

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

**Periorbitale Basalzellkarzinome und ihre Rezidive nach histologisch  
kontrollierter Exzision in der Klinik für Augenheilkunde,  
Universität des Saarlandes**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Arianna Dethmers

geb. am: 03.03.1997 in Herdecke

Tag der Promotion: 24.08.2023

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Seitz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Vogt

Teile der vorliegenden medizinischen Dissertation wurden am  
16.09.2022 in  
„Die Ophthalmologie“ publiziert [15].

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
2.1	Zusammenfassung.....	3
2.2	Summary.....	4
<b>3</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
3.1	Besonderheiten der Regio orbitalis.....	6
3.1.1	Funktionen periorbitaler Strukturen .....	6
3.1.2	Spezielle Anatomie der Augenlider.....	7
3.1.3	Spezielle Anatomie der Lidwinkel und der Tränenwege .....	8
3.2	Das Basalzellkarzinom .....	9
3.2.1	Allgemeines .....	9
3.2.2	Epidemiologie.....	9
3.2.3	Pathogenese des Basalzellkarzinoms .....	10
3.2.4	Klinisches und histologisches Erscheinungsbild der BCC .....	13
3.2.5	Therapie.....	17
3.2.6	Rezidiv .....	18
3.3	Eigene Fragestellungen und Ziel der Studie .....	19
<b>4</b>	<b>Methodik und Statistik</b> .....	<b>20</b>
4.1	Studienaufbau .....	20
4.2	Patientenbezogene Daten .....	20
4.2.1	Allgemeine Angaben und Patientenalter.....	20
4.2.2	Vorerkrankungen und BCC außerhalb der Regio orbitalis .....	21
4.2.3	Angaben aus den Medikamentenplänen .....	21
4.2.4	Zustand nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und erhöhte UV-Exposition .....	21
4.2.5	Symptome und Bestehensdauer .....	22
4.3	Basalzellkarzinombezogene Daten .....	22
4.3.1	Angaben aus den klinischen Untersuchungen.....	22
4.3.2	Angaben aus den OP-Berichten .....	25

4.3.3	Datenerhebung aus den Pathologieberichten.....	29
4.3.4	Angaben aus den Nachsorgebefunden .....	31
4.4	Statistik .....	31
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
5.1	Deskriptive Angaben .....	33
5.1.1	Geschlecht und Alter der Patienten .....	33
5.1.2	Vorerkrankungen und BCC außerhalb der Regio orbitalis .....	33
5.1.3	Zustand nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und erhöhte UV-Exposition .	34
5.1.4	Symptome und Bestehensdauer .....	34
5.1.5	Beschreibung der fotodokumentierten BCC .....	35
5.1.6	Allgemeine Nachbeobachtung.....	36
5.2	Vergleich der Rezidivzahlen hinsichtlich verschiedener Aspekte .....	37
5.2.1	Einnahme von Hydrochlorothiazid und/oder ACE-Hemmer .....	37
5.2.2	Verschiedene BCC-Lokalisationen innerhalb der Regio orbitalis .....	39
5.2.3	Art des BCC: Primäres oder rezidiertes BCC.....	41
5.2.4	Differenzierung nach verschiedenen Subtypkategorien.....	43
5.2.5	Resektionsrand .....	45
5.2.6	Einzeitige und mehrzeitige Eingriffe bis zur In-sano-Resektion .....	48
5.2.7	Exzidierte Gesamtfläche der Präparate bis zum Ende der Behandlung.....	50
5.2.8	Wundverschlüsse und Defektdeckungen.....	52
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
6.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Beschreibung der BCC .....	55
6.2	Allgemeine Rezidivzahlen .....	56
6.3	Einnahme von Hydrochlorothiazid und/oder ACE-Hemmer .....	56
6.4	Verschiedene BCC-Lokalisationen innerhalb der Regio orbitalis .....	58
6.5	Art des BCC: Primäres und rezidiertes BCC .....	58
6.6	Differenzierung nach verschiedenen Subtypkategorien.....	59
6.7	Resektionsrand .....	61
6.8	Einzeitige und mehrzeige Eingriffe bis zur In-sano-Resektion .....	62
6.9	Exzidierte Gesamtfläche der Präparate bis zum Ende der Behandlung.....	63

6.10	Wundverschlüsse und Defektdeckungen.....	64
6.11	Limitationen der vorliegenden Studie .....	66
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>11</b>	<b>Anhang - Einverständniserklärung der Autoren .....</b>	<b>81</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>82</b>
<b>13</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>83</b>
<b>14</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>84</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
-	Keine Einnahme des Medikaments
+	Einnahme des Medikaments
≠R0	Non-in-sano
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
BCC	Basalzellkarzinom
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	Epitheliales membranöses Antigen
Ges	Gesamt
Gli 1	Glioma Transcription Factor
HCT	Hydrochlorothiazid
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Infiltrativ/sklerod.	Infiltrativ/sklerodermiform
MKC	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
n	Anzahl
NMSC	Nicht-melanozytäre Hautkrebsformen
pBCC	Primäres BCC
Ptch1	Patched1-Protein
R0	In-sano
rBCC	Rezidiertes BCC
Rez	Rezidiv
RFV	Rezidivfreier Verlauf
RR	Rezidivrate
R-Status	Resektionsrandstatus
SHH	Sonic-Hedgehoc

## Abkürzungsverzeichnis

Smo	Smoothened-Protein
Sufu	Suppressor of fused-Protein
Superf.-multiz.	Superfiziell-multizentrisch
UV-A	Ultraviolettstrahlung, Wellenlänge 320–400 nm
UV-B	Ultraviolettstrahlung, Wellenlänge 280–320 nm
V. a.	Verdacht auf
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z. n.	Zustand nach

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet, dennoch sind immer alle Geschlechter gemeint.



## 2 Zusammenfassung

### 2.1 Zusammenfassung

Einführung: Die vorliegende retrospektive Arbeit beschäftigte sich mit periorbitalen Basalzellkarzinomen, die in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar reseziert wurden. Ziel dieser Studie war es, die Rezidiventwicklung und mögliche Risikofaktoren zu untersuchen.

Methoden: Diese Arbeit umfasst 270 Basalzellkarzinome von 243 Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2020 in der Universitätsaugenklinik operiert wurden. Dabei wurden alle histopathologisch gesicherten Basalzellzellkarzinome mit mindestens einem Nachsorgebefund eingeschlossen. Grundlage der Datenerhebung waren die Klinikakten, denen die patienten- und tumorbezogenen Angaben, wie die genaue Lokalisation, die Art des Basalzellkarzinoms (primär oder bereits rezidiviert), die Anzahl der Eingriffe und die Art des Wundverschlusses bzw. der Defektdeckung entnommen werden konnten. Die histopathologischen Befundberichte wurden vom Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zur Verfügung gestellt. Ihnen konnten der jeweilige Subtyp des Basalzellkarzinoms und der Resektionsrandstatus der Exzision entnommen werden. Bei den Subtypen wurde zwischen solide/nodulär, superfiziell-multizentrisch, infiltrativ/sklerodermiform, basosquamös und gemischt/andere unterschieden.

Ergebnisse: Bei den verschiedenen Tumorlokalisationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Rezidivraten nachgewiesen werden. Die bereits rezidivierten Basalzellkarzinome entwickelten signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) und eher ( $p < 0,001$ ) ein Rezidiv als die primären Basalzellkarzinome. Im Gesamtvergleich unterschieden sich die Rezidivraten der fünf definierten Subtypkategorien signifikant ( $p = 0,005$ ). Nach einer In-sano-Resektion war die Rezidivrate signifikant geringer als nach einer Non-in-sano-Resektion ( $p = 0,008$ ). Die Rezidivraten nach einzeitigen gegenüber mehrzeitigen Eingriffen bis zum Erreichen eines In-sano-Status wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Auch die exzidierte Gesamtfläche pro Behandlung und die zum Einsatz gekommenen Wundverschlüsse/Defektdeckungen ergaben keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rezidivraten.

Schlussfolgerungen: Diese Arbeit konnte kein höheres Rezidivrisiko für bestimmte Lokalisationen innerhalb der Regio orbitalis nachweisen. Die Art des Basalzellkarzinoms (primär oder rezidiviert) und sein histologischer Subtyp hingegen scheinen das Rezidivrisiko zu beeinflussen. Insbesondere der superfiziell-multizentrische Subtyp fiel mit einer

vergleichsweise hohen Rezidivrate auf. Die Überlegenheit der In-sano-Resektion gegenüber einer Non-in-sano-Resektion konnte für die Gesamtheit der BCC bestätigt werden, für einzelne Subtypen jedoch nicht. Die Anzahl der benötigten Eingriffe bis zum Erreichen einer In-sano-Resektion scheint das Rezidivrisiko nicht zu beeinflussen. Da auch mehrere Jahre nach einer Exzision Rezidive diagnostiziert wurden, sollte eine Langzeitnachsorge empfohlen werden.

## 2.2 Summary

Introduction: The present retrospective study dealt with periorbital basal cell carcinomas resected at the Department of Ophthalmology at Saarland University Hospital UKS in Homburg/Saar. The aim of this study was to investigate recurrence development and possible risk factors.

Methods: This study recorded 270 basal cell carcinomas from 243 patients who underwent surgery at the University Eye Hospital between 2009 and 2020. All histopathologically confirmed basal cell carcinomas with at least one follow-up finding were included. The data collection was based on the clinical files, from which the patient- and tumour-related information, such as the localisation of the basal cell carcinoma, the type of basal cell carcinoma (primary or recurrent), the number of operations and the type of wound closure or defect coverage could be taken. The histopathological reports were provided by the Institute of General and Special Pathology of Saarland University Hospital. The subtype of the basal cell carcinoma and the resection margin status of the excision could be taken from them. The subtypes were distinguished between solid/nodular, superficial-multicentric, infiltrative/sclerodermal, basosquamous and mixed/other.

Results: No significant difference in recurrence rates could be demonstrated between different tumour localisations. The already recurrent basal cell carcinomas developed a recurrence significantly more frequently ( $p < 0.001$ ) and earlier ( $p < 0.001$ ) than the primary basal cell carcinomas. In the overall comparison, the five defined subtype categories resulted in significantly different recurrence rates ( $p = 0.005$ ). After in-sano resection, the recurrence rate was significantly lower than after non-in-sano resection ( $p = 0.008$ ). There was no significant difference in recurrence rates after single-stage versus multi-stage surgery until in-sano status was reached. The total excised area per treatment and the wound closures/defect coverage used also did not show a significant difference with respect to their recurrence rates.

Conclusions: This study failed to demonstrate a higher risk of recurrence for specific locations within the orbital regio. However, the type of basal cell carcinoma (primary or recurrent) and its histological subtype seem to influence the risk of recurrence. The superficial-multicentric subtype stood out with a comparatively high recurrence rate. The superiority of in-sano resection over non-in-sano resection could be confirmed for BCC as a whole, but not for individual subtypes. The number of procedures required to achieve in-sano resection did not influence the risk of recurrence. Since recurrences were also diagnosed several years after excision, long-term follow-up should be recommended.

### 3 Einleitung

Das BCC ist der häufigste nicht-benigne kutane Tumor der Regio orbitalis und nimmt somit einen besonderen Stellenwert in der Ophthalmologie ein [92]. Bei der Behandlung eines periorbitalen BCC muss jedoch häufig von den allgemein gültigen Leitlinien abgewichen werden, da die Regio orbitalis anatomische und funktionelle Besonderheiten aufweist [44,54,75].

#### 3.1 Besonderheiten der Regio orbitalis

Die Regio orbitalis befindet sich im zentralen Gesichtsbereich und umfasst beide Augen ovalförmig. Kaudal schließt sich die Regio infraorbitalis, lateral die Regio zygomatica und medial die Regio nasalis an. Kranial ist die Regio orbitalis durch die Augenbrauen begrenzt und geht in die Regio frontalis über. Die zentrofaziale Lage der Regio orbitalis bedingt einen kommunikativen und ästhetischen Anspruch. Aufgrund der mimischen Muskultur und der differenten Beschaffenheit von Haut und Unterhaut hebt sich die Regio orbitalis von den übrigen Regionen ab. Die Regio orbitalis ist sehr gut vaskularisiert, bei gleichzeitig kaum vorhandenem subkutanem Fettgewebe. Aufgrund ihrer lockeren Haut fallen Ödeme hier besonders schnell auf [59]. Die periorbitalen Strukturen dienen zum Schutz des Auges und des Sehens.

##### 3.1.1 Funktionen periorbitaler Strukturen

In Normalstellung des Bulbus oculi hat das Auge eine vertikale Lidspalte von ca. 10–12 mm. Um diese regelmäßig zu befeuchten, verteilt der Lidschlag etwa 10 mal pro Minute den Tränenfilm auf dem Bulbus [30]. Der Tränenfilm schützt vor Austrocknung und Infektionen, ernährt die Cornea und beeinflusst die Optik. Zum Schutz vor einer Austrocknung über Nacht müssen die Lider das Auge vollständig bedecken können. Kann das Auge nicht vollständig geschlossen werden, spricht man vom Lagophthalmus, der eine Xerophthalmie und wiederkehrende Keratitiden nach sich ziehen kann. Um die schnelle Verdunstung der Tränenflüssigkeit zu reduzieren, geben die Meibomdrüsen an der Lidkante lipidreiches Sekret in den Tränenfilm ab. Die Glandulae sebaceae (Zeisdrüsen) an den Haarbälgen der Wimpern produzieren Talg, der einen vorzeitigen Tränenabfluss verhindern soll [78].

Neben der „Scheibenwischerfunktion“ bieten die Augenlider den wichtigsten Schutz vor verschiedenen Reizen, wie zu hoher Lichtintensität oder Fremdkörpern. Augenbrauen und Wimpern bieten ebenfalls Schutz bspw. vor Schweiß, Nässe und UV-Licht von oben [30]. Am Oberlid lassen sich ca. 150 Wimpern, am Unterlid ca. 75 Wimpern zählen [59]. Ein

Wimpernverlust kann auf die Malignität einer Läsion hindeuten [78]. Im Bereich der Wimpern befinden sich außerdem modifizierte apokrine Schweißdrüsen, die Glandulae ciliares (Moll-Drüsen).

Der Lidschlussreflex ist ein polysynaptischer Fremdreiflex und gehört zu den Schutzreflexen. Die Afferenz beginnt mit der Reizung der Cornea und wird über den N. trigeminus fortgeleitet. Die Efferenz erfolgt über den N. facialis und bewirkt die Kontraktion des M. orbicularis oculi (Lidschluss). Besonders ist, dass sich der Lidschluss konsensuell, also gleichzeitig am ipsi- und am kontralateralen Auge vollzieht, obwohl nur ein Auge gereizt wird.

### 3.1.2 Spezielle Anatomie der Augenlider

Das Augenlid hebt sich wegen seiner speziellen Anatomie von anderen Gesichtsregionen ab, da es kaum subkutanes Fettgewebe und eine sehr dünne Haut besitzt. Anatomisch lässt es sich in eine anteriore und in eine posteriore Lamelle unterteilen [46]. Zur anterioren Lamelle gehören die Haut, der M. orbicularis oculi, der M. levator palpebrae (nur Oberlid) sowie die Glandulae ciliares (Moll) und sebaceae (Zeis). Der M. orbicularis oculi, innerviert durch den N. facialis, gehört zur mimischen Muskulatur und setzt sich aus einer Pars orbitalis, einer Pars palpebralis und einer Pars lacrimalis zusammen [64]. Die Pars palpebralis wiederum teilt sich in eine Pars praetarsalis und eine Pars praeseptalis, die im nasalen Lidbereich jeweils einen tiefen und einen oberflächlichen Ansatz haben [46]. Mit der Pars orbitalis dient der M. orbicularis dem willkürlichen Lidschluss und dem Zusammenkneifen der Augen, mit der Pars palpebralis dem regelmäßigen Lidschlagreflex. Die am Lidrand gelegene Pars lacrimalis dient zur Entleerung oder zum Offenhalten des Tränensacks [64].

Zur posterioren Lidlamelle gehört der Tarsus (Lidplatte), eine straffe Bindegewebsschicht aus Kollagenfasern, die den Lidern ihre Form und Stabilität verleiht. Dem Tarsus liegt innen die Conjunctiva tarsi an, die als Gleitschicht zwischen ihm und dem Bulbus dient [30]. Innerhalb der Tarsusplatten liegen die Glandulae tarsales (Meibom-Drüsen), deren Sekret an der Lidkante sezerniert wird. Der am Oberlid befindliche M. levator palpebrae superior fungiert als Lidheber, wird durch den N. oculomotorius innerviert und setzt als Levatoraponeurose flächig am Tarsus an. Zwischen dem M. levator palpebrae superioris und der Konjunktiva liegt der M. tarsalis superior, ein weiterer, aber schwacher Lidheber, der zur glatten Muskulatur gehört und durch den Sympathikus innerviert wird. Die Unterlidposition wird durch den M. tarsalis inferior bestimmt [46].

Das straffe Septum orbitale liegt in der Tiefe zwischen Orbita und Tarsus und hält das orbitale Fettgewebe zurück. Erschlafft das bindegewebige Septum orbitale, prolapiert das

Fettgewebe aus der Augenhöhle, was die sichtbaren Fetthernien am Ober- oder Unterlid verursacht, welche fälschlicherweise als „Tränensäcke“ bezeichnet werden [30,59].

Abbildung 1 dient zu Veranschaulichung der Lid-Strukturen am geschlossenen Auge.

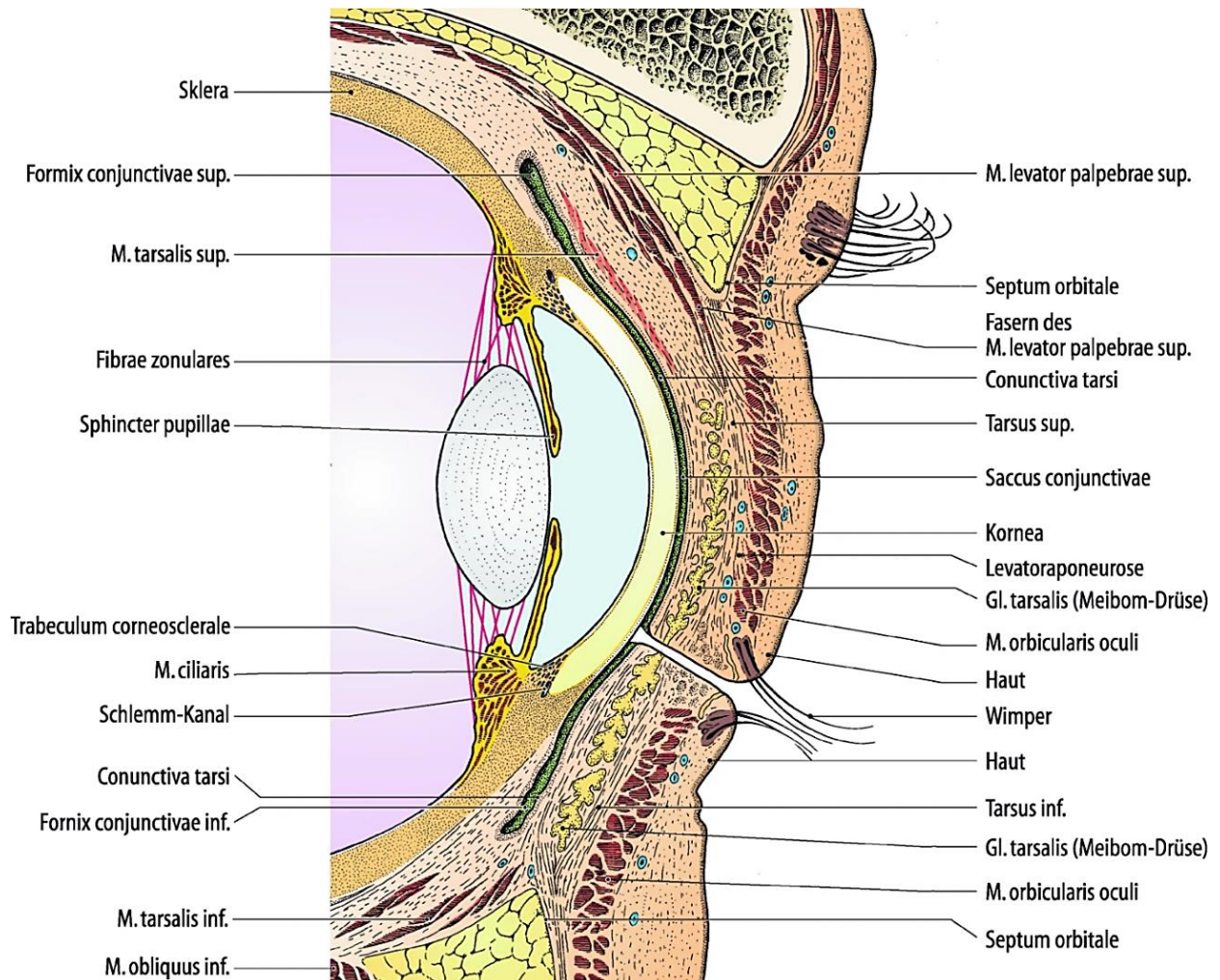


Abbildung 1: Sagitale Sicht auf die oberflächlichen Lid-Strukturen und die Vorderkammer am geschlossenen Auge. (Grehn, 2006 [30], reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature) <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/3-540-29949-1.pdf?pdf=button>

### 3.1.3 Spezielle Anatomie der Lidwinkel und der Tränenwege

Der laterale und mediale Lidwinkel bestehen aus muskulären und ligamentären Anteilen. Im lateralen Lidwinkel wird der Tarsus über das Lig. palpebrale laterale und Fasern des M. orbicularis oculi am Periost stabilisiert. Im medialen Lidwinkel setzt sich das Lig. palpebrale mediale aus einem oberflächlichen und einem tiefen Anteil zusammen. Diese gehen aus den vorderen bzw. tiefen Anteilen des M. orbicularis oculi hervor und setzen bindegewebig an der Crista lacrimalis an [46]. Im medialen Lidwinkel findet sich zudem der sog. Tränensee, an

dem sich die Tränenflüssigkeit sammeln und abfließen kann [48]. Die ableitenden Tränenwege beginnen an den Puncta lacrimalia des Ober- und Unterlids und verlaufen dann als Tränenkanälchen mit einer kurzen Pars verticalis (2mm) und einer längeren Pars horizontalis (10mm) [45]. Die Partes horizontales von Ober- und Unterlid vereinigen sich dann zum Saccus lacrimalis, der wiederum in den Ductus nasolacrimalis mündet und in den inferioren Nasengang drainiert [45]. Läsionen im Bereich des medialen Lidmittels und Lidwinkels sollten immer auch eine Inspektion der Puncta lacrimalia und der Tränenkanälchen veranlassen und ggf. sondiert werden [45].

