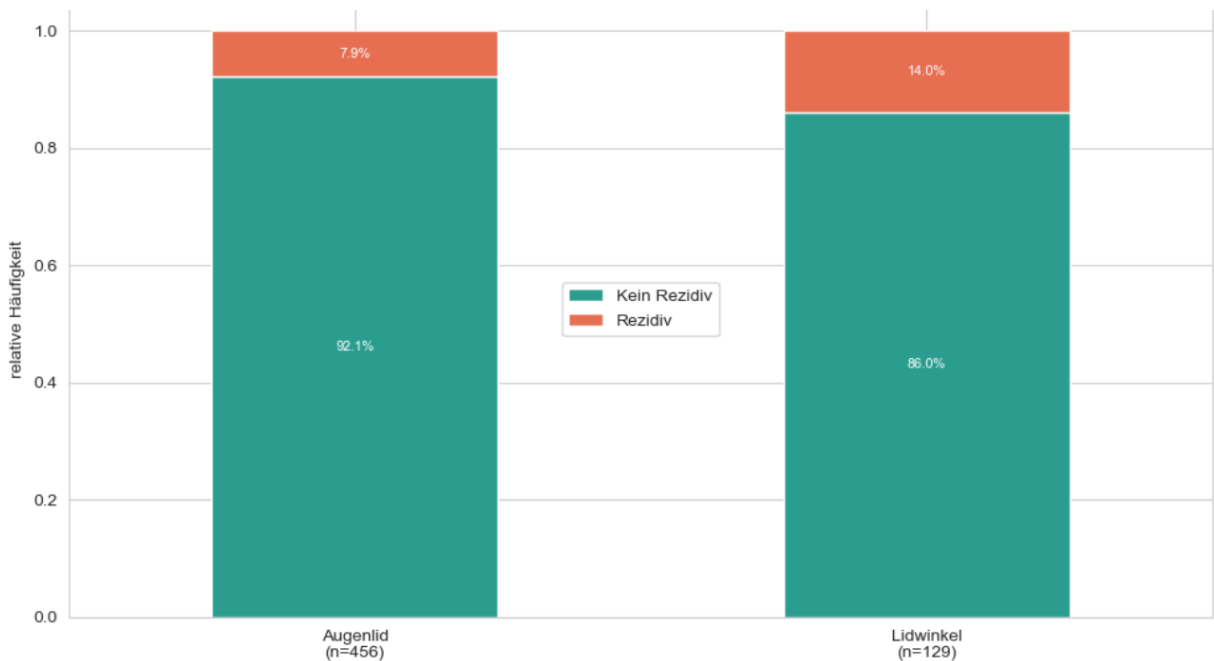
Anhang H: Gestapeltes Balkendiagramm der Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Stadium



Anhang I: Gestapeltes Balkendiagramm der Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des T- Stadiums



Anhang J: Gestapeltes Balkendiagramm der Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation



Anhang K: ROC – Kurve (Receiver Operating Characteristic)