## 3.2 Das Basalzellkarzinom

### 3.2.1 Allgemeines

Das BCC ist der häufigste nicht-gutartige Tumor der weißen Bevölkerung und zählt neben dem spinözellulären Karzinom zur Gruppe der nicht-melanozytären Hautkrebformen (NMSC).

Im Vergleich zu anderen Krebsformen zeigt das BCC ein langsames Fortschreiten und nur in sehr wenigen Fällen eine Metastasierung. Dennoch kann es durch sein lokal infiltrierendes und destruierendes Wachstum in seltenen Fällen bis hin zum Tod führen. Aufgrund seiner geringen Metastasierungsrate wird es zwar auch als *semimaligner* Tumor bezeichnet [37], jedoch meistens den malignen Tumoren zugezählt. Gemäß dem internationalen Sprachgebrauch soll die Bezeichnung „Basalzellkarzinom“ das veraltete „Basaliom“ ersetzen, um den pathologischen Aspekt zu unterstreichen und einer Verharmlosung dieser Krebsform vorzubeugen.

### 3.2.2 Epidemiologie

Die derzeitige Inzidenz des BCC liegt in Deutschland bei ca. 200 von 100.000 de novo Erkrankungen pro Jahr [53], bei weiterhin steigender Tendenz [81]. Dass die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten immer weiter ansteigt, wird einerseits auf den demographischen Wandel andererseits auf ein Hautkrebs-begünstigendes Freizeitverhalten v.a. bei den jüngeren Generationen zurückgeführt. Die tatsächliche Anzahl jährlicher BCC-Erkrankungen bzw. BCC-Behandlungen ist als noch deutlich höher einzuschätzen, da Zweitumore und Rezidive in der Inzidenz nicht erfasst werden [53]. Die berechnete Lebenszeitprävalenz liegt bei 10-30% [53,56]. Diese hohen Erkrankungs- und Behandlungszahlen sind aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht bedeutsam.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter variiert in der Literatur zwischen 60–75 Jahren [24,26,38,53]. In den höheren Altersgruppen gelten Männer als etwas häufiger betroffen als Frauen [53,81].

### 3.2.3 Pathogenese des Basalzellkarzinoms

Histogenetisch entstehen BCC aus adulten Stammzellen der follikulären und interfollikulären Epidermis, die sich durch bestimmte Gen-Veränderungen zu embryonalen Haarfollikel-Progenitorzellen umwandeln [70,73]. Daher treten BCC ausschließlich an behaarter Haut auf und nicht an Schleimhäuten oder an Handflächen bzw. Fußsohlen.

Auf molekularer Ebene ist die Pathogenese anhand des erblichen nävöiden Basalzellkarzinomsyndroms aufgedeckt worden, was sich jedoch auf die somatischen Mutationen bei sporadisch auftretenden BCC übertragen lässt.

Die Entstehung eines BCC ist durch einen überaktivierten Sonic-Hedgehog-(SHH)-Signaltransduktionsweg bedingt. Insbesondere während der embryonalen Entwicklung ist dieser Signalweg bedeutsam für Wachstum und Entwicklung verschiedener Organsysteme wie z.B. der Haut [73]. Im adulten Stadium ist dieser Signalweg physiologisch weitgehend inaktiv.

Im inaktiven Zustand der Signalkaskade ist das membranständige Patched-Protein (Ptch1) aktiv und inhibiert das „Smoothed Protein“ (Smo), was somit die Freisetzung von mitosestimulierenden Transkriptionsfaktoren hemmt bzw. ihren Abbau fördert [26]. Wenn SHH an Ptch1 bindet, fällt seine inhibierende Wirkung auf Smo weg. Smo wird dann an der Membran phosphoryliert und somit in den aktivierten Zustand überführt. Das aktivierte Smo inhibiert das intrazelluläre suppressor of fused-Protein (Sufu). Dadurch kann der Transkriptionsfaktor Glioma Transcription Factor (Gli 1) von Sufu abdiffundieren und als mitosestimulierender Transkriptionsfaktor an den entsprechenden Genabschnitten der DNA wirken (s. Abb. 2).

Die häufigste Pathogenese bei sporadisch auftretenden BCC des Erwachsenen ist eine erworbene, inaktivierende Mutation im Ptch1-Gen [26,36,38,53], wodurch die Hemmung auf Smo verloren geht, was dann zu einer Art Daueraktivierung und außerdem zu einer Hochregulierung antiapoptotischer Proteine führt [36]. Bei 10–20% der sporadisch auftretenden BCC liegt die Missregulation der Signalkaskade an einer aktivierenden Mutation im Smo-Gen [26,53,73], bei ca. 8% an einer Mutation im suppressor of fused-(Sufu)-Gen [53]. Darüber hinaus finden sich häufig zusätzliche somatische Punktmutationen im TP53-Tumorsuppressorgen [53]. UV-Strahlung und Defekte der DNA-Reparatursysteme aktivieren und/oder fördern die Überaktivierung der SHH-Signalkaskade ebenfalls [11,70,73].



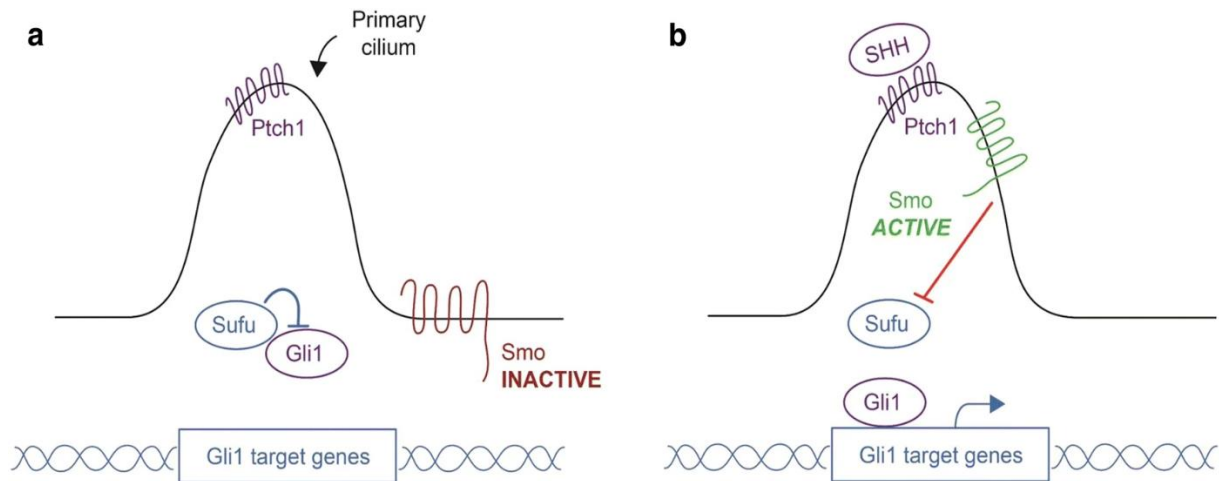


Abbildung 2: Der inaktivierte (a) und aktivierte (b) Sonic-Hedgehog-(SHH)-Signalweg. Bindet SHH an „Patched“ (*Ptch1*), wird das membranständige Protoonkoprotein „Smoothened“ (*Smo*) enthemmt und inhibiert dann das intrazelluläre suppressor of fused-Protein (*Sufu*), wodurch Transkriptionsfaktoren der Gli-Familie (*Gli 1*) aktiv werden [38]. Diese wiederum verstärken die Expression von mitosestimulierenden und antiapoptotischen Faktoren. (Gutzmer, 2019 [32], reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature.) <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-019-00648-2>.

### 3.2.3.1 Endogene Risikofaktoren

Zu den endogenen Risikofaktoren zählt ein heller, sonnenempfindlicher Hauttyp mit hellen Augen und rötlichen oder blonden Haaren [6]. Dunklere Hauttypen sind gegenüber UV-Strahlung besser geschützt und erkranken seltener an BCC. Auch angeborene Syndrome können eine Neigung zur Ausbildung multipler BCC mit sich bringen. Sie sollten vor allem bei besonders jungen Betroffenen als Ursache in Erwägung gezogen werden. Das nävoide Basalzellkarzinom-Syndrom, auch Gorlin-Goltz-Syndrom genannt, stellt den häufigsten Vertreter dar. Hierbei handelt es sich um eine seltene Genodermatose mit einer geschätzten Prävalenz von 1 zu 56.000 [34], die autosomal-dominant vererbt wird, doch in 40% der Fälle de novo auftritt. Betroffene bilden bereits im jungen Erwachsenenalter multiple BCC im Bereich licht- oder strahlungsexponierter Haut aus, die klinisch eher an Nävuszellnävi erinnern [73]. Zu dem Syndrom gehören klassischerweise sog. „Pits“, die sich als kleine, hyperkeratotische Läsionen an den Handflächen und Fußsohlen darstellen [47]. Darüber hinaus sind odontogene Kieferzysten, ein vergrößerter Schädelumfang mit Hypertelorismus und Lippen-/Gaumenspalte, Verkalkungen der Falx cerebri und des Tentorium cerebelli, Syndaktylien, knöcherne Veränderungen von Thorax und Becken und ein Schulterschiefstand (Sprengel-Deformität) mögliche Ausprägungen [73]. Eine Suszeptibilität für andere maligne und benigne Tumore besteht ebenfalls, so dass 5% der Betroffenen im Kindesalter ein Medulloblastom entwickeln [73]. Die Pathogenese über den SHH-Signalweg wurde ursprünglich anhand des nävoiden Basalzellkarzinomsyndroms aufgeklärt. Während

es beim sporadisch auftretenden BCC erworbene Mutationen in unterschiedlichen Genen des SHH-Signalwegs sind, handelt es sich beim nävöiden Basalzellkarzinom-Syndrom um eine inaktivierende Keimbahnmutation im Ptch1-Gen auf dem Chromosom 9q. Die Lebenserwartung der Patienten gilt durch die Neigung zu Malignomen als eingeschränkt. Bis auf eine Kontraindikation zur Strahlentherapie kommen bei den Syndrom-assoziierten BCC die gleichen therapeutischen Möglichkeiten zum Einsatz wie bei den sporadischen BCC. Weitere erbliche Syndrome, die mit dem Auftreten multipler BCC assoziiert sind, sind der Albinismus, Xeroderma pigmentosum, das Bazex-Dupré-Christol-Syndrom und das Rombo-Syndrom [38].

### 3.2.3.2 Exogene Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Neoplasie ist die DNA-Schädigung durch UV-Strahlung, insbesondere durch UVB-Strahlen (280–315 nm). Dabei ist v.a. die kumulative Strahlendosis entscheidend, jedoch können auch intermittierend hohe UV-Spitzen und Sonnenbrände ursächliche Defekte in der DNA bewirken [38]. Das erklärt auch, weshalb BCC zu 80% in der Kopf-Halsregion, den sog. Lichtterrassen, vorzufinden sind [11]. Die Nutzung von Solarien und fotherapeutische Behandlungen begünstigen die Entstehung von BCC ebenfalls [62,73]. Eine starke UV-Exposition wird auch bei anderen Erkrankungen der Regio orbitalis, bspw. beim Pterygium (Flügelfell oder „Surfers eye“), beim Pingueculum oder beim spinözellulären Karzinom, als Hauptrisikofaktor angenommen [41,80,86].

Auch eine Immunsuppression, z.B. medikamentös nach Organtransplantationen oder bei HIV, birgt aufgrund der beeinträchtigten T-Zell-vermittelten Immunantwort ein Risiko für die Entwicklung von BCC. Der Z. n. Strahlentherapie kann das Risiko mit einer mittleren Latenzzeit von ca. 20 Jahren ebenfalls erhöhen [73]. Die zu den selteneren Risikofaktoren gehörende Arsenexposition kann BCC auch an nicht licht-exponierten Hautarealen begünstigen [38,73]. Ebenso sind chronische Hautschädigungen, wie Narben, langjährige Ulzera nach chronisch venöser Insuffizienz oder entzündliche Dermatosen eher seltene Risikofaktoren für die BCC-Entstehung [37,73]. Auch gewisse Medikamente stehen unter Verdacht NMSC zu begünstigen. Erst im Oktober 2018 erschien ein „Rote-Hand-Brief“ zu Hydrochlorothiazid (HCT), einem häufig eingesetzten Blutdrucksenker (Diuretikum), mit dem Hinweis, dass die gesteigerte Einnahme das Risiko für die Entstehung von BCC erhöht [95]. Der Frage, ob auch Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) ein Risiko für die Ausbildung von BCC darstellen, wird in Studien aktuell nachgegangen.

### 3.2.4 Makroskopisches und histologisches Erscheinungsbild der BCC

Erfahrene Untersucher erkennen ein BCC meist bereits bei der klinischen Untersuchung mittels Spaltlampe oder Dermatoskop. Typische Charakteristika lassen oftmals auf den jeweiligen BCC-Subtyp schließen. Die Diagnose und die Subtypbestimmung werden jedoch erst durch die histopathologische Untersuchung sichergestellt. Die Einteilung/Bezeichnung der histologischen Subtypen ist in bestehender Literatur nicht einheitlich. Die WHO unterscheidet die Subtypen nodulär, superfiziell, mikronodulär, infiltrativ, sklerodermiform/morpheaform, basosquamös (=metatypisch), fibroepithelial, keratotisch, BCC mit adnexaler Differenzierung und andere [55]. Dabei wird den infiltrativen, sklerodermiformen, basosquamösen und mikronodulären BCC ein erhöhtes Rezidivrisiko zugeschrieben, sie gelten als High-Risk-Subtypen. Der noduläre und der superfizielle Subtyp sind mit einem niedrigen Rezidivrisiko assoziiert und gelten als Low-Risk-Subtypen [54]. Die häufigsten und klinisch relevantesten Subtypen in der Regio orbitalis sind dabei noduläre, sklerodermiforme und multifokal-superfizielle BCC [26,52,74]. Orientierend an der WHO-Klassifikation wurden für die vorliegende Arbeit die Subtyp-Kategorien „solide/nodulär“, „superfiziell-multizentrisch“, „infiltrativ/sklerodermiform“, „basosquamös“ und „gemischt/andere“ definiert. Diese Subtypen werden im Folgenden näher beschrieben, weiterhin sind ihre klinischen Erscheinungsformen in Abbildung 4 beispielhaft dargestellt.

#### 3.2.4.1 Solide/noduläres BCC

Das solide/noduläre BCC stellt den Hauptvertreter unter den BCC dar. Makroskopisch imponiert das solide/noduläre BCC als erhabener, hautfarbener bis erythematöser, an der Oberfläche oft perlmuttartig glänzender Knoten [37] (s. Abb. 4a). An der Oberfläche findet sich oft eine zentrale Eindellung, an der es im Verlauf zur Ulzeration, Krustenbildung oder leichten Blutung kommen kann. Ein weiteres Merkmal ist der scharf begrenzte, perlschnurartige Randsaum, der typischerweise Teleangiektasien aufweist [37]. In der Histologie weist das solide/noduläre BCC klassischerweise Tumornester mit einer peripheren Palisadenstellung der Tumorzellen mit wenig und basophilem Zytoplasma auf (s. Abb. 3a und b). Die Zellgruppen können solide, nekrotisch/ulzeriert oder von Mikrozysten durchsetzt sein [74]. Das Stroma ist oft locker und myxoid. Typisch sind außerdem die durch Fixierung entstehenden peritumoralen Retraktionsartefakte, die bei der Diagnosestellung eines BCC herangezogen werden.

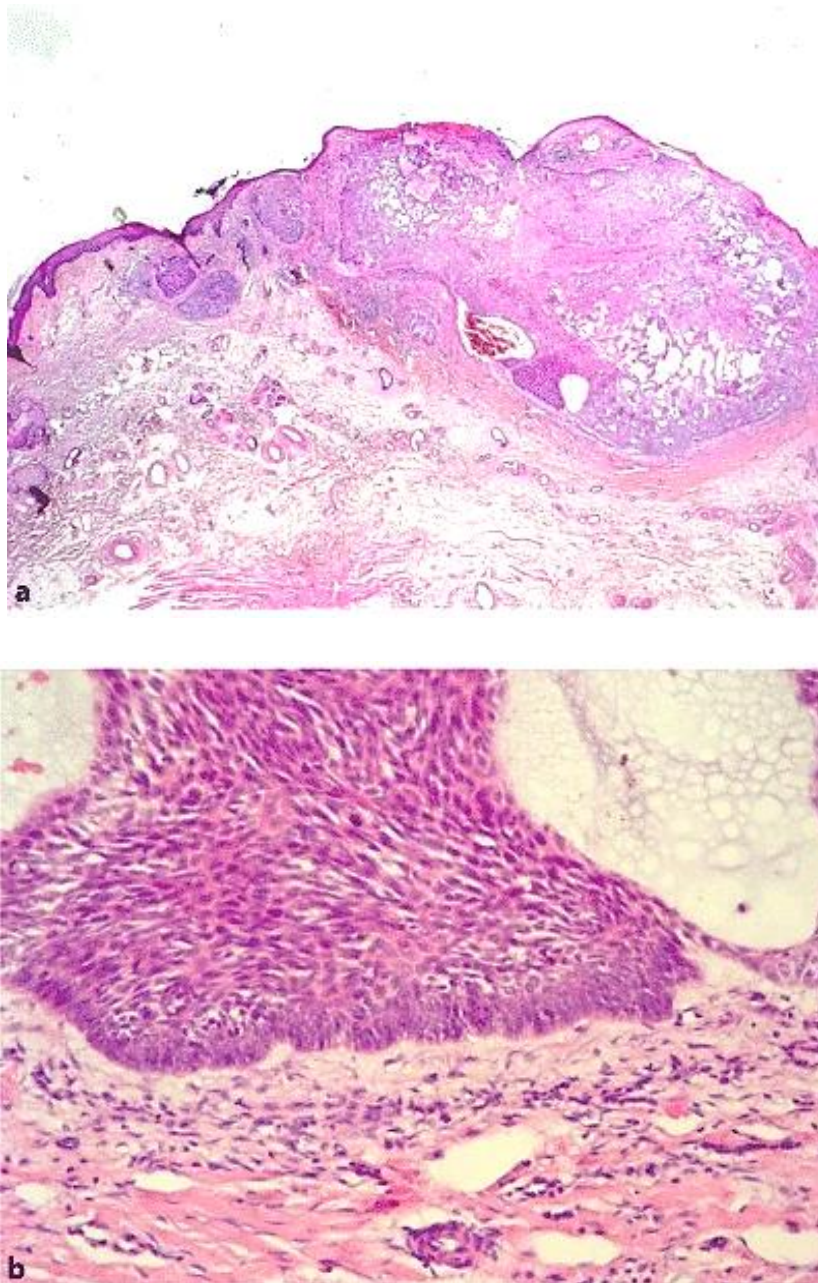


Abbildung 3a) Mikroskopisches Bild eines solide/nodulären BCC mit Infiltration bis in die tiefe Dermis. b) Nahaufnahme der peripheren Palisadenstellung. (Frerich und Prall, 2018 [21], reproduziert mit Genehmigung von Springer Nature).  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00292-018-0486-y>

#### 3.2.4.2 Superfiziell-multizentrisches BCC

Das superfizielle (multifokal-superfizielle bzw. multizentrische) BCC wächst eher als erythematöse Plaque, die nur wenig erhaben ist [73]. Die Begrenzung ist zwar recht scharf, jedoch unregelmäßig. Diese BCC können eine feine Schuppung aufweisen oder entzündlich erscheinen, weshalb sie als entzündliche Dermatose fehldiagnostiziert werden können

[37,73]. Histologisch ist bei dem superfiziellen Subtyp hervorzuheben, dass zwischen den neoplastischen BCC-Anteilen auch gesunde Anteile der Epidermis zu finden sind, weshalb er auch als „multifokal“ bzw. „multizentrisch“ bezeichnet wird [73,74]. Diese intakten Epidermisnester werden auch als skip area bezeichnet [26]. Das umgebene Stroma ist locker und myxoid und von lymphozytären Infiltraten durchzogen [26]. Der superfizielle Subtyp findet sich überwiegend am Rumpf oder an den Extremitäten [26,74].

#### 3.2.4.3 *Infiltrativ/sklerodermiformes BCC*

Das infiltrativ/sklerodermiforme (Morpheatyp) BCC ist klinisch eher unauffällig und kann leicht übersehen werden (s. Abb. 4b). Seine Begrenzung ist unscharf, es wächst flach oder nur leicht erhaben und stellt sich oft als narbige, gelbliche Plaque dar. Ulzerationen sind selten, einzelne Teleangiectasien können auftreten [73]. Bei diesem Subtyp zeigen sich histologisch nur schmale, strangförmige Ansammlungen der Tumorzellen, die sich zur Tiefe hin hirschgeweihtartig verzweigen [73]. Das Stroma ist meist wenig myxoid, sondern eher fibrotisch oder sklerotisch verändert. Je nach Anteil der fibrotischen oder sklerotischen Veränderungen kann zwischen dem infiltrativen und dem sklerodermiformen Subtyp differenziert werden [73]. Bei den infiltrativ/sklerodermiformen BCC fehlen die charakteristische palisadenartige Randformation der Zellen und die Retraktionsartefakte. Gegenüber anderen Subtypen zeigen sie eine ausgeprägte Neigung zur tiefen Infiltration [37].

#### 3.2.4.4 *Basosquamöses BCC*

Dem basosquamösen BCC (metatypisches BCC) kommt eine besondere Stellung zu, da es histologische Charakteristika eines BCC und eines spinözellulären Karzinoms besitzt [3,57]. Somit ist es eine Art Zwischenform, die von den meisten Autoren aber als Subtyp zu den BCC gezählt wird. Dennoch neigt das basosquamöse BCC häufiger dazu, zu metastasieren und zu rezidivieren [57]. Auch makroskopisch kann der basosquamöse Subtyp klassische Merkmale eines BCC (z. B. Teleangiectasien, Ulzerationen, Verkrustungen) und die eines spinözellulären Karzinoms (z. B. Keratinmassen, weißliche strukturlose Anteile) vereinen [28]. Der Nachweis von mindestens einem zusätzlichen dermatoskopischen Kriterium für ein spinözelluläres Karzinom kann auf ein basosquamöses BCC hinweisen [28]. Jedoch sind das klinische Bild und die Prädilektionsstellen (Kopf-Hals-Region) häufig auch sehr ähnlich zu den solide/nodulären BCC [73]. Histologisch imponieren atypische Keratinozyten mit reichlich eosinophilem Zytoplasma und einer Tendenz zur Verhornung, wie beim spinözellulären Karzinom [58]. Daneben finden sich Tumornester mit klassischer peripherer Palisadenstellung, schmalen basophilen Zytoplasma und artifizieller Spaltbildung, wie beim

BCC [58]. Zur besseren Differenzierung können immunhistochemische Tumormarker wie das epitheliale membranöse Antigen (EMA) und das epitheliale Antigen BerEP5 herangezogen werden [57,58]. Spinozelluläre Karzinome besitzen das epitheliale membranöse Antigen (EMA) und können daher immunhistochemisch mit EMA-Antikörpern nachgewiesen werden. Das Antigen BerEP5 besitzen sie nicht. Demgegenüber weisen BCC das Antigen BerEP5 auf, nicht jedoch das EMA. Daher können BCC durch die gleichmäßige und starke immunhistochemische Reaktion mit BerEP5-Antikörpern identifiziert werden. Das basosquamöse BCC zeigt immunhistochemisch ebenfalls die BerEP5-Antigen-Positivität, jedoch etwas weniger gleichmäßig als bei den übrigen Subtypen, weil die Antikörperbindung in den verhornenden, spinozellulären Anteilen ausbleibt. Vereinzelt lässt sich bei den basosquamösen BCC punktuell eine EMA-Positivität nachweisen [58].



Abbildung 4: Beispiel für eine klinische Erscheinungsform des solide/nodulären Subtyps (a) und des infiltrativ/sklerodermiformen Subtyps (b).  
(Eigene Bilder)

### 3.2.5 Therapie

Gemäß den Leitlinien stellt die chirurgische Therapie den Goldstandard dar. Dabei sollte das BCC histologisch gesichert im Gesunden (R0) reseziert werden [54]. Bei ausreichender BCC-Größe kann die Resektion mit einer systematischen Schnittrandkontrolle (mikroskopisch kontrollierter Chirurgie, MKC) durchgeführt werden und erlaubt eine bessere Beurteilbarkeit der Schnittränder als die konventionelle Histologie [73]. Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie ist jedoch aufwendiger und nicht überall verfügbar [21,26]. Neue Arbeiten weisen darauf hin, dass modifizierte Anwendungen der Brotlaibtechnik der MKC-Qualität sehr nahe kommen [21]. Bei der konventionellen Histologie sollte, sofern das Operationsgebiet dies zulässt, ein Sicherheitsabstand (3–5 mm) eingehalten werden [54]. War die Resektion mikroskopisch unvollständig (R1), veranlasst das in der Regel eine Nachresektion binnen weniger Tage. Allerdings können in manchen Fällen Gründe vorliegen, bspw. der gesundheitliche Zustand eines Patienten, die solch eine Nachresektion verhindern.

#### 3.2.5.1 Besonderheiten der chirurgischen Therapie innerhalb der Regio orbitalis

In den Leitlinien ist ein eigenes Kapitel für die chirurgische Therapie speziell von periorbitalen BCC beschrieben. Bei Operationen in der Regio orbitalis müssen mögliche intraoperative Verletzungen des Auges sowie sekundäre Oberflächenschäden durch Lidfehlstellungen in der Therapieplanung und in der Patientenaufklärung berücksichtigt werden [54]. Während für die übrigen Körperregionen ein konkreter Sicherheitsabstand definiert ist, gibt es für BCC der Regio orbitalis keine direkte Empfehlung zum Einhalten eines Sicherheitsabstandes [54]. Stattdessen ist die sparsame Resektion und weitgehende Schonung der Lidstrukturen und Tränenwege vordergründig [44,54,75]. In der aktuellen Literatur gehen die Meinungen bezüglich der Notwendigkeit eines Sicherheitsabstandes in der Lidregion auseinander [26,43,75,82,92].

Die Form des Resektionsausschnitts richtet sich nach der Größe und Form des BCC, aber auch nach dem umliegenden Gewebe, das der Funktionalität wegen erhalten bleiben muss. Bei BCC an der Lidkante bietet sich der Ausschnitt in Keilform an [25]. Wenn der durch die Resektion entstandene Defekt weniger als ein Drittel der Lidbreite beträgt, können die Wundränder durch eine direkte Adaptation verschlossen werden [18]. In manchen Fällen wird die Wunde initial offengelassen und erst zu einem späteren Zeitpunkt definitiv zugenäht. Dadurch kann das Ergebnis aus der Pathologie abgewartet und berücksichtigt werden. Der Verschluss erfolgt dann erst nach gesicherter R0-Resektion. Wenn die entstandene Wunde eine Defektdeckung (Größe des Defektes 50–75% des Lids [12]) erforderlich macht, findet diese meist erst in einer separaten Operation bei Vorliegen des Pathologiebefundes statt.

Bei einer solchen Defektdeckung können sowohl Lappenplastiken als auch freie Transplantate zum Einsatz kommen [46].

### 3.2.5.2 *Sonstige Therapiemöglichkeiten von BCC*

Neben der chirurgischen Therapie kommen in der Behandlung von BCC Kryotherapie, Laserablation, Zytostatikabehandlungen mit 5-Fluoruracil, Immuntherapie mit Imiquimod, Strahlentherapie und die photodynamische Therapie zum Einsatz [37]. Für weit fortgeschrittene und metastasierte BCC kommen auch neue Behandlungsoptionen in Betracht, welche die Hedgehog-Signalkaskade hemmen [73]. Dazu sind Smo-Inhibitoren (z.B. Vismodegib, Sonidegib) als oral applizierbare Medikamente zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder inoperablen BCC zugelassen. Allerdings gehen diese Medikamente mit einer Summe an Nebenwirkungen einher und zeigen nach wenigen Monaten einen Wirkverlust, da sich Resistenzen entwickelt haben [73]. Da diese Behandlungsoptionen in der vorliegenden Arbeit nicht angewendet wurden, soll auf ihre umfassende Übersicht aus Praktikabilitätsgründen verzichtet werden.

## 3.2.6 Rezidiv

### 3.2.6.1 *Definition*

Bei einem BCC-Rezidiv handelt es sich in der Regel um ein Lokalrezidiv, da ein BCC nur äußerst selten (0,0028 – 0,55%) metastasiert [77]. Eine allgemeingültige Definition zum „Lokalrezidiv“ bei BCC existiert jedoch nicht [91].

### 3.2.6.2 *Rezidivrisiko*

Das Rezidivrisiko ist abhängig von der Lokalisation des BCC. BCC im Gesichtsbereich weisen höhere Rezidivraten auf als BCC an den Extremitäten oder am Rumpf [54]. In der Regio orbitalis lassen sich besonders hohe Rezidivraten verzeichnen, weshalb sie neben der Nase und anderen Regionen zu den sog. „High-Risk“-Zonen (H-Zone) [17,54] zählt. In der aktuellen Literatur wird der Frage nachgegangen, inwiefern die genaue Lokalisation innerhalb der Regio orbitalis das Rezidivrisiko beeinflusst.

Das Auftreten eines BCC steigert das Risiko, auch weitere BCC auszubilden. Bildet sich ein Lokalrezidiv, steigt das Risiko, wiederholt Lokalrezidive zu entwickeln [54]. Bei BCC mit niedrigem Rezidivrisiko empfiehlt die dermatologische Gesellschaft für die ersten drei Jahre halbjährliche und im Anschluss lebenslang jährliche Verlaufskontrollen [54]. Für periorbitale



BCC werden keine konkreten Empfehlungen beschrieben, wie und durch wen die Nachsorge zu erfolgen hat [43].

Die chirurgische Exzision von BCC allgemein verzeichnet 5-Jahres-Erfolgsraten von 90-95%. Die aktuelle S2k-Leitlinie weist darauf hin, dass neuere Studien zur Rate der Lokalrezidive notwendig seien, da die derzeitigen Daten aus veralteter Literatur stammen [54]. Insbesondere für die Regio orbitalis sind häufig höhere Rezidivraten angegeben, die je nach Literatur von 0 – 30% reichen [24,43,54,75,79,82]. Die periorbitale Rezidivrate sollte über längere Verläufe in neuen Studien untersucht werden [43].

### 3.3 Eigene Fragestellungen und Ziel der Studie

Das BCC der Regio orbitalis ist ein relevantes Thema, dessen medizinischer und medizinökonomischer Stellenwert aufgrund des demographischen Wandels und veränderten Freizeitverhalten weiter steigen wird. In den letzten Jahren wächst die Zahl der Studien zu BCC, jedoch sind mehr Daten speziell zu BCC der Regio orbitalis nötig, um Risiken abschätzen und Empfehlungen aufstellen zu können.

Die vorliegende retrospektive Arbeit soll sich mit 270 periorbitalen BCC, die im Zeitraum von 2009 bis 2020 an der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes behandelt wurden, näher befassen. Die konsekutiv eingegangenen Fälle wurden in einer Datenbank zu Patienteneigenschaften, Tumoreigenschaften, Operationen, Histopathologie und Nachsorgebefunden festgehalten.

Ziel dieser Arbeit war es, die Rezidivraten und den rezidivfreien Verlauf von primären BCC und rezidierten BCC zu vergleichen und die Abhängigkeit der Rezidivraten von der BCC-Lokalisation innerhalb der Regio orbitalis und von dem histologischen Subtyp zu untersuchen. Auch der mögliche Einfluss durch die Resektion (R0/R1 sowie einzeitig/mehrzeitig) und des durchgeführten Wundverschlusses sollen in Hinblick auf die Rezidivrate betrachtet werden. Zusätzlich soll auf die Rezidivrate in Zusammenschau mit bestimmten Medikamenten (HCT/ACE-Hemmer) eingegangen werden.

Die hier erarbeiteten Ergebnisse sollen bei der Risikostratifizierung und im Umgang mit periorbitalen BCC Hilfestellung geben. Ferner sollen die erhobenen Daten ihren Beitrag für umfassende, übergeordnete Studienzwecke leisten.

## 4 Methodik und Statistik

### 4.1 Studienaufbau

Diese retrospektive Studie basiert auf den Klinikakten aller Patienten, die im Zeitraum 01/2009 bis 08/2020 mit der Diagnose Basalzellkarzinom in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar operiert wurden. Die Einschlusskriterien bedingten, dass die Diagnose BCC histologisch gesichert war und mindestens ein Nachsorgebefund erfasst werden konnte. Unter diesen Voraussetzungen ließen sich konsekutiv 270 BCC bei 243 Patienten erheben. Einige Patienten wurden in diesem Zeitraum erneut behandelt, wenn sich ein Rezidiv oder ein neues BCC, bspw. am anderen Auge, gebildet hatte. In wenigen Fällen wurde nur das Rezidiv durch die Universitätsaugenklinik behandelt, weil der Ersttumor bereits extern operiert worden war. Jedes behandelte BCC ging als neuer Fall in die Datenbank ein. Das Studienkollektiv (n=270) setzt sich daher aus 231 erstmals aufgetretenen BCC (primäre BCC, pBCC) und 39 Rezidiven (rezidierte BCC, rBCC) zusammen.

Die Genehmigung dieser Studie erfolgte durch die Ethik-Kommission des Saarlandes (Nr. 106/21).

### 4.2 Patientenbezogene Daten

Die Erhebung der patientenbezogenen Daten soll im Folgenden erläutert werden. Eine bekannte HIV-Erkrankung und ein bekanntes genetisches Dispositionssyndrom, wie das Gorlin-Goltz-Syndrom, konnten für alle 243 Patienten ausgeschlossen werden.

#### 4.2.1 Allgemeine Angaben und Patientenalter

Zu den allgemeinen Angaben gehörten Vor- und Nachname, Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten. Jedem Patienten wurde zur Anonymisierung eine Patienten-ID in der Datenbank zugeteilt. Zudem erhielt jedes BCC eine eigene ID-Nummer, sodass ein Patient, der bspw. wegen eines Rezidivs erneut operiert wurde, zwei BCC in die Datenbank einbrachte. Beide konnten jedoch jederzeit auf denselben Patienten zurückgeführt werden.

Aus dem erfassten Geburtsdatum und dem Untersuchungsdatum konnte das Alter des Patienten bei Erstvorstellung berechnet werden. Anhand dieser Daten wurde das mittlere Alter der 243 Patienten bei Erstvorstellung ermittelt.

#### 4.2.2 Vorerkrankungen und BCC außerhalb der Regio orbitalis

Die Allgemein- und Begleiterkrankungen konnten der Anamnesedokumentation entnommen werden. Hierbei beschränkte sich die Erhebung auf den arteriellen Bluthochdruck und auf einen Diabetes mellitus. Bei Vorliegen einer oder beider Erkrankungen wurde dies in der Datenbank über ein Ankreuzfeld festgehalten. Außerdem wurde vermerkt, bei wie vielen Patienten zusätzlich zum periorbitalen BCC weitere BCC-Diagnosen außerhalb der Regio orbitalis festgestellt wurden, was sich aus der routinemäßigen Befragung in der Anamnese erfassen ließ.

#### 4.2.3 Angaben aus den Medikamentenplänen

Die aktuelle Hausmedikation des Patienten wurde in der Klinik für Augenheilkunde routinemäßig dokumentiert. Somit konnte bei fast allen BCC die Medikation zum Vorstellungszeitpunkt des Patienten nachvollzogen werden. Die Datensammlung der Medikamente beschränkte sich auf HCT und/oder ACE-Hemmer. Die Einnahme eines oder beider Medikamente ging über ein Auswahlfeld in die Datenbank ein. Bei der Datenerhebung wurde davon ausgegangen, dass die Medikamente wie vorgeschrieben eingenommen wurden. Auf die Angabe der Medikamentendosis wurde in dieser Arbeit verzichtet. Die grundlegende Erkrankung, die die Einnahme eines der Medikamente veranlasste, wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Für die Auswertung der Medikation mussten 6 BCC ausgeschlossen werden bei denen keinerlei Informationen zur Einnahme von Medikamenten vorlagen. Somit reduzierte sich die Auswertung zur Medikamenteneinnahme auf 264 BCC.

#### 4.2.4 Zustand nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und erhöhte UV-Exposition

Der Anamnesedokumentation konnte entnommen werden, bei wie vielen Patienten aufgrund einer anderen Erkrankung (z.B. Nasopharynxkarzinom) eine Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich durchgeführt worden war. Der Grund für die Bestrahlungstherapie war in dieser Auswertung irrelevant.

Die UV-Exposition als Risikofaktor konnte anhand der Datenlage nur rückschließend aus der Anamnese und den Vorbefunden ermittelt werden. Um eine erhöhte UV-Exposition speziell im Gesichtsbereich annähernd zu beschreiben, wurden die folgenden Diagnosen, deren Auftreten ebenfalls mit einer erhöhten UV-Exposition einhergehen, miteinbezogen: Pterygium, Pingueculum und spinözelluläres Karzinom der Kopf-/Gesichtshaut. Die zutreffenden Nebendiagnosen konnten über Ankreuzfelder in die Datenbank aufgenommen werden.

#### 4.2.5 Symptome und Bestehensdauer

Der ausführlichen Anamnesedokumentation konnten vom Patienten geschilderte Beschwerden wie Blutungen, Juckreiz oder Schmerzen an der betroffenen Hautstelle entnommen werden. Außerdem wurde notiert, wann Patienten eine Größenzunahme des Tumors bemerkt hatten, oder wie sie die Dauer der bestehenden Symptomatik abschätzten. Somit konnte aus den vorhandenen Angaben die mittlere Dauer der tumorösen Veränderung bis zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Universitätsaugenklinik berechnet werden.

### 4.3 Basalzellkarzinombezogene Daten

Im Folgenden wird die Datenerhebung zu den tumorbezogenen Aspekten der insgesamt 270 BCC beschrieben.

#### 4.3.1 Angaben aus den klinischen Untersuchungen

##### 4.3.1.1 *Analyse der Lokalisation innerhalb der Regio orbitalis*

Die Lokalisation eines BCC wurde vom untersuchenden Arzt unter „Befund“ dokumentiert. Für diese Dokumentation ist in der Universitätsaugenklinik die Unterscheidung zwischen linkem und rechtem Auge, sowie die Unterteilung der Regio orbitalis in sechs definierte Bereiche (Unterland nasal, mittig, temporal und Oberlid nasal, mittig, temporal, s. Abb. 5) regelhaft. In Grenzfällen fiel die Entscheidung auf die Lokalisation mit der überwiegenden Tumormasse. Die dokumentierte Lokalisation eines BCC wurde mittels Auswahlfeld in die Datenbank eingetragen. Den Untersuchungsbefunden konnte ferner entnommen werden, ob die Lidkante betroffen und ob von einer Infiltration der Tränenwege auszugehen war. Diese Informationen wurden mit einem Ankreuzfeld in der Datenbank festgehalten.

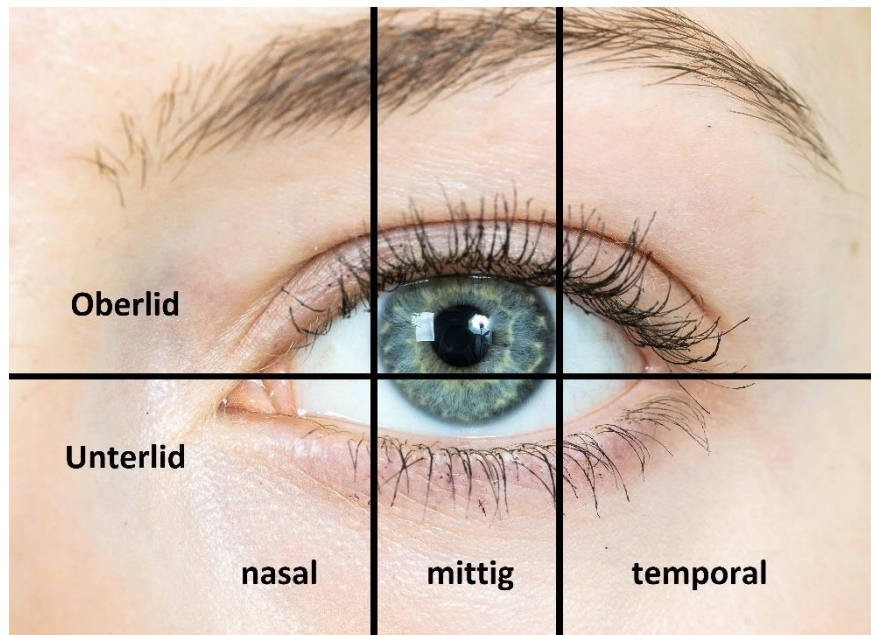


Abbildung 5: Regio orbitalis, unterteilt in Ober- und Unterlid sowie nasal, mittig und temporal. (Dethmers et al., 2022 [15], modifiziert mit Genehmigung von Springer Nature.)  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-022-01719-y>

#### 4.3.1.2 Erscheinungsbild der BCC

Für diese Datenerhebung lagen von 180 BCC Nahaufnahmen vor, die von einem erfahrenen Fotografen an der Spaltlampe in verschiedenen Vergrößerungen aufgenommen worden waren. Anhand der Fotodokumentation konnte die Effloreszenz einheitlich hinsichtlich Form, Begrenzung, Wimpernverlust und dem Vorhandensein von Teleangiectasien beurteilt werden.

##### *Form*

Die Form der BCC konnte als eindeutig erhaben, tendenziell erhaben oder als flach/auf Höhe des Hautniveaus in die Datenbank eingetragen werden.

##### *Begrenzung*

Die Begrenzung wurde als scharf oder unscharf beurteilt.

##### *Teleangiectasien und Wimpernverlust*

Ein lokaler Wimpernverlust und das Vorhandensein sichtbarer Teleangiectasien wurden mittels Ankreuzfeldern dokumentiert.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit zeigt Abbildung 6 ein Beispiel eines BCC, das als eindeutig erhaben, scharf begrenzt, mit sichtbaren Teleangiectasien und einem lokalen Wimpernverlust in die Datenbank einging. Die Abbildungen 7–9 zeigen weitere Beispiele für BCC und deren Beurteilung in der Datenbank.



Abbildung 6: BCC, das als eindeutig erhaben, scharf begrenzt, mit sichtbaren Teleangiectasien und Infiltration der Lidkante mit einem lokalen Wimpernverlust in die Datenbank aufgenommen wurde. (Eigenes Bild).



Abbildung 7: BCC, das ebenfalls als eindeutig erhaben, scharf begrenzt, mit Teleangiectasien und Infiltration der Lidkante mit lokalem Wimpernverlust in die Datenbank einging. (Eigenes Bild).



Abbildung 8: Beispiel eines BCC, das als flach, unscharf begrenzt, mit Teleangieektasien und Infiltration der Lidkante mit lokalem Wimpernverlust in die Datenbank einging. (Eigenes Bild).

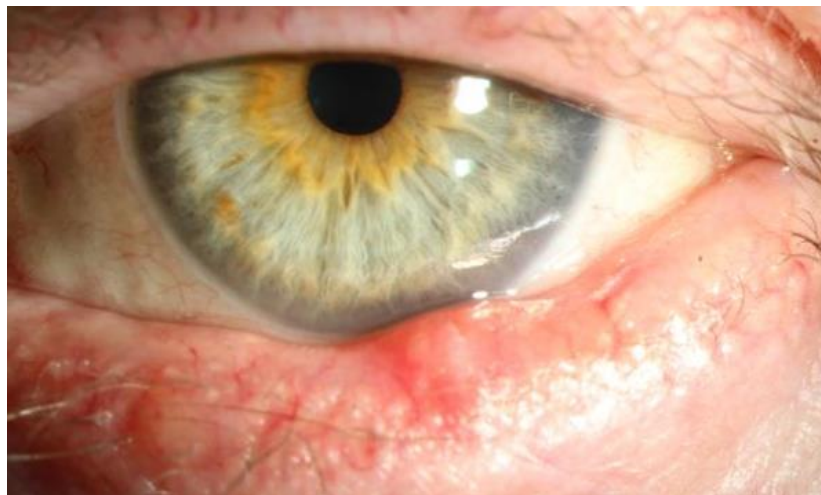


Abbildung 9: Beispiel eines BCC, das als tendenziell erhaben, unscharf begrenzt mit sichtbaren Teleangieektasien und Infiltration der Lidkante mit lokalem Wimpernverlust in die Datenbank einging. (Eigenes Bild).

#### 4.3.2 Angaben aus den OP-Berichten

Vor jeder Operation waren die Patienten über die Vorgehensweise und Risiken aufgeklärt worden. Sofern möglich, wurden die Eingriffe ambulant durchgeführt. Instabile Patienten oder solche, bei denen absehbar war, dass der Eingriff eine Nachresektion oder Rekonstruktion nötig machen würde, wurden stationär aufgenommen.

Als bestmögliche Therapie wurde stets eine sparsame und gewebeschonende R0-Resektion angestrebt. Dazu haben sich so lange Nachresektionen angeschlossen, bis die In-sano-Resektion histologisch gesichert war. Nicht in allen Fällen wurde eine R0-Resektion zum

Ende der Behandlung erreicht, bspw. wenn Patienten Nachresektionen ablehnten. Wenn ein Patient Nachresektionen ablehnte, wurde er ausführlich über mögliche Risiken aufgeklärt.