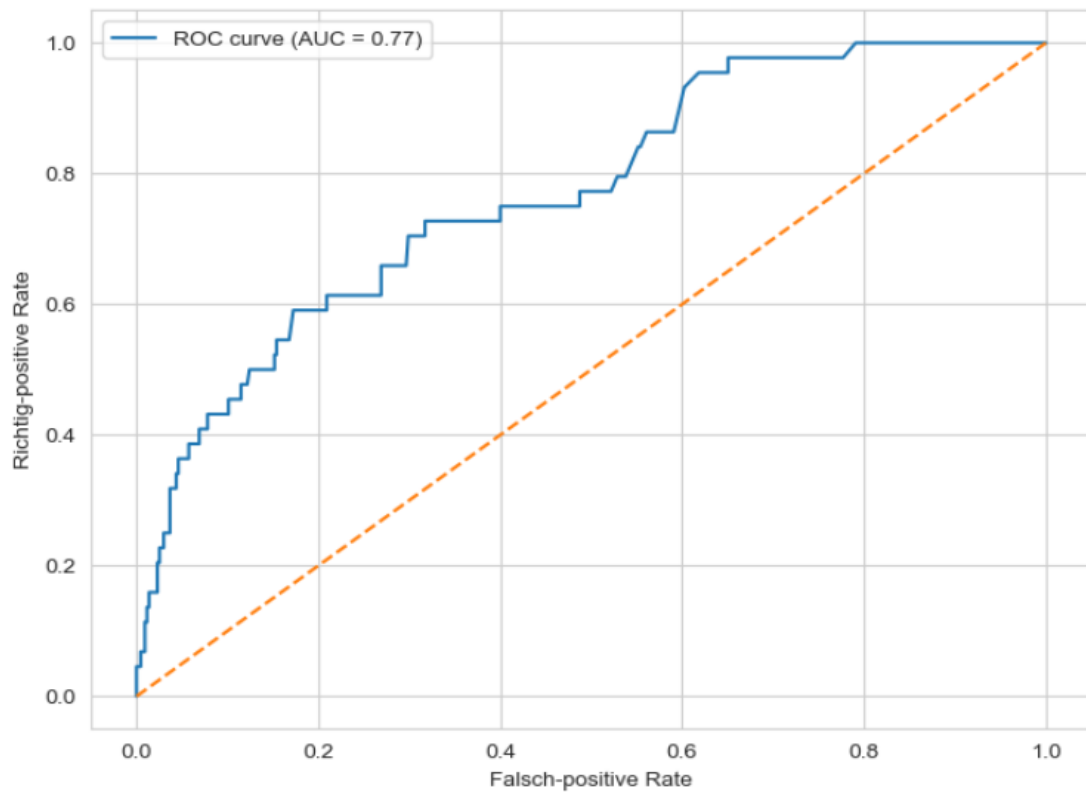


Abbildung 22 - Die ROC-Kurve stellt das Verhältnis zwischen der richtig-positiven Rate (Sensitivität) und der falsch-positiven Rate ($1 - \text{Spezifität}$) bei verschiedenen Schwellenwerten dar. Ein optimales Modell würde zu einer Kurve führen, die die obere linke Ecke des Diagramms erreicht. Die AUC (Area Under The Curve) wäre dann 1. Ein zufälliges Modell würde der diagonalen Linie entsprechen, mit einer AUC von 0,5.

11 Danksagungen

Mein aufrichtiger Dank gilt Prof. Dr. Elflein für die hervorragende Betreuung und die Ermöglichung dieser Doktorarbeit. Außerdem möchte ich mich bei dem freundlichen Personal der Orthoptik bedanken, die mir die Datenerhebung in den Räumlichkeiten ihrer Abteilung ermöglichten. Auch möchte ich mich bei meinen Großeltern, meinen Eltern Burkhardt und Renate Pfeffer, meinen Geschwistern Nora, Moritz und Tobias Pfeffer, sowie meinen Freunden aus Mainz und Münster, meiner Wohngemeinschaft und Juliana Görges bedanken. Ihr alle wart und seid immer für mich da. Danke!

12 Lebenslauf

Lucas Emil Bilal Pfeffer



lucas.pfeffer@unimedizin-mainz.de
lucas-pfeffer@gmx.net

Geboren am 17. März 2000 in Münster

Karriere

Seit 09/2025 Assistenz Zahnarzt / Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde an der
Universitätsmedizin Mainz

Studium

Seit 10/2019 Studium Zahnmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Schulbildung

2010 – 2018 Annette-von-Droste-Hülshoff Gymnasium, Münster
Abschluss: Abitur

2006 – 2010 Thomas-Morus-Schule, Münster

Famulaturen

03/2024 – 04/2024 Famulatur in der Zahnklinik des Dhulikhel Hospital,
Kathmandu University Hospital, Nepal

Freiwilligenarbeit

09/2018 - 04/2019 Freiwilliges Soziales Jahr, St. Franziskus Hospital Münster
Kardiologie

Sprachkenntnisse

Englisch: (B2)
Spanisch: (A2)