#### *4.3.2.1 Schilderung einer typischen BCC-Exzision*

Aus den Operationsberichten und Operationsprotokollen lässt sich ein typischer Operationsverlauf schildern. Zunächst erfolgten eine Unterspritzung mit Ultracain/2%-Suprarenin, eine sorgfältige Desinfektion mit Braunol und die sterile Abdeckung des Operationsfeldes. Der Tumor wurde zur besseren Orientierung bei der pathologischen Befunderstattung standardmäßig mit einem Faden markiert (Kaudal: kurzer Faden, Lateral: langer Faden). Die anschließende Geweberesektion wurde dann mit Skalpell, Schere und Pinzette durchgeführt. Nach der Hautnaht wurde die Wunde mit Floxal-Augensalbe und einem Druckverband versorgt. Die Fadenmarkierung des eingeschickten Materials erlaubte die anatomische Zuordnung in der histopathologischen Untersuchung und somit, falls nötig, die gezielte Nachresektion verbliebener Tumorreste in den folgenden Tagen. Wenn lokalisationsbedingt eine Sondierung oder Rekonstruktion der Tränenwege vorgenommen werden musste, konnte dies dem OP-Bericht entnommen werden. War eine okuloplastische Rekonstruktion erforderlich, erfolgte diese meist zeitnah durch eine zweite Operation. Zum einen, weil so der Pathologiebericht abgewartet werden konnte und die Deckung bei einer ggf. nötig werdenden Nachresektion nicht neu eröffnet werden musste. Zum anderen, weil solche Defektdeckungen unter Berücksichtigung ästhetischer und funktioneller Aspekte genau geplant werden mussten.

#### *4.3.2.2 Einzeitige und mehrzeitige Operationen*

Bei der Erhebung der operationsbezogenen Daten wurde bei jedem Eingriff unterschieden, ob es sich um eine erste Exzision eine BCC oder um eine sich anschließende Nachresektion handelte. Dadurch konnte differenziert werden, inwiefern eine Resektion aus einem einzeitigen Eingriff oder aus mehrzeitigen Eingriffen bestand. In der vorliegenden Arbeit wurden die Nachresektionen in der Regel wenige Tage nach dem vorherigen Eingriff durchgeführt. Um auszuwerten, ob und wie sich die Anzahl der Eingriffe im Rezidivverhalten widerspiegelt, wurden einzeitige und mehrzeitige Resektionen einander gegenübergestellt. Hierbei wurden nur jene Fälle einbezogen, deren Resektion am Ende einer Behandlung histopathologisch gesichert in-sano erfolgt war. Dadurch sollte untersucht werden, ob eine In-sano-Resektion, die erst durch Nachresektionen erreicht wurde, einer einzeitigen In-sano-Resektion unterlegen ist.



#### *4.3.2.3 Angewandte Wundverschlüsse/Defektdeckungen*

In dieser retrospektiven Studie wurden vier verschiedene Methoden unterschieden, die zum Wundverschluss oder zur Rekonstruktion nach einer BCC-Exzision in dieser Klinik zum Einsatz kamen. Im Allgemeinen lassen sich die Techniken in direkte Verschlüsse ohne den Einsatz von Hautlappen/Plastiken (Direktverschluss, Keilexzision) und okuloplastische Deckungen durch Verwendung von Hautlappen/Plastiken (Rotations-/Verschiebeplastik, freies Hauttransplantat) einteilen.

Der/die jeweils verwendete Wundverschluss/Rekonstruktion wurde dem OP-Bericht entnommen und in Form eines Auswahlfeldes in der Datenbank festgehalten.

##### *Direktverschluss*

Der Direktverschluss konnte bei Läsionen angewandt werden, die sich bis zu einem Viertel bzw. wegen der lockeren Haut bei älteren Patienten bis zu einem Drittel des Lids ausdehnten. Die Exzision wurde der jeweiligen Ausdehnung des BCC und den anatomischen Verhältnissen angepasst. Die Wundränder konnten dann möglichst spannungsfrei und ohne überschüssiges Gewebe adaptiert und vernäht werden.

##### *Keilexzision*

Die Keilexzision wurde durchgeführt, wenn die Lidkante betroffen war. Das BCC wurde dann in Form eines Keils mit der Basis an der Lidkante entnommen. Im Unterschied zum Direktverschluss wurde die Wunde in der Regel zunächst offengelassen und mit einer antibiotischen Salbe und einem Wundverband abgedeckt, bis die Pathologie den Resektionsrand beurteilt hatte. Im Falle einer inkompletten BCC-Resektion erlaubte dies eine gezielte Nachresektion. Gesunde Anteile der Lidkante blieben so weitgehend verschont [25]. Erst wenn das BCC histologisch gesichert in-sano entfernt war, wurde die Lidkante rekonstruiert und die Wunde vernäht. In der Regel ermöglichte der keilförmige Ausschnitt, die Wundränder ohne große Zugwirkung aneinander zu führen. Falls bei einer Keilexzision so viel Gewebe entfernt werden musste, dass der Liddefekt nicht mehr durch eine direkte Adaptation der Wundränder verschlossen werden konnte, kamen andere Verfahren, bspw. die Rotations-/Verschiebeplastik (s. unten) zur Defektdeckung zum Einsatz. Ein solcher Fall wurde dann nicht länger unter Keilexzision in die Datenbank eingetragen, sondern unter dem jeweils durchgeführten Rekonstruktionsverfahren.

### *Rotations-/Verschiebeplastik*

Diese Arten des Wundverschlusses wurden bei größeren Defekten (30–75% des Lids) verwendet. Bei diesen beiden Techniken wurde gesundes Hautgewebe samt subdermalem Gefäßplexus aus der benachbarten Umgebung gelöst und in die offene Wunde hinein rotiert bzw. verschoben. In der Klinik für Augenheilkunde am UKS, Homburg/Saar, wurde größtenteils die Rotationsplastik nach Tenzel angewendet. Ihre modifizierte Durchführung soll im Folgenden kurz geschildert werden:

Nach der Resektion des BCC schloss sich eine laterale Kanthotomie (mit Kantholyse) an. Dazu wurde vom lateralen Lidwinkel aus ein halbkreisförmiger Hautschnitt nach temporal fortgesetzt [75]. Dieses Gewebestück wurde präpariert und mobilisiert, so dass es in die zu deckende Läsion rotiert werden konnte. Anschließend wurde der laterale Lidwinkel mit einer Naht wieder rekonstruiert und die entstandene Läsion verschlossen.

Die kutane Verschiebeplastik konnte bei Defekten der anterioren Lidlamelle angewandt werden und ähnelt in der Durchführung der Rotationsplastik. Sie erfolgte nach Möglichkeit durch eine Horizontalverschiebung, da diese gegenüber einer Vertikalverschiebung mit einem geringeren Risiko für ein Narbenektropium einhergeht [45]. Eine zusätzliche laterale Kanthotomie kam insbesondere bei größeren Defekten zum Einsatz.

Neben den bereits genannten gibt es noch weitere Verfahren, bspw. die Stirnlappenplastik, die in der Universitätsaugenklinik jedoch nicht angewendet wurden. Auf deren nähere Erläuterung daher verzichtet wird.

### *Freies Hauttransplantat*

Auch diese Variante kam bei mittelgroßen Defekten (25–50% des Lids) in der vorliegenden Studie zum Einsatz. Sie stellt eine geläufige Rekonstruktionstechnik in der Ophthalmologie dar. Bei der Deckung mittels eines freien Hauttransplantats wurde ein größenentsprechendes Hautpräparat an einer benachbarten, gesunden Körperstelle entnommen, der Läsionsgröße bemessend präpariert und an der zu deckenden Stelle eingenäht. An der Entnahmestelle sollte der Defekt durch einen direkten Verschluss geschlossen werden können, was die Transplantatgröße begrenzte. Da sich die Dicke und die Beschaffenheit der Haut in der Regio orbitalis von der übrigen Haut des Körpers unterscheidet, wurde das Hauttransplantat ausschließlich aus der Regio orbitalis entnommen. Falls möglich, wurden hierbei Stellen mit überschüssiger Lidhaut gewählt. Weil ein freies Transplantat nur über die Diffusion aus dem darunterliegenden Gewebe genährt wird, musste die zu deckende Läsion gut perfundiert sein, um das Transplantat ausreichend versorgen zu können [89].

### 4.3.3 Datenerhebung aus den Pathologieberichten

Bei allen Resektaten erfolgte eine histologische Untersuchung durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Zur gezielten histologischen Aufarbeitung wurde das zu untersuchende Gewebe chirurgischerseits jeweils mit Orientierungsfäden (s.o.) versehen. Die meist spindelförmigen Hautexzidate wurden nach der Entnahme in 4%-gepufferter Formaldehyd-Lösung fixiert und zeitnah an das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes übersandt. Zur Orientierung der Präparatzschnitte erfolgte dort die Markierung der Resektionsflächen (medial/lateral/Tiefe, bzw. kranial/kaudal/Tiefe) mit unterschiedlichen Tuschefarben. Aufgrund der geringen Größe der Resektate (der jeweils größte gemessene Präparat-Durchmesser betrug im Mittel 8 mm) wurde eine modifizierte Variante der "Brotlaibtechnik" angewendet: Nach Auftragung der Tuschen (s.o.) wurden zunächst die gegenüberliegenden Spindelspitzen des Präparates abgetrennt und separat eingebettet. Der zentrale Gewebsanteil wurde in 2–3 mm breite Scheiben auflamelliert und vollständig eingebettet. Die Spindelspitzen wurden in etwa 100 µm breiten Stufen vollständig aufgearbeitet und histologisch begutachtet. Von den zentralen Lamellen wurden zunächst Schnittstufen angefertigt, sodass Gewebe für eine evtl. benötigte Immunhistochemie zur Verfügung stand. Gelangte Tumorgewebe in die Nähe der Tuschemarkierung, so wurde sekundär gezielt dieser betroffene Gewebsblock in Schnittstufen aufgearbeitet. Laut aktueller Literatur wurde durch dieses beschriebene Vorgehen insbesondere bei kleineren Exzidaten (1–2cm), wie solche aus der Regio orbitalis, eine valide Aussage zum Resektionsstatus möglich und die Qualität einer sogenannten "mikrographischen" Chirurgie zumindest annähernd erreicht [21].

Der histopathologische Bericht lag im Regelfall am nächsten Tag vor oder wurde für eilige Behandlungen vorab telefonisch mitgeteilt. Die übermittelten histopathologischen Berichte wurden in den Patientenakten gespeichert und konnten somit für die Datenerhebung herangezogen werden. Auf eine TNM-Klassifikation wurde in dieser Arbeit verzichtet, da diese bei BCC selten zur Anwendung kommt. Die für die Auswertung relevanten Befunde (Diagnose, Subtyp, Resektatgröße und Resektionsrandstatus) konnten allesamt den histopathologischen Befundberichten entnommen werden.

#### 4.3.3.1 Subtypzuordnung

Aus den Pathologieberichten konnte der Subtyp erfasst und in die Datenbank eingetragen werden. Orientierend an der WHO wurden für die Subtyp-Zuordnung fünf Haupttypen definiert: „solide/nodulär“, „superfiziell-multizentrisch“, „infiltrativ/sklerodermiform“, „basosquamös“ und „gemischt/andere“. Unter dem Subtyp „superfiziell-multizentrisch“ wurden die im Pathologiebericht als „superfiziell“, „superfiziell-multizentrisch“ und

„superfiziell-multifokal“ bezeichneten BCC zusammengefasst. Als „gemischt/andere“ galten alle BCC, die aus mindestens zwei Subtypen zu ähnlichen Anteilen bestanden und solche BCC, deren Subtyp nicht den definierten Hauptgruppen zugeordnet werden konnten.

#### 4.3.3.2 *Berechnung der Gewebestücke in Fläche*

Von allen 270 BCC-Behandlungen konnte die Gesamtfläche des insgesamt entfernten Gewebes als Schätzung an das tatsächlich exziierte Gewebe errechnet werden. Dazu wurden den pathologischen Befundberichten die in Millimetern angegebene Gewebestückmaße entnommen. Für die Auswertung waren die ersten beiden Werte als Länge und Breite des entfernten Gewebestückes definiert. Aus diesen Angaben ließ sich dann das entfernte Gewebe als umgebende Fläche (Rechteck  $a \times b$ ) pro Exzision berechnen. Dabei ist zu betonen, dass es sich lediglich um eine grobe Annäherung im Sinne einer oberen Schranke handelt. Wenn mehrere zusammengehörige Gewebestücke bei derselben Operation oder bei Nachresektionen eingeschickt wurden, wurden die Flächen, die zum jeweiligen Behandlungsverlauf gehörten, aufaddiert. Die Annäherung an die Gesamtfläche, die am Ende einer Behandlung entfernt worden war, konnte somit sowohl aus einem einzeitigen Eingriff resultieren als auch aus mehreren Eingriffen, falls Nachresektionen nötig waren. Für die Auswertung der Rezidivrate und des rezidivfreien Verlaufs im Hinblick auf die exziierte Gesamtfläche, wurde das Kollektiv am Median geteilt. Dadurch entstanden zwei gleich große Gruppen, die miteinander verglichen werden konnten: Eine Gruppe, in der „weniger“ Gesamtfläche entfernt worden war und eine Gruppe in der „mehr“ Gesamtfläche entfernt worden war.

#### 4.3.3.3 *Resektionsrandstatus*

Dem Pathologiebericht ließ sich außerdem der Resektionsrandstatus (R-Status) entnehmen. Die pathologische Beurteilung des Resektionsrandes konnte als „in sano“ bzw. „R0“, als „nicht sicher in sano“ bzw. „R?“ und als „nicht in sano“ bzw. „R1“ in die Datenbank eingehen. Für die Auswertung wurden die beiden Status „nicht sicher in sano“ und „nicht in sano“ zu „≠R0“ zusammengefasst und dem gesicherten „in-sano“-Status „R0“ gegenübergestellt. Bei der Auswertung wurde nur der R-Status herangezogen, der zum Ende eines Behandlungsablaufs erreicht worden war, bzw. von dem an die Nachsorge erfolgte.

#### 4.3.4 Angaben aus den Nachsorgebefunden

Bei der Datenerhebung zu den Nachsorgebefunden wurde zwischen „klinisch unauffälliger Befund“, „klinisches Rezidiv“ und „gesichertes Rezidiv“ zum entsprechenden Untersuchungsdatum unterschieden. Bei der Auswertung wurden „klinisches Rezidiv“ und „gesichertes Rezidiv“ als „Rezidiv“ zusammengefasst. Für die Auswertung wurde der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose mit dem Zeitpunkt der Rezidiventstehung gleichgesetzt. Die Nachsorge eines BCC wurde über die maximal mögliche Dauer erfasst. Eine nur kurze Nachsorgedauer ließ sich entweder auf ein früh entstandenes Rezidiv zurückführen, das dann im Normalfall erneut operiert wurde oder rührte daher, dass Patienten weitere Nachsorgetermine nicht in Anspruch genommen haben, bspw. aufgrund mangelnder Compliance, Wechsel des Wohnorts o.ä.

#### 4.4 Statistik

Die Datenbank wurde mit Microsoft-Access 2010 erstellt und ist aus mehreren einzelnen Tabellen aufgebaut, in welche die verschiedenen Angaben aus den Krankenakten systematisch aufgenommen wurden. Die Datenbank wurde mittels Microsoft-Excel und IBM SPSS Statistics Version 22 ausgewertet. Die graphischen Darstellungen wurden mit Microsoft-Word und SPSS erstellt.

Die Darstellung der deskriptiven Statistik umfasst den Mittelwert, seine Standardabweichung, den Median sowie Minimum und Maximum. Für den rezidivfreien Verlauf (RFV) wurden Mittelwert und Median mit dem entsprechenden Standardfehler angegeben. Wenn der Median nicht berechnet werden konnte, wurde es an der entsprechenden Stelle vermerkt.

Die Rezidivrate entspricht dem prozentualen Anteil der BCC, bei denen im Verlauf ein Rezidiv festgestellt wurde. Sie wurde für die jeweiligen Fragestellungen bzw. Gruppen berechnet und mit einer oder mehr Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

Wenn die Rezidivrate bis zu einem bestimmten postoperativen Zeitpunkt berechnet wurde, ist dies entsprechend als 1-Jahres- oder 2-Jahres-Rezidivrate mit Standardfehler angegeben. Für diese Angaben wurde der vom Auswertungsprogramm berechnete Schätzer aus den Überlebenstabellen herangezogen. Daher können sie mit einer gewissen Ungenauigkeit einhergehen.

Zur Darstellung und Auswertung des RFV wurden Kaplan-Meier-Diagramme verwendet. Der RFV wurde aus der Zeit zwischen der letzten Operation bis zum entsprechenden Nachsorgedatum berechnet. Für die Fälle, bei denen ein Rezidiv festgestellt wurde, beläuft

sich die Dauer bis zu jenem Nachsorgedatum, bei dem das Rezidiv diagnostiziert wurde. Für die Fälle, bei denen kein Rezidiv in der Nachsorge auffiel, berechnete sich der RFV bis zum letzten dokumentierten Nachsorgedatum (maximaler Beobachtungszeitpunkt).

In den Kaplan-Meier-Kurven ist ein Rezidiv durch eine Senkung, ein Beobachtungsende ohne ein Rezidiv durch eine Markierung in der Kurve dargestellt. Der Vergleich des RFV zweier oder mehrerer Gruppen erfolgte mithilfe des Log-Rank-Tests.

Für die Interpretation der Rezidiventwicklung unter Einnahme von HCT oder ACE-Hemmern wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, bei der das Alter als Kovariate einbezogen wurde.

Für die Interpretation der Daten wurden Signifikanzwerte kleiner als 0,05 als signifikant erachtet.

## 5 Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden 270 periorbitale BCC von 243 Patienten ausgewertet, die an der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes operiert wurden.

### 5.1 Deskriptive Angaben

#### 5.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Von den 243 vorstellig gewordenen Patienten waren 108 (44,4%) Männer und 135 (55,6%) Frauen (s. Abb. 10). Das durchschnittliche Patientenalter, bezogen auf den ersten Untersuchungszeitpunkt, betrug  $73,6 \pm 11,3$  Jahre, der Median 76,0 Jahre. Der jüngste Patient war dabei 34 Jahre, der älteste 92 Jahre alt (s. Abb. 11).

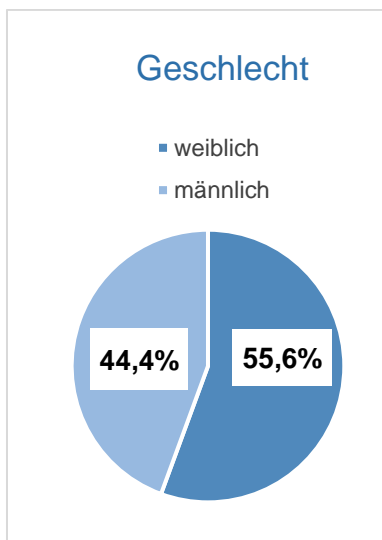


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Patienten (n=243) in Prozent.

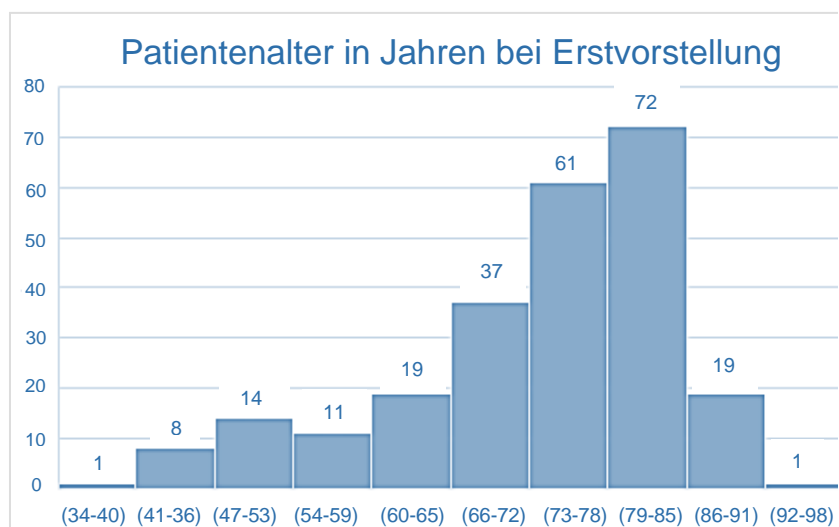


Abbildung 11: Alterskurve der Patienten (n=243) bei Erstvorstellung, angeben in absoluter Häufigkeit. Mittelwert  $73,6 \pm 11,3$  Jahre.

#### 5.1.2 Vorerkrankungen und BCC außerhalb der Regio orbitalis

Die Auswertung zu den Vorerkrankungen der Patienten (n=243) beschränkte sich auf eine arterielle Hypertonie und einen Diabetes mellitus. Eine arterielle Hypertonie lag bei 164 Patienten (67,5%) und ein Diabetes mellitus bei 67 Patienten (27,6%) vor. Von 47 (19,3%) Patienten war angegeben worden, dass zurückliegend oder zeitgleich auch außerhalb der Regio orbitalis mindestens ein weiteres BCC diagnostiziert wurde.

### 5.1.3 Zustand nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und erhöhte UV-Exposition

Bei 6 (2,5%) der 243 Patienten konnte der Anamnese entnommen werden, dass im Rahmen anderer Therapien eine Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich stattgefunden hatte.

Um rückschließend eine erhöhte UV-Exposition im Gesichtsbereich zu beurteilen, wurden zusätzliche Diagnosen miteinbezogen, deren Auftreten ebenfalls mit einer erhöhten UV-Exposition einhergehen. Zu ihnen zählten ein Pingueculum, Pterygium oder ein spinozelluläres Karzinom an Kopf-/Gesichtshaut. Bei insgesamt 25 Patienten (10,3%) konnte eine dieser Diagnosen der Dokumentation entnommen werden. Die Verteilung dieser UV-assoziierten Diagnosen ist in Tabelle 1 dargestellt.

	<b>Patienten (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
Pingueculum	6	2,5
Pterygium	9	3,7
Spinozelluläres Karzinom (Kopf/Gesicht)	10	4,1

Tabelle 1: Darstellung bestimmter UV-assoziiierter Merkmale der Patienten (n=243). Angaben in Anzahl und Prozent.

### 5.1.4 Symptome und Bestehensdauer

In der Anamnese bei Erstvorstellung berichteten 14 (5,6%) Patienten von Blutungen und 18 (7,2%) Patienten von Juckreiz an der betroffenen Hautstelle. Auch Schmerzen wurden von 18 (7,2%) Patienten angegeben. Die Symptome waren teilweise auch gleichzeitig aufgetreten.

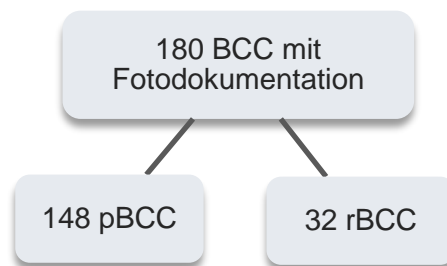
Von 130 (53,5%) der 243 Patienten war eine Größenzunahme des Tumors bemerkt worden. Hierbei zeigte eine tiefergehende Auswertung, dass von den pBCC 50,7% und von den rBCC 69,2% mit einer Größenzunahme aufgefallen waren.

Von 42 (17,3%) Patienten ließ sich die geschätzte Dauer der tumorösen Veränderung bis zur Vorstellung beim Arzt ermitteln. Im Durchschnitt lag die Zeitspanne seit der wahrgenommenen tumorösen Veränderung bis zur Vorstellung beim Arzt bei 13,5 Monaten  $\pm$  13,9 Monate. Dabei betrug das kürzeste Zeitintervall einen Monat und das längste 48 Monate.



### 5.1.5 Beschreibung der fotodokumentierten BCC

Das makroskopische Erscheinungsbild wurde bei 180 BCC anhand der Fotodokumentation ausgewertet. Davon waren 148 pBCC und 32 rBCC, die im Weiteren hinsichtlich ihrer Form, ihrer Begrenzung, einem Wimpernverlust und dem Vorhandensein von Teleangiektasien getrennt voneinander ausgewertet wurden.



#### *Form*

Die fotodokumentierten pBCC erschienen in ihrer Form wie folgt (n=148):

Von den pBCC wuchsen 101 BCC (68,2%) eindeutig prominent, 30 BCC (20,3%) waren tendenziell leicht erhaben und 17 BCC (11,5%) blieben auf Höhe des Hautniveaus.

Im Vergleich erschienen die fotodokumentierten rBCC folgendermaßen (n=32):

Unter den rBCC wuchsen 17 BCC (53,1%) eindeutig prominent, 13 BCC (40,6%) zeigten sich tendenziell leicht erhaben und 2 (6,3%) blieben auf Höhe des Hautniveaus.

#### *Begrenzung*

Anhand der Fotodokumentation konnten die pBCC und rBCC einer makroskopisch scharfen oder unscharfen Begrenzung zugeordnet werden. Von den pBCC waren 113 scharf und 35 unscharf begrenzt. Von den rBCC waren 17 scharf und 15 unscharf begrenzt. Abbildung 12 stellt die prozentuale Verteilung der Begrenzung getrennt für pBCC und rBCC dar.

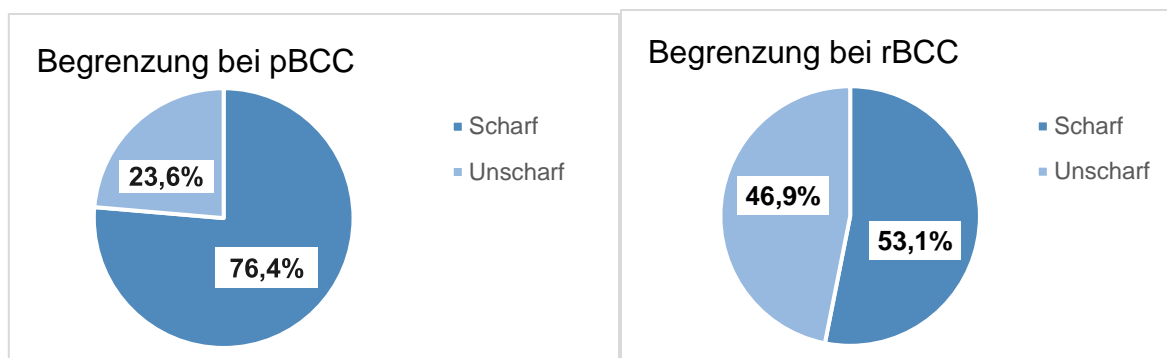


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der makroskopisch sichtbaren scharfen oder unscharfen BCC-Begrenzung, festgestellt anhand der Fotodokumentationen von pBCC (n=148) und rBCC (n=32).

### *Teleangiektasien und Wimpernverlust*

Unter den fotodokumentierten BCC konnte das Vorhandensein von Teleangiektasien oder von einem Zilienverlust ausgewertet werden. Tabelle 2 gibt die absoluten und relativen Häufigkeiten wieder.

		<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>pBCC</b> (n=148)	Teleangiektasien	115	77,7
	Zilienverlust	73	49,3
<b>rBCC</b> (n=32)	Teleangiektasien	19	59,4
	Zilienverlust	22	68,8

Tabelle 2: Absolute und relative Häufigkeiten von Teleangiektasien oder lokalen Zilienverlusten, festgestellt anhand der Fotodokumentationen.

### 5.1.6 Allgemeine Nachbeobachtung

Im Anschluss an die Exzision wurden die 270 BCC im Hinblick auf ein sich bildendes Rezidiv beobachtet. Dabei betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit  $43,3 \pm 36,0$  Monate. Tabelle 3 gibt die mittlere Nachbeobachtungszeit, Median sowie Minimum und Maximum der Nachbeobachtungszeiten wieder.

	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Gesamt (n=270)</b>	43,3	36,0	32,2	2,4	137,8

Tabelle 3: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median sowie Minimum und Maximum der Nachbeobachtungszeit in Monaten. Dargestellt für alle 270 BCC.

#### 5.1.6.1 Rezidive insgesamt

Von allen 270 BCC fielen 56 (20,7%) BCC mit einem Rezidiv auf. 214 Nachsorgen blieben im jeweiligen Beobachtungszeitraum unauffällig. Von allen 56 Rezidiven wurden 30 (53,6%) Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre, 26 (46,4%) Rezidive erst nach >2 Jahren und 9 (16,1%) erst nach >5 Jahren diagnostiziert. Die berechnete 1-Jahres-Rezidivrate betrug 7,4%, die berechnete 2-Jahres-Rezidivrate 13,2% (s. Tabelle 4).

	<b>1-Jahres-Rezidivrate (%)</b>	<b>2-Jahres-Rezidivrate (%)</b>
<b>Gesamt (n=270)</b>	7,4	13,2

Tabelle 4: Kumulative 1- und 2-Jahres-Rezidivraten für die Gesamtheit der BCC (n=270). Da hier der kumulative Schätzer wiedergegeben wird, sind geringe Abweichung vom tatsächlichen Wert möglich

#### 5.1.6.2 Allgemeiner rezidivfreier Verlauf

Für die Gesamtheit der BCC (n=270) ließ sich ein mittlerer RFV von  $101,8 \pm 4,1$  Monaten feststellen. Die kürzeste Nachbeobachtung dauerte 2,4 Monate und stellte ein Rezidiv fest. Die längste erfasste Nachsorge dauerte 137,8 Monate und blieb ohne Rezidiv.

## 5.2 Vergleich der Rezidivzahlen hinsichtlich verschiedener Aspekte

### 5.2.1 Einnahme von Hydrochlorothiazid und/oder ACE-Hemmer

Für diese Auswertung konnten 264 BCC mit Informationen zur häuslichen Medikation herangezogen werden. Bei 141 BCC waren weder HCT noch ein ACE-Hemmer in der Medikamentenanamnese angegeben. Bei 62 BCC wurde kein HCT aber ein ACE-Hemmer und bei 34 BCC wurde HCT aber kein ACE-Hemmer eingenommen. Bei 27 BCC wurden sowohl HCT als auch ein ACE-Hemmer eingenommen. Diese vier verschiedenen Medikamentenkonstellationen sind in Abbildung 13 veranschaulicht.

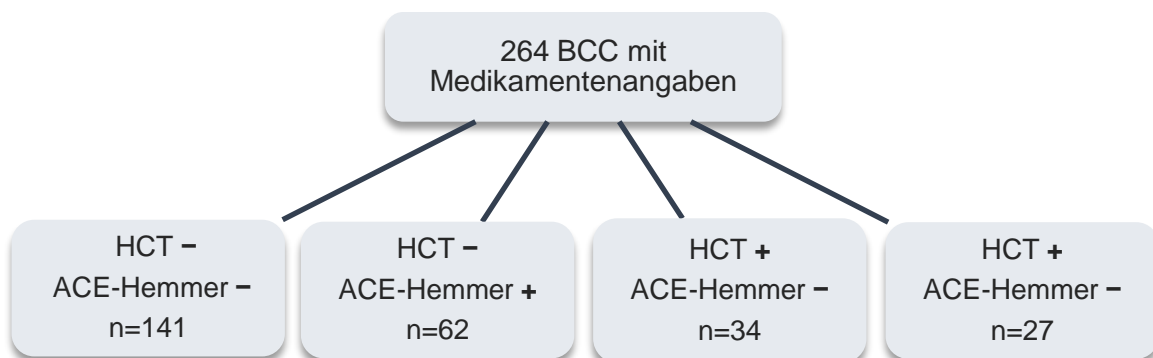


Abbildung 13: Konstellationen der Medikamenteneinnahme

+ Einnahme des Medikaments; - keine Einnahme des Medikaments; HCT Hydrochlorothiazid

### 5.2.1.1 Rezidivraten bei Einnahme von HCT und/oder von einem ACE-Hemmer

Wenn weder HCT noch ein ACE-Hemmer eingenommen wurden, betrug die Rezidivrate 12,1%. Wurde kein HCT, aber ein ACE-Hemmer eingenommen, betrug die Rezidivrate 25,8%. Wurde HCT, aber kein ACE-Hemmer eingenommen, betrug sie 32,4%. Wenn sowohl HCT als auch ein ACE-Hemmer eingenommen wurden, lag die Rezidivrate bei 40,7%. Zur besseren Übersicht sind die Rezidivraten in Abbildung 14 noch einmal zusammengefasst. Tabelle 5 gibt die absoluten Zahlen der Rezidive für die verschiedenen Konstellationen wieder.

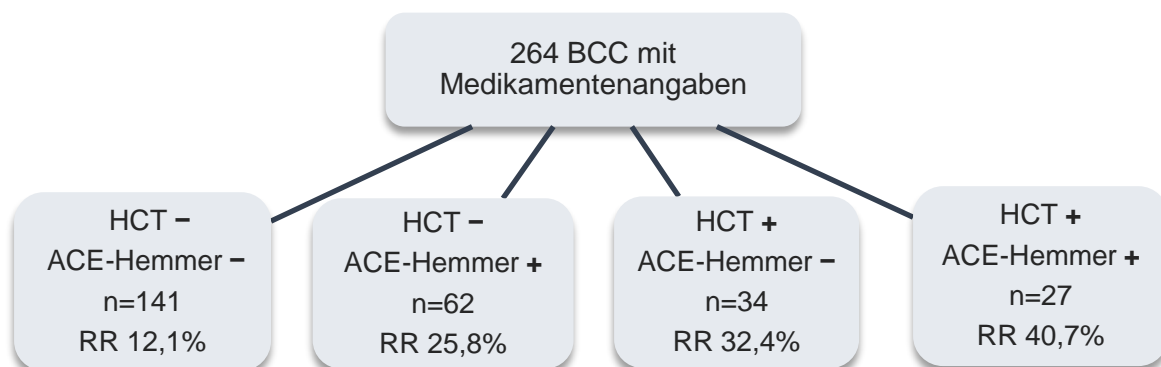


Abbildung 14: Rezidivraten (RR) für die verschiedenen Medikamentekonstellationen

+ Einnahme des Medikaments; - keine Einnahme des Medikaments; HCT Hydrochlorothiazid

	<b>Nachsorge</b>	<b>ACE-Hemmer –</b>	<b>ACE-Hemmer +</b>	<b>Gesamt</b>
<b>HCT –</b>	Unauffällig	124	46	170
	Rezidiv	17	16	33
	Gesamt	141	62	203
<b>HCT +</b>	Unauffällig	23	16	39
	Rezidiv	11	11	22
	Gesamt	34	27	61

Tabelle 5: Anzahl der Rezidive bei Einnahme bzw. Nicht-Einnahme der jeweiligen Medikamente. Angegeben für alle 264 BCC, bei denen Informationen zur Einnahme von Medikamenten vorlagen. + Einnahme des Medikaments, – Keine Einnahme des Medikaments, HCT Hydrochlorothiazid

Um den Einfluss von HCT und ACE-Hemmern auf die Rezidivraten auszuwerten, wurde das Patientenalter als Kovariate in die Analyse einbezogen: Eine signifikant höhere Rezidivrate zeigte sich im Zusammenhang mit zunehmendem Alter ( $p=0,037$ ) und mit der Einnahme von HCT ( $p=0,008$ ). Die Einnahme eines ACE-Hemmers erzeugte keinen signifikanten Unterschied in der Rezidivrate ( $p=0,050$ ).

### 5.2.2 Verschiedene BCC-Lokalisationen innerhalb der Regio orbitalis

Am linken Auge befanden sich 138 (51,1%) und am rechten Auge 132 (48,9%) der BCC. Bei 152 (56,3%) BCC war die Lidkante mitbetroffen, bei 19 (6,9%) BCC wurde von einer Infiltration der ableitenden Tränenwege ausgegangen. Die Verteilung auf das linke bzw. rechte Auge ist in Tabelle 6 und die Häufigkeiten einer Lidkantenbeteiligung und Infiltration der Tränenwege sind in Tabelle 7 angegeben.

	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
Linkes Auge	138	51,1
Rechtes Auge	132	48,9

Tabelle 6: Verteilung der BCC auf das linke und rechte Auge. Angegeben in Anzahl und Prozent.

	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
Lidkantenbeteiligung	152	56,3
Infiltration der Tränenwege	19	6,9

Tabelle 7: Lidkantenbeteiligung und Infiltration der ableitenden Tränenwege. Angegeben in Anzahl und Prozent.

Im Bereich des Oberlids (n=21) befanden sich 6 (2,2%) BCC nasal, 11 (4,1%) BCC mittig und 4 (1,5%) BCC temporal. Im Bereich des Unterlids (n=249) befanden sich 108 (40,0%) BCC nasal, 89 (32,9%) BCC mittig und 52 (19,3%) BCC temporal. Die Verteilung der BCC auf die definierten Lidbereiche ist in Tabelle 8 dargestellt.

	<b>Lokalisation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Oberlid</b> (n=21)	Nasal	6	2,2
	Mittig	11	4,1
	Temporal	4	1,5
<b>Unterlid</b> (n=249)	Nasal	108	40,0
	Mittig	89	32,9
	Temporal	52	19,3
<b>Gesamt</b>		<b>270</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 8: Verteilung der Lokalisationen „nasal“, „mittig“ und „temporal“ im Bereich des Ober- sowie Unterlids aller BCC (n=270). Angaben in Anzahl und Prozent.

#### 5.2.2.1 Rezidivraten je nach Lokalisation

Im Bereich des Oberlids entwickelten 3 (14,3%) von 21 BCC ein Rezidiv, im Bereich des Unterlids 53 (21,3%) von 249 BCC. Die Rezidivraten für nasal, mittig und temporal am Ober- bzw. Unterlid lassen sich Tabelle 9 entnehmen.

	<b>Lokalisation</b>	<b>Unauffällig (n)</b>	<b>Rezidiv (n)</b>	<b>Rezidiv (%)</b>
<b>Oberlid</b> (n=21)	Nasal (n=6)	5	1	16,7
	Mittig (n=11)	10	1	9,1
	Temporal (n=4)	3	1	25,0
<b>Unterland</b> (n=249)	Nasal (n=108)	88	20	18,5
	Mittig (n=89)	68	21	23,6
	Temporal (n=52)	40	12	23,1

Tabelle 9: Darstellung der lokalisationsbezogenen Rezidive in Anzahl (n) und Prozent (%).

Die Rezidivraten am Ober- (14,3%) und Unterlid (21,3%) unterschieden sich statistisch nicht signifikant ( $p=0,330$ ). Im Bereich des Oberlids konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Rezidivraten nasal (16,7%), mittig (9,1%) und temporal (25,0%) festgestellt werden ( $p=0,724$ ). Auch im Bereich des Unterlids ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Rezidivraten nasal (18,5%), mittig (23,6%) und temporal (23,1%) nachweisen ( $p=0,645$ ).

### 5.2.3 Art des BCC: Primäres oder rezidiertes BCC

Das Gesamtkollektiv (n=270) ließ sich aufteilen in 231 pBCC und 39 rBCC. Von den 39 rBCC waren 23 zuvor durch die Augenklinik operiert worden. Bei 16 der rBCC handelte es sich um eine Erstbehandlung durch die Universitätsaugenklinik, da die vorherigen Operationen extern stattgefunden hatten.

#### 5.2.3.1 Rezidivraten bei primären und rezidierten BCC

Von den pBCC (n=231) entwickelten 16,5% ein Rezidiv. Von den rBCC (n=39) entwickelten 46,2% ein erneutes Rezidiv. Ihre Rezidivrate war signifikant höher als bei den pBCC ( $p<0,001$ ). Bei den pBCC betrug die 1-Jahres-Rezidivrate 5,7% und die 2-Jahres-Rezidivrate 9,2%. Bei den rBCC belief sich die 1-Jahres-Rezidivrate auf 17,1% und die 2-Jahres-Rezidivrate auf 37,5%. Tabelle 10 stellt die Häufigkeiten aller festgestellten Rezidive für pBCC und rBCC und Tabelle 11 die jeweiligen 1- und 2-Jahres-Rezidivraten dar.

	<b>Unauffällig (n)</b>	<b>Rezidiv (n)</b>	<b>Rezidiv (%)</b>
<b>pBCC</b> (n=231)	193	38	16,5
<b>rBCC</b> (n=39)	21	18	46,2

Tabelle 10: Anzahl und Prozent der festgestellten Rezidive von primären (pBCC) und rezidierten BCC (rBCC). Die Rezidivrate von rBCC ist signifikant höher als die der pBCC ( $p < 0,001$ ).

	<b>1-Jahres-Rezidivrate (%)</b>	<b>2-Jahres-Rezidivrate (%)</b>
<b>pBCC</b> (n=231)	5,7 (SE 1,6)	9,2 (SE 2,1)
<b>rBCC</b> (n=39)	17,1 (SE 6,4)	37,5 (SE 8,7)

Tabelle 11: Die kumulativen 1- und 2-Jahres-Rezidivrate für die primären (pBCC) und rezidierten BCC (rBCC) in Prozent.

### 5.2.3.2 Rezidivfreier Verlauf bei primären und rezidierten BCC

Der mittlere RFV lag bei  $108,6 \pm 4,1$  Monaten für die pBCC und bei  $52,6 \pm 9,0$  Monaten für die rBCC. Der RFV-Median ließ sich für die Gruppe der pBCC nicht berechnen. In der Gruppe der rBCC betrug der Median  $36,7 \pm 9,6$  Monate. Der RFV der rBCC erwies sich als signifikant kürzer als derjenige der pBCC ( $p < 0,001$ ) [15]. Abbildung 15 zeigt den RFV der pBCC und der rBCC.



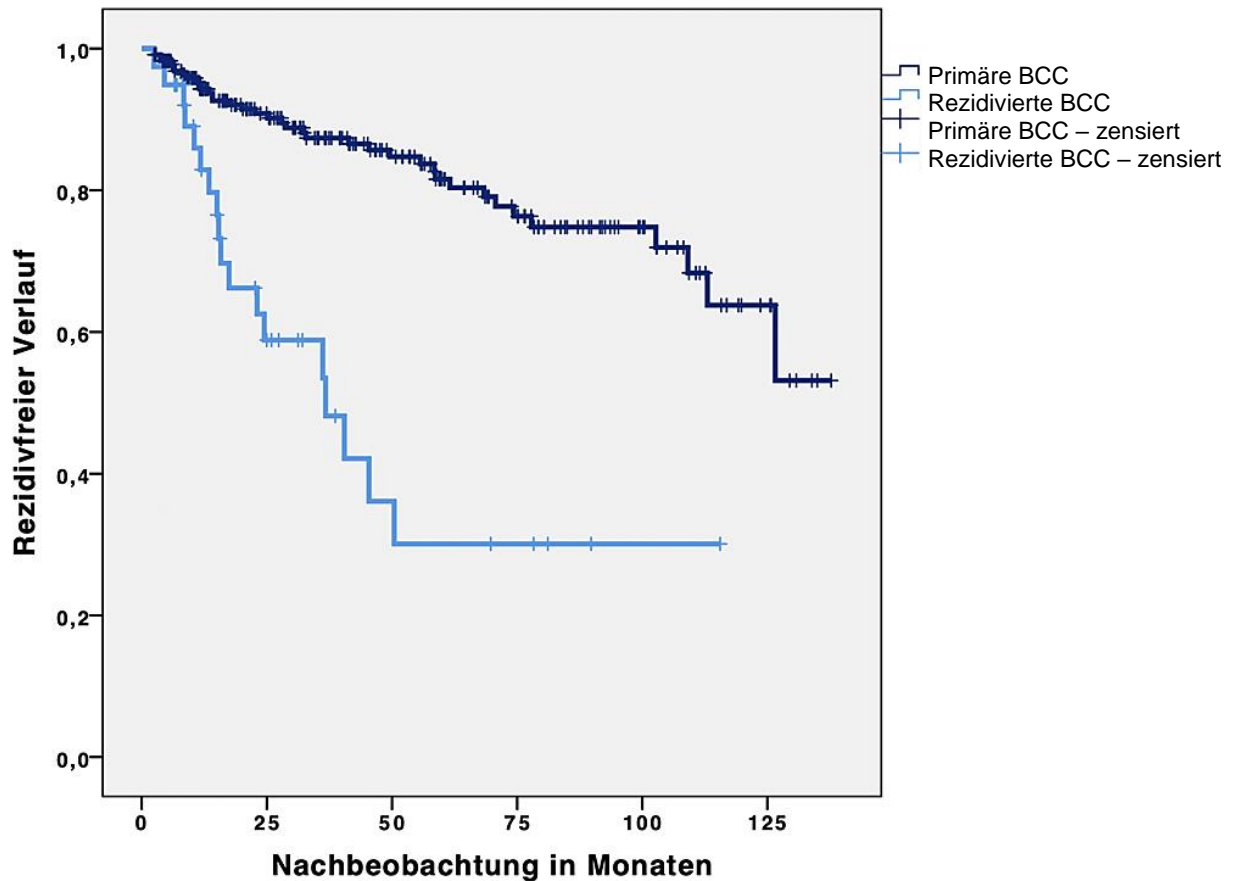


Abbildung 15: Rezidivfreier Verlauf (RFV) der primären (n=231) und der rezidierten BCC (n=39) in Monaten. Der RFV der rezidierten BCC ist signifikant kürzer als von den primären BCC ( $p < 0,001$ ). (Dethmers et al., 2022 [15], modifiziert mit Genehmigung von Springer Nature) <https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-022-01719-y>.

#### 5.2.4 Differenzierung nach verschiedenen Subtypkategorien

Die Häufigkeiten der fünf Subtyp-Kategorien insgesamt sowie separat innerhalb der Gruppe der pBCC und rBCC lassen sich Tabelle 12 entnehmen.

	<b>Histologischer Subtyp</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Gesamt</b> (n=270)	Solide/nodulär	208	76,4
	Superfiziell-multizentrisch	20	7,2
	Infiltrativ/sklerodermiform	18	7,2
	Basosquamös	9	3,3
	Gemischt/andere	15	5,8
<b>pBCC</b> (n=231)	Solide/nodulär	186	79,9
	Superfiziell-multizentrisch	12	5,1
	Infiltrativ/sklerodermiform	14	6,8
	Basosquamös	7	3,0
	Gemischt/andere	12	5,5
<b>rBCC</b> (n=39)	Solide/nodulär	22	56,4
	Superfiziell-multizentrisch	8	20,5
	Infiltrativ/sklerodermiform	4	10,3
	Basosquamös	2	5,1
	Gemischt/andere	3	7,7

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten der Subtypen insgesamt (n=270) bzw. separat für die primären (pBCC) und für die rezidierten BCC (rBCC).

#### 5.2.4.1 Subtypbezogene Rezidivrate

Insgesamt betrachtet haben 15,9% der solide/nodulären BCC und 45,0% der superfiziell-multizentrischen BCC ein Rezidiv entwickelt. Von den infiltrativ/sklerodermiformen BCC haben 27,8%, von den basosquamösen BCC 33,3% und von den gemischt/anderen BCC 40,0% ein Rezidiv gebildet. Die Rezidivraten der fünf Subtypkategorien „solide/nodulär“ vs. „superfiziell“ vs. „infiltrativ/sklerodermiform“ vs. „basosquamös“ vs. „gemischt/andere“ waren signifikant unterschiedlich ( $p=0,005$ ).

Für eine tiefergehende Analyse wurden die subtypbezogenen Rezidivraten zusätzlich getrennt für die pBCC und die rBCC ausgewertet. Tabelle 13 gibt die subtypbezogenen Rezidivraten für das Gesamtkollektiv und für die pBCC bzw. rBCC wieder. Die Signifikanzwerte beziehen sich innerhalb der Beobachtungsgruppe auf den Vergleich der fünf Rezidivraten zueinander (solide/nodulär vs. superfiziell vs. infiltrativ/sklerodermiform vs. basosquamös vs. gemischt/andere).

	<b>Histologischer Subtyp</b>	<b>Unauffällig (n)</b>	<b>Rezidiv (n)</b>	<b>Rezidiv (%)</b>	<b>p</b>
<b>Gesamt</b> (n=270)	Solide/nodulär (n=208)	175	33	15,9	0,005
	Superf.-multiz. (n=20)	11	9	45,0	
	Infiltrativ/sklerod. (n=18)	13	5	27,8	
	Basosquamös (n=9)	6	3	33,3	
	Gemischt/andere (n=15)	9	6	40,0	
<b>pBCC</b> (n=231)	Solide/nodulär (n=186)	163	23	12,4	0,001
	Superf.-multiz. (n=12)	6	6	50,0	
	Infiltrativ/sklerod. (n=14)	12	2	14,3	
	Basosquamös (n=7)	4	3	42,9	
	Gemischt/andere (n=12)	8	4	33,3	
<b>rBCC</b> (n=39)	Solide/nodulär (n=22)	12	10	45,5	0,433
	Superf.-multiz. (n=8)	5	3	37,5	
	Infiltrativ/sklerod. (n=4)	1	3	75,0	
	Basosquamös (n=2)	2	0	0	
	Gemischt/andere (n=3)	1	2	66,7	

Tabelle 13: Anzahl der unauffälligen Befunde sowie Anzahl und Prozent der Rezidive in Abhängigkeit vom jeweiligen Subtyp. Dargestellt für das Gesamtkollektiv (n=270) und nach Aufteilung in primäre (pBCC, n=231) und rezidierte BCC (rBCC, n=39). Die Signifikanzwerte (p) beziehen sich innerhalb der Beobachtungsgruppen auf den Vergleich der Rezidivraten von den fünf Subtypen zueinander (solide/nodulär vs. superfiziell vs. infiltrativ/sklerodermiform vs. basosquamös vs. gemischt/andere). Infiltrativ/sklerod. *infiltrativ/sklerodermiform*; Superf.-multiz. *Superfiziell-multizentrisch*

### 5.2.5 Resektionsrand

Die BCC konnten zum Abschluss der Behandlung entweder „in-sano“ (R0) oder „non-in-sano“ (≠R0) entfernt worden sein. Insgesamt waren 240 der BCC zum Abschluss der Behandlung in-sano reseziert. Dem gegenüber standen 30 BCC, die non-in-sano entfernt wurden.

#### 5.2.5.1 Rezidivrate nach In-sano- und Non-in-sano-Resektion

Bei 44 (18,3%) der 240 R0-resezierten BCC und bei 12 (40%) der 30 ≠R0-resezierten BCC wurde im Verlauf ein Rezidiv festgestellt. Die Rezidivrate nach R0-Resektion war signifikant geringer als nach ≠R0-Resektion (p=0,008). Nach R0-Resektion betrug die 1-Jahres-Rezidivrate 4,7% und die 2-Jahresrezidivrate 9,7%. Die 1- und 2-Jahres-Rezidivraten nach

≠R0-Resektion betragen 28,0% und 40,0%. Tabelle 14 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten und die Signifikanzwerte dar, die 1- und 2-Jahres-Rezidivraten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

	<b>Resektionsstatus</b>	<b>Unauffällig (n)</b>	<b>Rezidiv (n)</b>	<b>Rezidiv (%)</b>
Gesamt (n=270)	R0 (n=240)	196	44	18,3
	≠R0 (n=30)	18	12	40,0

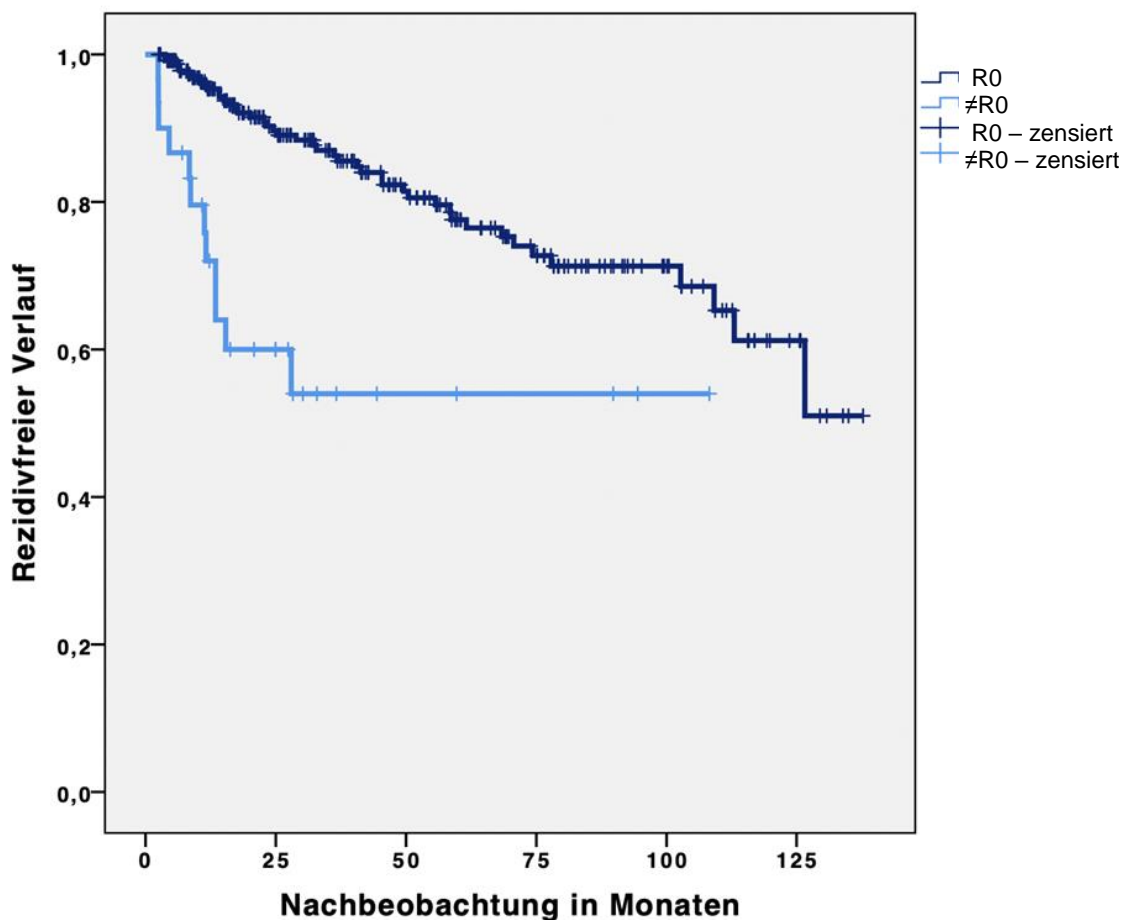
Tabelle 14: Anzahl der unauffällig gebliebenen Befunde sowie Anzahl und Prozent der Rezidive nach In-sano-(R0)-Resektion oder Non-in-sano-(≠R0)-Resektion. Die Rezidivrate nach R0-Resektion war signifikant geringer als nach ≠R0-Resektion ( $p=0,008$ ).

	<b>1-Jahres-Rezidivrate</b>	<b>2-Jahres-Rezidivrate</b>
<b>R0</b> (n=240)	4,7 (SE1,4)	9,7 (SE 2,1)
<b>≠R0</b> (n=30)	28,0 (SE 8,5)	40,0 (SE 9,5)

Tabelle 15: Die kumulativen 1- und 2-Jahres-Rezidivraten mit Standardfehler (SE) nach In-sano-(R0)-Resektion und nach Non-in-sano-(≠R0)-Resektion.

#### 5.2.5.2 Rezidivfreier Verlauf nach In-sano- und Non-in-sano-Resektion

Im Mittel betrug der RFV nach einer R0-Resektion  $105,4 \pm 4,1$  Monate und nach ≠R0-Resektion  $63,7 \pm 9,8$  Monate. Der Median konnte nicht berechnet werden. Nach R0-Resektion entwickelten sich 20 der insgesamt 44 Rezidive innerhalb von 24 Monaten. Nach ≠R0-Resektion entwickelten sich in demselben Zeitraum 11 der insgesamt 12 Rezidive. Verglichen mit dem RFV nach R0-Resektion war der RFV nach ≠R0-Resektion signifikant kürzer ( $p<0,001$ ). Abbildung 16 stellt den RFV nach R0- und ≠R0-Resektion dar.



**Abbildung 16:** Rezidivfreier Verlauf (RFV) in Monaten nach histologisch gesicherter In-sano-(R0)-Resektion (n=240) und Non-in-sano-(≠R0)-Resektion (n=30). Der RFV nach einer ≠R0-Resektion war signifikant kürzer als nach einer R0-Resektion ( $p < 0,001$ ).

### 5.2.5.3 Subtypbezogene Rezidivraten nach In-sano- und Non-in-sano-Resektion

Tabelle 16 gibt die subtypbezogenen Rezidivraten nach histologisch gesicherter R0-Resektion und ≠R0-Resektion wieder. Bei den solide/nodulären BCC war die Rezidivrate nach R0-Resektion signifikant geringer als nach ≠R0-Resektion ( $p=0,008$ ). Der Unterschied zwischen der R0- und ≠R0-Rezidivrate war bei den infiltrativ/sklerodermiformen ( $p=0,433$ ), bei den basosquamösen ( $p=0,417$ ) und bei den gemischt/anderen BCC ( $p=0,143$ ) statistisch nicht signifikant. Für die superfiziell-multizentrischen BCC erübrigte sich eine Gegenüberstellung, da sie ausschließlich in-sano reseziert worden waren.

	R0-Resektion (n=240)			≠R0-Resektion (n=30)		
	Ges (n)	Rez (n)	Rez (%)	Ges (n)	Rez (n)	Rez (%)
<b>solide/nodulär</b>	187	25	13,4	21	8	38,1
<b>superf.-multiz.</b>	20	9	45,0	0	0	0
<b>infiltrativ/sklerod.</b>	13	3	23,1	5	2	40,0
<b>basosquamös</b>	7	3	42,9	2	0	0
<b>gemischt/andere</b>	13	4	34,1	2	2	100

Tabelle 16: Rezidivraten nach histologisch gesicherter In-sano-(R0)-Resektion und Non-in-sano-(≠R0)-Resektion für die entsprechenden Subtyp-Kategorien [15]. Ges Gesamt; Rez Rezidiv; n Anzahl; superf.-multiz. *superfiziell-multizentrisch*; infiltrativ/Sklerod. *infiltrativ/sklerodermiform*

### 5.2.6 Einzeitige und mehrzeitige Eingriffe bis zur In-sano-Resektion

Insgesamt konnte bei 240 BCC ein R0-Status erreicht werden. Um diesen R0-Status zu erzielen, war bei 71 der 240 BCC eine einzige Exzision (einzeitig) ausreichend. Bei 169 BCC wurden Nachresektionen nötig (mehrzeitig), um den gewünschten In-sano-Zustand zu erreichen. Tabelle 17 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzeitigen und mehrzeitigen Resektionen bis zum Erreichen eines R0-Status dar.

		Resektion bis R0	Anzahl	Prozent (%)	Gültige (%)
<b>Gesamt</b> (n=270)	Gültig (n=240)	Einzeitig	71	26,3	29,6
		Mehrzeitig	169	62,6	70,4
	Fehlend (n=30)	≠R0	30	11,1	
<b>pBCC</b> (n=231)	Gültig (n=211)	Einzeitig	62	26,8	29,4
		Mehrzeitig	149	64,5	70,6
	Fehlend (n=20)	≠R0	20	8,7	
<b>rBCC</b> (n=39)	Gültig (n=29)	Einzeitig	9	23,1	31,0
		Mehrzeitig	20	51,3	69,0
	Fehlend (n=10)	≠R0	10	25,6	

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten der Behandlungen mit einer einzeitig ausreichenden Resektion oder mit mehrzeitigen Resektionen, um einen In-sano-(R0)-Zustand zu erreichen. Dargestellt für die Gesamtheit der BCC (n=270) bzw. separiert für die primären BCC (pBCC) und für die rezidierten BCC (rBCC). Die non-in-sano(≠R0)-resezierten BCC (n=30) gelten in dieser Auswertung als fehlende Fälle.

### 5.2.6.1 Rezidivrate nach einzeitiger oder mehrzeitiger In-sano-Resektion

Nach einzeitiger R0-Resektion (n=71) entwickelten 16 (22,5%) BCC ein Rezidiv. Waren mehrzeitige Resektionen zum Erreichen eines R0-Status erforderlich (n=169), entwickelten 28 (16,6%) der BCC ein Rezidiv. Der Unterschied zwischen den Rezidivraten nach einzeitiger Resektion und nach mehrzeitigen Resektionen war nicht signifikant (p=0,181). In Tabelle 18 sind die jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten der eingetretenen Rezidive dargestellt.

	<b>Unauffällig (n)</b>	<b>Rezidiv (n)</b>	<b>Rezidiv (%)</b>
Einzeitig (n=71)	55	16	22,5
Mehrzeitig (n=169)	141	28	16,6

Tabelle 18: Anzahl der unauffällig gebliebenen Befunde sowie Anzahl und Prozent der Rezidive nach In-sano-Resektion, je nachdem, ob dafür eine einmalige Resektion (einzeitig) ausgereicht hat oder ob Nachresektionen (mehrzeitig) nötig wurden. Ausgewertet für alle in-sano-resezierten BCC (n=240). Die Rezidivraten der in-sano-resezierten BCC nach einzeitiger vs. mehrzeitiger Resektion wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (p=0,181).

### 5.2.6.2 Rezidivfreier Verlauf nach einzeitiger oder mehrzeitiger In-sano-Resektion

Genügte eine einmalige Exzision, betrug der RFV durchschnittlich  $102,1 \pm 7,4$  Monate. Waren mehrere Resektionen für eine In-sano-Resektion erforderlich, lag der RFV durchschnittlich bei  $105,5 \pm 4,7$  Monaten. Der Unterschied des RFV nach einzeitiger Resektion gegenüber dem RFV nach mehrzeitiger Resektion war nicht signifikant (p=0,488). Der Median ließ sich nur für die mehrzeitigen Resektionen berechnen und lag bei 126,6 Monaten. Abbildung 17 stellt den RFV nach einzeitiger und mehrzeitiger Resektion dar.

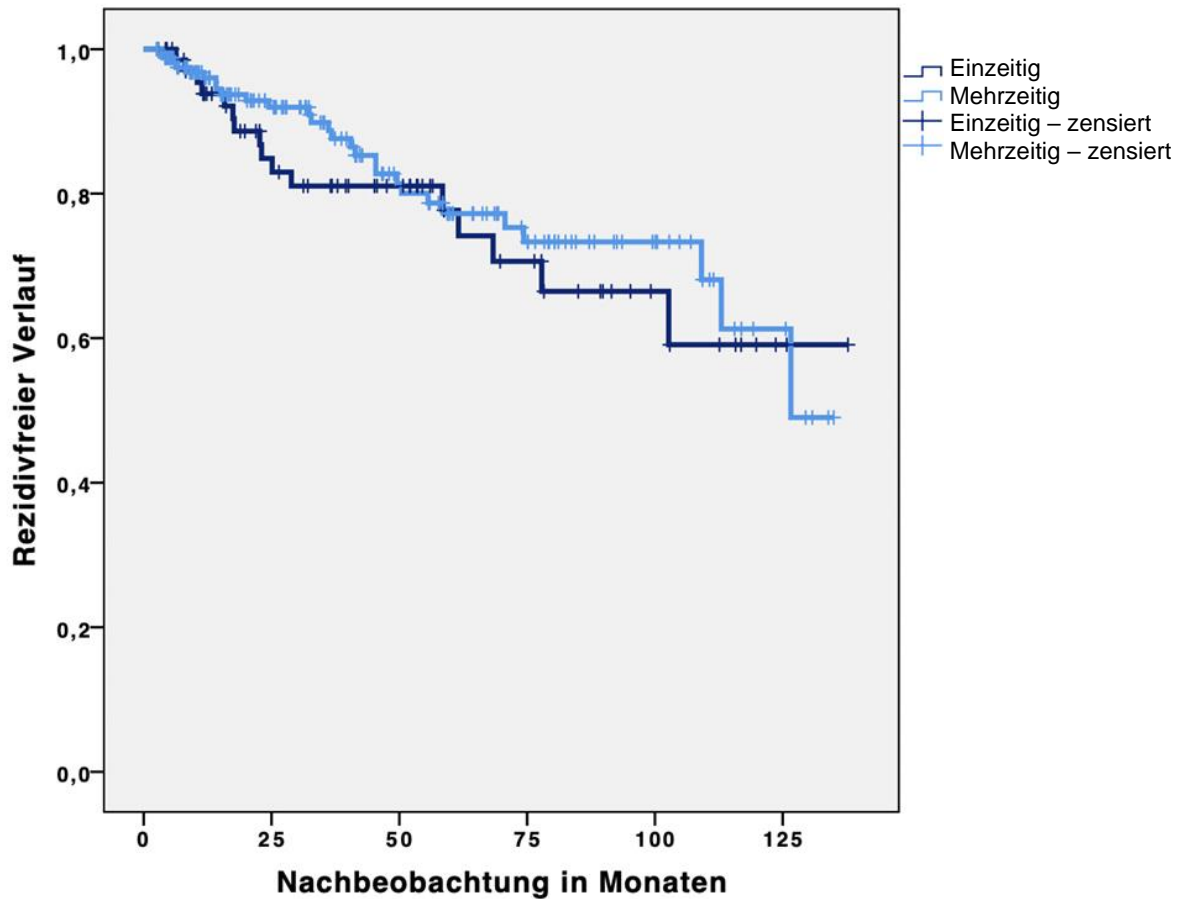


Abbildung 17: Rezidivfreier Verlauf (RFV) nach In-sano-Resektion in Monaten, je nachdem, ob dafür eine einmalige Resektion (einzeitig, n=71) ausreicht hat oder ob Nachresektionen (mehrzeitig, n=169) nötig wurden. Der Unterschied des RFV nach einzeitiger Resektion und nach mehrzeitigen Resektionen war nicht signifikant ( $p=0,488$ ).

### 5.2.7 Exzidierte Gesamtfläche der Präparate bis zum Ende der Behandlung

Von allen 270 BCC konnte die Gesamtfläche des Gewebes, das am Ende der Behandlungsreihe (inkl. Nachresektionen) entfernt worden war, aus dem umgebenden Rechteck errechnet werden. Die Gesamtfläche der exzidierten Gewebestücke betrug im Mittel  $73,3 \pm 58,8 \text{ mm}^2$ , der Median betrug  $56,5 \text{ mm}^2$ .

Die kleinste exzidierte Gesamtfläche wurde mit  $2 \text{ mm}^2$  und die größte mit  $332 \text{ mm}^2$  bemessen. Tabelle 19 fasst die Werte für die exzidierte Gesamtfläche über die gesamte Behandlung (Exzision + ggf. Nachresektion) hinweg zusammen.



		<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Gesamt</b> (n=270)	Fläche in mm <sup>2</sup>	73,3	58,8	56,5	2	332

Tabelle 19: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum für die Gesamtfläche, die bis zum Abschluss einer Behandlung operativ entfernt worden war.

### 5.2.7.1 Rezidive in Bezug zur entfernten Gesamtfläche

Um eine Aussage über die Rezidivrate zur Größe der exziierten Flächen stellen zu können, wurde das Nachsorgekollektiv am Median (=56,5 mm<sup>2</sup>) in zwei gleichstarke Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe befinden sich alle Behandlungen mit einer resezierten Gesamtfläche von ≤56,5 mm<sup>2</sup> und in der zweiten Gruppe alle Behandlungen mit einer resezierten Gesamtfläche von >56,5 mm<sup>2</sup>.

Gruppe 1: ≤56,5 mm<sup>2</sup> (n=137)

Gruppe 2: >56,5 mm<sup>2</sup> (n=133)

Von den Behandlungen, bei denen insgesamt ≤56,5 mm<sup>2</sup> Gewebe entfernt wurde, entwickelten 31 (22,6%) BCC ein Rezidiv. Von den Behandlungen, bei denen bis zum Abschluss der Behandlung >56,5 mm<sup>2</sup> Gewebe exziiert wurde, entwickelten 25 BCC (18,8%) ein Rezidiv. Die Rezidivrate der BCC-Resektionen mit einer exziierten Gesamtfläche ≤56,5 mm<sup>2</sup> verglichen mit der Rezidivrate mit einer exziierten Gesamtfläche >56,5 mm<sup>2</sup> ergab keinen signifikanten Unterschied (p=0,266).

### 5.2.7.2 Rezidivfreier Verlauf in Bezug zur Gesamtfläche

Bei den BCC mit einer exziierten Gesamtfläche ≤56,5 mm<sup>2</sup> betrug der RFV durchschnittlich 97,1 ± 5,4 Monate. Bei den BCC mit einer exziierten Gesamtfläche >56,5 mm<sup>2</sup> betrug der RFV durchschnittlich 104,9 ± 5,6 Monate. Die beiden Gruppen (Gruppe 1: ≤56,5 mm<sup>2</sup>; n=137 und Gruppe 2: >56,5 mm<sup>2</sup>; n=133) ergaben auch im Hinblick auf ihren RFV keinen signifikanten Unterschied (p=0,456). In Tabelle 20 sind Mittelwert, Median und Standardfehler (SE) des RFV in Monaten dargestellt. Abbildung 18 gibt den RFV der beiden Gruppen (≤56,5 mm<sup>2</sup> vs. >56,5 mm<sup>2</sup>) wieder.

	Mittelwert	SE	Median	SE
Exzidierte Gesamtfläche $\leq 56,5 \text{ mm}^2$	97,1	5,4	-	-
Exzidierte Gesamtfläche $>56,5 \text{ mm}^2$	104,9	5,6	-	-

Tabelle 20: Mittelwert, Median und Standardfehler (SE) für den rezidivfreien Verlauf in Monaten für die Gruppe mit einer exzidierten Gesamtfläche  $\leq 56,5 \text{ mm}^2$  (n=137) und für die Gruppe mit einer exzidierten Gesamtfläche  $>56,5 \text{ mm}^2$  (n=133). Der Median konnte für keine der beiden Gruppen berechnet werden.

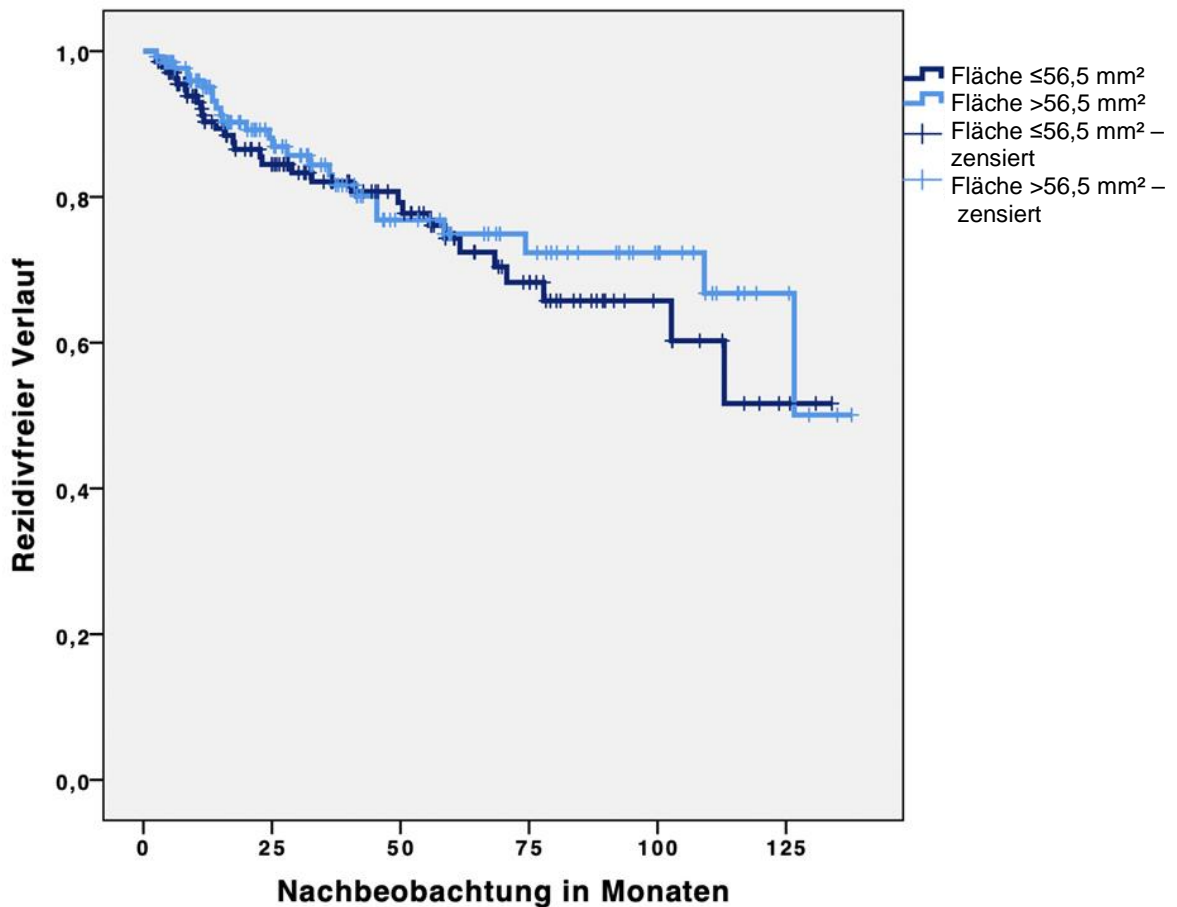


Abbildung 18: Rezidivfreier Verlauf (RFV) im Vergleich für die Gruppe mit einer exzidierten Gesamtfläche  $\leq 56,5 \text{ mm}^2$  (n=137) und für die Gruppe mit einer exzidierten Gesamtfläche  $>56,5 \text{ mm}^2$  (n=133). Dargestellt in Monaten. Der RFV zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,456).

### 5.2.8 Wundverschlüsse und Defektdeckungen

Bei den insgesamt 270 BCC wurde 78x ein Direktverschluss, 96x eine Keilexzision, 49x eine Rotations-/Verschiebeplastik und 47x eine Deckung mit einem freien Hauttransplantat

durchgeführt. Abbildung 19 gibt die prozentuale Verteilung der durchgeführten Verschlussstechniken wieder.

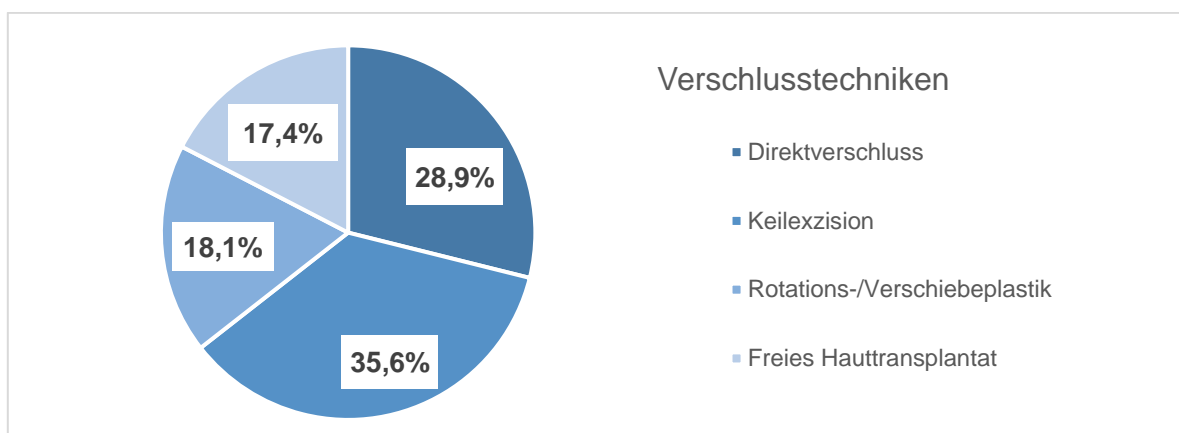


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der endgültig durchgeführten Wundverschlüsse/Defektdeckungen nach BCC-Resektion (n=270).

#### 5.2.8.1 Rezidivraten je nach Wundverschluss/Defektdeckung

Nach Direktverschluss (n=78) entwickelten 15 (19,2%) der BCC ein Rezidiv. Nach der Durchführung einer Keilexzision (n=96) entwickelten 22 (22,9%) der BCC ein Rezidiv. Nach einer Rotations-/Verschiebeplastik (n=49) entwickelten 12 (24,5%) der BCC ein Rezidiv und beim Einsatz eines freien Hauttransplantats (n=47) entwickelten 7 (14,9%) der BCC ein Rezidiv. Die zum Einsatz gekommenen Wundverschlüsse/Defektdeckungen (Direktverschluss vs. Keilexzision vs. Rotations-/Verschiebeplastik vs. freies Hauttransplantat) ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Rezidivraten ( $p=0,619$ ). Abbildung 20 gibt die Anzahl der Rezidive wieder.

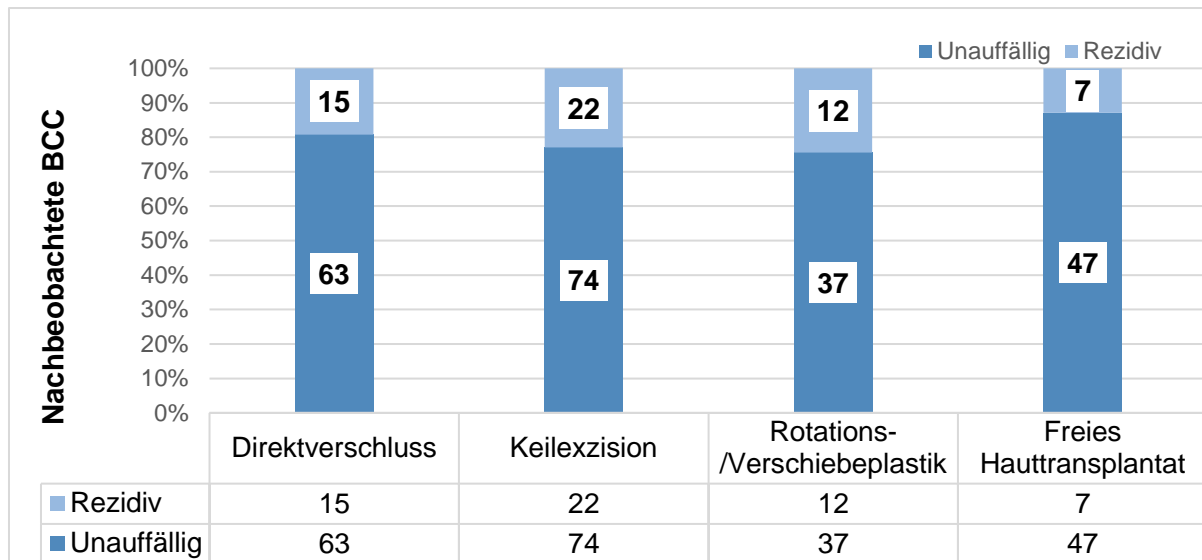


Abbildung 20: Anzahl der angewandten Wundverschlüsse/Defektdeckungen und ihrer Rezidive. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Balken normiert dargestellt. Die zum Einsatz gekommenen Wundverschlüsse/Defektdeckungen der 270 BCC (Direktverschluss vs. Keilexzision vs. Rotations-/Verschiebeplastik vs. Freies Hauttransplantat) ergaben keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der eingetretenen Rezidive ( $p=0,619$ ).

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Beschreibung der BCC

Diese retrospektive Arbeit umfasst 243 Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2020 wegen eines BCC in der Augenklinik am UKS Homburg/Saar operiert wurden. Unter den Patienten befanden sich unwesentlich mehr Frauen (55,4%) als Männer (44,6%). In der aktuellen Leitlinie wird allerdings das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die BCC-Entstehung aufgeführt [53]. Die Geschlechterverteilung dieser Arbeit ist jedoch nicht direkt auf die allgemeine Prävalenz zu übertragen, da hier nur die Betroffenen erfasst wurden, die sich einer Behandlung unterzogen haben und zu denen auch eine Information zur Nachsorge vorlag. Aus dieser Studie lässt sich annehmen, dass sich etwas mehr Frauen wegen eines BCC an der Universitätsaugenklinik operieren ließen und eine Nachsorgeuntersuchung wahrgenommen haben als Männer. Auch in anderen Arbeiten ließ sich ein höherer Frauenanteil im behandelten Studienkollektiv feststellen [26,39,71]. Das durchschnittliche Patientenalter dieser Studie von  $73,5 \pm 11,3$  Jahren bei Erstvorstellung stimmt ebenfalls mit anderen Studien überein [9,24,26,39,71].

Um eine erhöhte UV-Exposition im Gesichtsbereich zumindest annähernd nachvollziehen zu können, wurden die UV-assoziierten Nebendiagnosen Pterygium, Pingueculum und ein spinözelluläres Karzinom im Kopf-/Gesichtsbereich einbezogen. Es stellte sich heraus, dass bei 10,3% der Patienten eine dieser Diagnosen vorlag. Bei 3,7% der Patienten war ein Pterygium diagnostiziert. Die Arbeit von Droutsas et al. [16] nennt eine Prävalenz von 1,0% für ein Pterygium in Dänemark/Kopenhagen, für Deutschland lag keine Angabe vor. Allerdings, so schreiben sie, ist die allgemeine Prävalenz in Studien sehr unterschiedlich angegeben und somit schwierig zu vergleichen.

Bei den fotodokumentierten BCC fällt auf, dass mehr als Dreiviertel der pBCC eine scharfe Begrenzung aufweisen. Dem gegenüber sind fast die Hälfte (46,9%) aller rBCC unscharf begrenzt. Es liegt nahe, dass die Resektion eines BCC mit einer unscharfen Begrenzung erschwert ist, was erklären könnte, weshalb der Anteil der  $\neq R0$ -Resektionen bei den rBCC höher ist (25,6%) als bei den pBCC (8,7%).

Eine vom Patienten beobachtete Größenzunahme des Tumors wurde bei 50,7% der pBCC und bei 69,2% der rBCC erfasst. Möglicherweise waren die Patienten, die wegen vorangegangenen BCC schon einmal behandelt worden waren, für Rezidive sensibilisiert und deshalb aufmerksamer in Bezug auf das Auftreten von Veränderungen an der betroffenen Hautstelle.

## 6.2 Allgemeine Rezidivzahlen

Die Rezidivrate dieser Studie betrug insgesamt 20,7%. Die kumulative 1-Jahres-Rezidivrate lag bei 7,4%, die 2-Jahres-Rezidivrate bei 13,2%. Die insgesamt beobachtete Rezidivrate erscheint zunächst hoch. Jedoch ist zu bedenken, dass in dieser Arbeit rBCC und non-in-sano-resezierte BCC bewusst nicht ausgeschlossen wurden. Dadurch sollte die Arbeit Ergebnisse wiedergeben, die der alltäglichen Praxis möglicherweise näherkommen. Zusätzlich unterscheidet sich die vorliegende Arbeit von den meisten anderen Arbeiten durch eine längere mittlere Nachbeobachtungszeit. Zu ähnlichen Rezidivzahlen kommen auch Al Wohaib et al. [1]. Ihre Langzeitstudie wertete das Rezidivaufreten bei 129 Patienten aus: Bei 13 Patienten (10,1%) kam es innerhalb der ersten 5 Jahre nach Operation zu einem Rezidiv. Nach >5 Jahren traten bei weiteren 26 Patienten Rezidive auf. Insgesamt wurde also bei 39 Patienten (30,2%) ein Rezidiv festgestellt. Die Angaben zu den Rezidivraten periorbitaler BCC variieren je nach Literatur. Allgemeingültige Vorgaben zur Definition eines Lokalrezidivs existieren bislang nicht, was die Vergleichbarkeit der Rezidivraten verschiedener Studien einschränkt.

Das in dieser Arbeit am frühesten erfasste Rezidiv wurde 2,4 Monate nach der Operation diagnostiziert. Allerdings konnten auch Rezidive erfasst werden, die sich zum Teil erst einige Jahre nach der Behandlung entwickelt haben. Insgesamt zeigte sich, dass 53,6% aller Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre und 46,4% erst nach > 2 Jahren bzw. 16,1% sogar erst nach >5 Jahren festgestellt wurden. Auch Rowe et al. stellten fest, dass innerhalb den ersten beiden postoperativen Jahre nur 50% der BCC-Rezidive eingetreten waren [76]. Diese und weitere Arbeiten bestätigen, dass die Rezidivrate höher ausfällt, wenn der Erfassungszeitraum für die Rezidive breiter gefasst wird. Daraus lässt sich ableiten, dass die Nachbeobachtung auch über Jahre hinweg von Relevanz ist und ausgeweitet werden sollte. Eine mehrjährige bzw. lebenslange Nachsorge wird auch von weiteren Autoren empfohlen [54,93].

## 6.3 Einnahme von Hydrochlorothiazid und/oder ACE-Hemmer

Für die Auswertung der Rezidive, bei denen HCT und/oder ACE-Hemmer in der Hausmedikation beschrieben waren, wurde das Patientenalter als Kovariate hinzugezogen, weil davon auszugehen ist, dass die genannten Medikamente vor allem von älteren Patienten eingenommen werden. Tatsächlich fiel die Rezidivrate mit zunehmendem Alter signifikant höher aus ( $p=0,037$ ). Bei der Auswertung stellte sich heraus, dass die Einnahme von HCT mit einer signifikant höheren Rezidivrate einherging ( $p=0,008$ ). In bereits

bestehender Literatur wird HCT ein photosensibilisierender Effekt zugeschrieben [29,40,51,69,72] und in einigen Arbeiten von einem Zusammenhang zwischen einer HCT-Einnahme und Kanzerogenität in Form eines vermehrten Auftretens von Nicht-melanozytärem-Hautkrebs (NMSC) berichtet [69,72,84,95]. Im Oktober 2018 erschien ein Rote-Hand-Brief mit dem Hinweis, dass die Wahrscheinlichkeit ein NMSC zu entwickeln mit zunehmender kumulativer Dosis von HCT steigt [95]. Dabei wird das Risiko für spinozelluläre Karzinome jedoch höher angegeben als für BCC [27,72,84]. Inzwischen erscheinen immer mehr Metaanalysen und Reviews, welche auf Einschränkungen bisheriger Studien hinweisen [23,27]. Für einen validen Zusammenhang seien dringend mehr Studien mit höheren Evidenzgraden nötig [40,61].

Die vorliegende Arbeit kann und soll nicht die Frage beantworten, ob Patienten, die HCT einnehmen, häufiger an einem BCC erkranken. Diese Studie bezog sich auf die Situation, in der ein BCC bereits vorlag bzw. operiert wurde und unterscheidet sich dadurch von den meisten publizierten Studien. Eine Kausalität lässt sich aufgrund des Studiendesigns ohnehin nicht stellen. Dennoch lassen die Ergebnisse annehmen, dass bei einem behandelten BCC und einer HCT-Medikation ein potenziell höheres Rezidivrisiko bestehen könnte und daher eine konsequente und engmaschige Nachsorge empfohlen werden sollte. Auch das BfArM empfiehlt, dass in solchen Fällen der Einsatz von HCT kritisch abgewogen werden sollte. Nach aktuellen Erkenntnissen besteht kein Anlass, die HCT aus den Therapiekonzepten zu entfernen. Jedoch sollten Patienten, die HCT längerfristig einnehmen, über ihr Risiko und über UV-Schutzmaßnahmen aufgeklärt werden und sich regelmäßigen Hautscreenings unterziehen [27,95]. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollte auf alternative Präparate umgestiegen werden, wie Pederson et al. nahe legen [69].

Neben HCT gehören auch ACE-Hemmer zur Erstlinientherapie in der Behandlung der arteriellen Hypertonie und werden in ihrer Wirksamkeit durch zahlreiche Studien belegt [66,90]. Da HCT und ACE-Hemmer häufig in Kombination verschrieben werden, wurde auch die Einnahme eines ACE-Hemmers mit in die Analyse aufgenommen. Dabei zeigte sich, dass sich für die ACE-Hemmer kein signifikanter Zusammenhang zur Rezidivrate herstellen lässt ( $p \geq 0,050$ ).

Abschließend ist festzuhalten, dass die Einnahme von HCT bei BCC-Betroffenen das Risiko für Rezidive möglicherweise erhöhen könnte, weshalb eine ausführliche Aufklärung empfohlen werden sollte. Die ACE-Hemmer scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate zu haben. Da der Signifikanzwert das festgelegte Signifikanzniveau nur knapp überschreitet, können zukünftige Studien zur Untermauerung dieser Aussage dienlich sein.

#### 6.4 Verschiedene BCC-Lokalisationen innerhalb der Regio orbitalis

Das linke und das rechte Auge sind in dieser Studie nahezu gleich häufig betroffen (51,1% und 48,9%). Die meisten BCC (92,2%) wurden am Unterlid erfasst, was bestehender Literatur entspricht [1,2,30,50,60,83]. Eine weitere Einteilung des Lids in nasal, mittig und temporal erfasste die meisten BCC (42,2%) im Bereich des nasalen Unterlids. Auch das entspricht dem Ergebnis anderer Studien [1,2,50,83].

Der Unterschied zwischen den Rezidivraten von nasal, mittig oder temporal gelegenen BCC war weder im Bereich des Ober- ( $p=0,724$ ) noch des Unterlids ( $p=0,645$ ) signifikant. Der fehlende statistisch signifikante Unterschied im Bereich des Oberlids ist vermutlich auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen. In bestehender Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse, inwiefern ein bestimmter Lidbereich das Rezidivrisiko erhöht. Galindo-Ferreiro et al. [22] stellten für BCC im nasalen Lidbereich (medialer Kanthus) ein erhöhtes Rezidivrisiko fest. Da nasal gelegene BCC wegen ihrer Nähe zum inneren Lidwinkel leichter in die Tiefe infiltrieren und chirurgisch komplizierter zu behandeln sein könnten, wurde auch in der vorliegenden Arbeit vermutet, dass nasal gelegenen BCC mit einer höheren Rezidivrate einhergehen würden. Diese Annahme ließ sich jedoch nicht bestätigen. Gąsiorowski et al. [24] untersuchten ebenfalls die Korrelation zwischen der BCC-Lokalisation und der Rezidivrate und unterschieden dabei zwischen medialem und lateralem Lidwinkel sowie Ober- und Unterlid. Ihre Arbeit konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den Rezidivraten feststellen. Bezüglich der Rezidivrate scheint die Lokalisation des BCC eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Weitere Studien weisen darauf hin, dass aus der Lokalisation des BCC keine direkten Aussagen zum Rezidivrisiko getroffen werden können [24,93]. Dennoch gibt es auch Studien, die für nasale BCC eine schlechtere Prognose festgestellt haben [1,22]. Um eine Aussage über den Zusammenhang spezieller Lidbereiche und dem Rezidivrisiko treffen zu können, sind weitere Studien notwendig, die über eine höhere Evidenz verfügen und zusätzliche Einflussfaktoren berücksichtigen.

#### 6.5 Art des BCC: Primäres und rezidiertes BCC

Im Vergleich zu pBCC zeigten rBCC postoperativ wesentlich schlechtere Verläufe und entwickelten Rezidive signifikant früher ( $p<0,001$ ) und häufiger ( $p<0,001$ ). Bei nahezu der Hälfte der rBCC hatte sich abermals ein Rezidiv entwickelt. Bestehende Studien bestätigen das erhöhte Rezidivrisiko von rBCC. Laut Armstrong et al. [4] ist ein rBCC sogar einer der stärksten Risikofaktoren für eine erneute Rezidiventwicklung. Bei Silverman et al. [85] betrug die Rezidivrate nach chirurgischer Exzision von pBCC 4,8%, von rBCC 11,7%. Boztepe et al.



[10] geben für pBCC eine Rezidivrate von 3,3% und für rBCC von 7,3% an. Ihre Arbeiten bestätigen eine mehr als doppelt so hohe Rezidivrate von rBCC gegenüber pBCC. Dass die Rezidivraten in den erwähnten Arbeiten insgesamt geringer ausfallen als in der vorliegenden, ist vermutlich damit zu begründen, dass hier nur periorbitale BCC, also aufgrund ihrer anatomischen Lage ohnehin ausschließlich hochriskante BCC, erfasst wurden. Die Arbeiten von Silvermann et al. und Boztepe et al. hingegen schließen auch BCC von weniger risikobehafteten Zonen ein, bspw. aus dem Bereich des Nackens oder der Extremitäten.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Nachsorgen abhängig vom Risikoprofil in Drei- oder Sechsmonatsabständen bzw. jährlich durchzuführen [54]. Diese Arbeit konnte bestätigen, dass rBCC besonders häufig zu Re-Rezidiven neigen und dass sie vor allem in den ersten beiden Jahren besonders engmaschig kontrolliert werden sollten. Gleichzeitig weist die Datenlage darauf hin, dass insbesondere pBCC auch nach mehreren Jahren noch Rezidive entwickeln können. Ein über lange Dauer rezidivfreier Verlauf könnte möglicherweise dazu führen, dass die Nachsorge nicht fortgeführt und ein spät auftretendes Rezidiv übersehen wird.

## 6.6 Differenzierung nach verschiedenen Subtypkategorien

Diese Studie wertete als häufigsten Subtyp den solide/nodulären Typ (n=208) aus. Am seltensten war der basosquamöse Subtyp (n=9) vertreten. Auch Shi et al. [83] fassen in ihrem Review zusammen, dass der häufigste Vertreter der solide/nodulären Subtyp ist, gefolgt vom superfiziell-multizentrischen Subtyp. Sklerodermiform/infiltrative und basosquamöse BCC werden mit einer Häufigkeit von 5-7% angegeben [83]. Grundsätzlich ist der Subtyp von besonderer Relevanz zur Abschätzung des Rezidivrisikos. In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich die Rezidivraten der verschiedenen Subtypen (solide/nodulär, superfiziell-multizentrisch, infiltrativ/sklerodermiform, basosquamös und gemischt/andere) als signifikant unterschiedlich ( $p=0,005$ ). Hierbei wies der solide/noduläre Subtyp die niedrigste Rezidivrate auf (15,9%), was mit bestehender Literatur vereinbar ist, in der er als „Low-Risk-Subtyp“ bezeichnet wird [65,88].

Die höchste Rezidivrate (45,0%) in dieser Arbeit hatte der superfiziell-multizentrische Subtyp. Bozan et al. [9] werteten 159 BCC aus der Gesichtsregion mit einem mittleren Follow-up von 70 Monaten aus und konnten auch eine erhöhte Rezidivrate bei superfiziell-multizentrischen (multilocal-superficial) BCC beobachten. In der Studie von Galindo-Ferreiro et al. [22] ließ sich für die superfiziell-multizentrischen BCC immerhin die zweihöchste Rezidivrate nachweisen. Somit lassen sich diese und andere Studienergebnisse nicht ohne Weiteres mit

der allgemeinen Annahme vereinen, dass die superfiziell-multizentrischen BCC zu den Low-Risk-Subtypen gehören [13,65,79]. Erst nach Aufteilung des Gesamtkollektivs in pBCC und rBCC wies der superfiziell-multizentrische Subtyp ausschließlich bei den rBCC die niedrigste Rezidivrate (37,5%) auf, während der basosquamöse Subtyp wegen seines geringen Vorkommens (n=2) unberücksichtigt blieb. Laut McDaniel et al. [63] sind primäre noduläre aber auch primäre superfizielle BCC mit einer guten Prognose assoziiert. Für Hochrisikolokalisationen, wie die Regio orbitalis, gelten noduläre BCC erst ab einem Durchmesser > 1cm als riskant. Unabhängig von der Größe hat jedes infiltrative und jedes rBCC eine schlechte Prognose. Die schlechte Prognose für ein rBCC besteht jedoch nicht, wenn es vom superfiziellen Subtyp ist. Auch andere Studien bestätigen, dass rBCC grundsätzlich ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, was aber nicht für jene vom superfiziellen Subtyp gelte [14,19]. Die vorliegende Arbeit konnte zwar darlegen, dass innerhalb der rBCC der superfizielle Subtyp die niedrigste Rezidivrate aufwies, dennoch war der Unterschied zwischen den Rezidivraten der verschiedenen Subtypen innerhalb der rBCC nicht signifikant (p=0,433).

Dass der superfiziell-multizentrische Subtyp in dieser Arbeit prognostisch schlechter ausfällt als in anderen Studien, könnte auf die selektive Erfassung periorbitaler BCC zurückzuführen sein. Der superfiziell-multizentrische Subtyp zeichnet sich durch ein diskontinuierliches Wachstum mit eingestreuten nicht-neoplastischen Anteilen aus [11]. Das könnte die Resektion – insbesondere in den anatomisch beengten Verhältnissen der Regio orbitalis – erschweren. Darüber hinaus kann das Resektat einen tumorfreien Resektionsrand (R0) aufweisen, obwohl entfernt liegende Tumorreste im Patienten verblieben sind [9]. Das könnte auch erklären, weshalb der superfiziell-multizentrische Subtyp in dieser Studie mit einer hohen Rezidivrate einherging, wenngleich alle diese BCC histologisch gesichert in-sano reseziert worden waren. Die Vergleichsstudien inkludierten auch BCC von Körperpartien, in denen eine großzügigere Entfernung eines superfiziell-multizentrischen BCC möglich war. In der Regio orbitalis hingegen kommt es häufiger zu inkompletten Resektionen und der Sicherheitsabstand muss oftmals unterschritten werden [8,31,43]. Bei diesem Subtyp jedoch könnte das konsequente Einhalten eines Sicherheitsabstandes gegenüber einer R0-Resektion ggf. überlegen sein

Diese und weitere Studienergebnisse könnten darauf hinweisen, dass die „gute Prognose“ von superfiziell-multizentrischen BCC nur bedingt auf die Regio orbitalis übertragbar ist.

## 6.7 Resektionsrand

Der Resektionsrand ist von großer Bedeutung bei der Beurteilung des Rezidivrisikos. In der vorliegenden Arbeit waren die Schnittränder der Resektate mittels Fadenmarkierung gekennzeichnet. So waren sie in der pathologischen Befunderhebung anatomisch präzise zuzuordnen und eine Nachresektion erfolgte dort, wo Tumorreste verblieben waren.

Bei 88,9% der BCC lag zum Abschluss der Behandlung eine In-sano-Resektion des BCC vor, bei 11,1% der BCC eine Non-in-sano-Resektion. Eine britische Studie aus der plastischen Chirurgie [49] erfasste insgesamt 879 operierte BCC, von denen nur 41 BCC (4,7%) non-in-sano reseziert worden waren. Zählt man jedoch nur die periorbitalen BCC (n=138), kam es bei 10 BCC (13,8%) zu einer Non-in-sano-Resektion, was dem Ergebnis dieser Arbeit nahekommt.

Die Rezidivrate fiel in dieser Arbeit nach einer Non-in-sano-Resektion signifikant höher aus als nach einer In-sano-Resektion ( $p=0,008$ ). Von den in-sano-resezierten BCC bildeten 18,3% ein Rezidiv, von den non-in-sano resezierten BCC 40%. Bestehende Literatur deckt sich mit der Annahme, dass eine Non-in-sano-Resektion mit einer schlechteren Prognose einhergeht [4,67,68,93]. Die vollständige Exzision gestaltet sich jedoch insbesondere im Bereich von Nase und Augen oftmals als schwierig, weshalb in diesen Regionen häufiger inkomplette Resektionen verzeichnet werden als in anderen Regionen [8,31,49]. Somit ist auch der Sicherheitsabstand für periorbitale BCC schwer zu definieren, da einerseits eine sichere In-sano-Resektion angestrebt wird, andererseits eine großflächige Resektion die anschließende Lid-Rekonstruktion (Funktionalität) und somit auch die Wundheilung erschwert [33].

Die Arbeit zeigte ferner, dass in-sano-resezierte BCC einen signifikant längeren mittleren RFV hatten als non-in-sano resezierte BCC ( $p<0,001$ ). Es ist naheliegend, dass verbliebenes Tumorgewebe die Wahrscheinlichkeit auf ein frühes erneutes Tumorwachstum erhöht. Bei den non-in-sano resezierten BCC hatten sich 11 der 12 Rezidive (91,7%) binnen 24 Monaten entwickelt. Bei den in-sano-resezierten BCC hatten sich 20 der 44 Rezidive (45,5%) innerhalb von 24 Monaten entwickelt. Das bedeutet, dass von den non-in-sano resezierten BCC fast alle Rezidive in den ersten beiden postoperativen Jahren entstanden. Bei den in-sano-resezierten BCC hingegen, entstanden mehr als die Hälfte der Rezidive erst nach >2 Jahren. Demnach ist der histologische Resektionsrandstatus für die Planung der Nachkontrollen zu berücksichtigen. Zlatarova et al. [94] stimmen darin überein, dass Rezidive nach Non-in-sano-Resektionen besonders früh eintreten. Ihre Arbeit konnte nachweisen, dass die Rezidive, die im ersten postoperativen Jahr eingetreten waren, ausnahmslos aus BCC entstanden sind, die non-in-sano reseziert waren. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft ihrer Studie durch eine geringe Gesamtzahl an

festgestellten Rezidiven (n=15) limitiert ist. Dieser und anderen Studien zufolge sollten non-in-sano resezierte BCC vor allem in den ersten beiden Jahren engmaschig kontrolliert werden. Für die in-sano-resezierten BCC gilt demgegenüber, dass sie dringend länger als zwei Jahre nachkontrolliert werden sollten.

Wie bereits beschrieben, waren die Rezidivraten zwischen den fünf verschiedenen Subtypen signifikant unterschiedlich (s.o.). Die subtypbezogenen Rezidivraten nach R0- gegenüber  $\neq$ R0-Resektion wiesen bei den infiltrativ/sklerodermiformen, den basosquamösen und den gemischt/anderen BCC keinen signifikanten Unterschied auf. Wegen der geringen Fallzahlen ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt. Dennoch ist zu überlegen, ob eine R0-Resektion für diese Subtypen ausreichend ist oder ob das Einhalten eines chirurgischen Sicherheitsabstands möglicherweise einer R0-Resektion überlegen wäre. Zur Klärung dieser Frage sind Studien erforderlich, in denen Rezidivraten periorbitaler BCC nach R0-Resektionen im Vergleich zu Resektionen mit klar definierten Sicherheitsabständen untersucht werden.

Für die solide/nodulären BCC konnte eine signifikant geringere Rezidivrate nach einer R0-Resektion gegenüber einer  $\neq$ R-Resektion nachgewiesen werden. Das Einhalten eines Sicherheitsabstandes könnte hier weniger relevant sein als für andere Subtypen. Der Vergleich zwischen den subtypbezogenen Rezidivraten nach R0- und  $\neq$ R0-Resektion erübrigte sich für die superfiziell-multizentrischen BCC, da sie ausschließlich histologisch gesichert in-sano reseziert worden waren.

## 6.8 Einzeitige und mehrzeitige Eingriffe bis zur In-sano-Resektion

Um eine In-sano-Resektion sicherzustellen, war in den meisten Fällen (70,4%) mindestens eine Nachresektion (mehrzeitig) notwendig. BCC im periorbitalen Bereich werden zumeist recht sparsam reseziert, um gesundes Gewebe zu schonen und die Funktionalität und Ästhetik bestmöglich zu erhalten [3,33]. Dadurch werden allerdings auch häufiger Nachresektionen erforderlich. Wie bereits erwähnt, konnten die Schnittränder der eingeschickten Präparate durch eine Fadenmarkierung anatomisch zugeordnet werden, weshalb die Nachresektionen in der Universitätsaugenklinik gezielt und gewebeschonend durchgeführt werden konnten. In der vorliegenden Arbeit ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Rezidivraten ( $p=0,181$ ) oder zwischen den RFV ( $p=0,488$ ) von einzeitigen gegenüber mehrzeitigen Eingriffen (Nachresektionen) bis zur R0-Resektion ausmachen. Zimmermann et al. [93] kommen zu einem anderen Ergebnis. Sie schreiben, dass eine Nachresektion von zunächst non-in-sano resezierten BCC das Rezidivrisiko nicht

auf das Niveau von direkt in-sano-resezierten BCC senken konnte. An dieser Stelle könnte man zu bedenken geben, dass bei mehrzeitigen Engriffen das Risiko möglicherweise darin bestehen könnte, dass sich Gewebe verlagert und Nachresektionen somit weniger gezielt die tumorösen Reste entfernen. Allerdings geht aus dem Studiendesign von Zimmermann et al. nicht hervor, wie viel Zeit zwischen der ersten unvollständigen Resektion und der Nachresektion lag und auch nicht, ob durch die angeschlossenen Nachresektionen in jedem Fall eine In-sano-Resektion erreicht wurde. Ferner ist ihre Fallzahl der nachresezierten BCC deutlich kleiner ( $n=30$ ) als in dieser Studie ( $n=169$ ). Kadyan et al. [42] konnten entsprechend der vorliegenden Arbeit feststellen, dass ein mehrzeitiges Vorgehen bis zum R0-Status keinen Nachteil darstellt. Das Ergebnis ihrer und dieser Arbeit stimmt mit den aktuellen Leitlinien überein, welche die Nachresektion von inkompletten Resektionen zum Ziel einer In-sano-Resektion empfehlen [54].

Diese Arbeit hebt hervor, wie wichtig es möglicherweise ist, die Patienten im Vorhinein über die sparsame Resektion aufzuklären und ihnen die Notwendigkeit sowie den Vorteil dieses schrittweisen und ggf. mehrzeitigen Vorgehens zu erläutern. Das könnte den Patienten dabei helfen, die mehrmaligen Operationen leichter zu akzeptieren und die Compliance zu erhöhen.

## 6.9 Exzidierte Gesamtfläche der Präparate bis zum Ende der Behandlung

Hinsichtlich der exzidierten Gesamtflächen ist zu betonen, dass es sich lediglich um eine Annäherung an die tatsächlich exzidierten Flächen mit einer Abschätzung nach oben handelt. Diese Werte sind also im Sinne einer oberen Schranke zu verstehen, da sie die umgebende Fläche als Rechteck eines exzidierten Gewebestücks angeben. Hinzu kommt, dass die Gesamtfläche in der Regel aus mehreren Resektionen (inklusive Nachresektionen) errechnet wurde. Die Größenangaben zur exzidierten Gesamtfläche sind also keinesfalls mit der Größe des BCC gleichzusetzen. Sie sollen allenfalls eine Annäherung an die Menge des entfernten Gewebes zum Ende einer Behandlung darstellen.

In der Regel sind die eingesendeten Präparate aus der Lidregion kleiner als diejenigen aus anderen Regionen. Jedoch konnte auch eine maximale Gesamtfläche von 332 mm<sup>2</sup> (inkl. Nachresektionen) berechnet werden, was annehmen lässt, dass auch größere BCC erfasst wurden oder zumindest mehrmalige, größerflächige Resektionen erforderlich waren. Eine Teilung am Median erlaubte eine Differenzierung in „weniger oder mehr“ exzidierte Gesamtfläche. Wenn bei einer BCC-Behandlung weniger oder mehr Gesamtfläche als der Median exzidiert wurde, hatte dies weder einen Einfluss auf die Rezidivrate ( $p=0,266$ ) noch

auf den RFV ( $p=0,456$ ). Die ursprüngliche Annahme, dass größere exzidierte Flächen auf kompliziertere Fälle zurückgingen, die ihrerseits mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert seien, konnte mit dieser Datenlage nicht bestätigt werden. Arbeiten, die den am Patienten gemessenen Tumordurchmesser erfasst haben, zeigen, dass ein kleinerer Tumordurchmesser mit einer besseren Prognose einhergeht als ein größerer [5,63,85]. Als Grenze wird in der Regel die 10 mm-Marke beschrieben. Die NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines von 2016 weisen darauf hin, dass BCC in Hochrisikozonen, wie hier in der Regio orbitalis, schon ab einem Durchmesser von 6 mm eine höhere Rezidivrate aufweisen [7].

Die vorliegende Arbeit lässt annehmen, dass die Größenangaben des entfernten Gewebes aus den Pathologieberichten keine Aussage zu einer besseren oder schlechteren Prognose zulassen. Wichtiger als die entfernte Gesamtfläche scheint der am Patienten gemessene horizontale Tumordurchmesser [5,63,85].

## 6.10 Wundverschlüsse und Defektdeckungen

Die zum Einsatz gekommenen Wundverschlüsse/Rekonstruktionen wurden wie folgt unterschieden: Direktverschluss, Keilexzision, Rotations-/Verschiebeplastik und freies Hauttransplantat. Sie gehören zu den häufig verwendeten Techniken in der Lidchirurgie [44]. Die häufigste Operationstechnik in der Universitätsaugenklinik war die Keilexzision. Bei der Erfassung der Daten wurde zwischen dem Direktverschluss und der Keilexzision unterschieden. Bei beiden Techniken erfolgte der Wundverschluss durch die Adaptation der Wundränder. Fasst man diese beiden Techniken daher zusammen, konnten insgesamt 64,5% der BCC-Resektionen zum Ende der Behandlung mit einer einfachen Adaptation der Wundränder ohne zusätzliche Hautlappen oder Hauttransplantate verschlossen werden. Hamada et al. [35] werteten 162 Patienten mit einem periorbitalen BCC aus und konnten bei insgesamt 72% der Resektionen eine direkte Wundrandadaptation verzeichnen. Die meisten Studien, die sich mit den periorbitalen Wundverschlüssen/Defektdeckungen auseinandersetzen, begrenzen sich auf eine spezielle Technik und bewerten diese anhand der Patientenzufriedenheit oder anhand postoperativer Komplikationen, selten anhand von Rezidivraten. Darüber hinaus wird die Operationstechnik meist nicht BCC-spezifisch ausgewertet, sondern für verschiedenste Lidtumore zusammengefasst. Aus diesen Gründen lassen sich kaum Vergleichsstudien heranziehen. Bozan et al. [9] werten in ihrer Studie (BCC  $n=154$ ) mitunter Operationstechniken aus, die den hier genannten vergleichbar sind. Sie unterscheiden zwischen einfachen Wundverschlüssen ( $\hat{=}$  Direktverschluss und Keilexzision), Plastiken/Rekonstruktionen (z.B. paramediane Stirnlappenplastik, Insellappen,

freies Hauttransplant), sekundärer Wundheilung und weiteren Techniken. Zunächst konnten sie ausschließen, dass die angewandten Operationstechniken einen signifikanten Zusammenhang mit einer Non-in-sano-Resektion aufweisen ( $p \geq 0,05$ ). Ihre Studie erfasste insgesamt 6 Rezidive, von denen 3 zuvor durch einen direkten Verschluss und 2 zuvor durch einen Vorschublappen ( $\triangleq$  Verschiebe-/Rotationsplastik) geschlossen/gedeckt worden waren. Daraus schließen die Autoren, dass diese Techniken mit der Rezidiventstehung zusammenhängen könnten. Dieser Rückschluss und dessen Aussagekraft sind aufgrund der sehr geringen Fallzahlen möglicherweise jedoch fraglich. In der vorliegenden Arbeit wurden alle 270 BCC nach ihrer jeweiligen Verschluss technik gruppiert und hinsichtlich ihrer postoperativen Rezidivraten miteinander verglichen. Hier ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier zum Einsatz gekommenen Wundverschlüssen/Defektdeckungen feststellen ( $p=0,619$ ).

Wie bereits erwähnt, ist die Studienlage zur BCC-Rezidivrate bei verschiedenen Wundverschlüssen/Defektdeckungen dürftig. Aus bestehender Literatur geht vor allem hervor, dass die Wahl des Wundverschlusses dem Operateur obliegt und dass dabei die BCC-Lokalisation und -Größe sowie individuelle Patientenmerkmale berücksichtigt werden müssen [20,75,89]. Insbesondere die Rotations-/Verschiebeplastik und die Verwendung eines freien Hauttransplantats erfordern eine genaue Vorbereitung und Planung. Je nach Ausmaß der Läsion bzw. der Defektdeckung ist eine Vollnarkose anstelle einer Lokalanästhesie notwendig. Eine Rekonstruktion sollte daher erst nach Sicherstellung einer R0-Resektion durchgeführt werden und macht somit einen erneuten Eingriff nach Zustellung des Pathologiebefunds erforderlich [28].

Insbesondere komplexe Rekonstruktionen im Gesicht können funktionell und kosmetisch eine große Belastung für die Betroffenen darstellen [75]. Die Arbeit von van Egmond et al. [87] hat ergeben, dass Patienten mit Hauttumoren im Gesicht nicht nur chirurgische Kompetenz und Erfahrung von ihrem Operateur erwarten, sondern vor allem auch kommunikative und empathische Fähigkeiten.

Die vorliegende Studie deutet darauf hin, dass die durchgeführten Wundverschlüsse/Defektdeckungen, gemessen an der Rezidivrate, allesamt vergleichbare Ergebnisse aufweisen. Zusammenfassend folgt daraus, dass die jeweilige Verschluss technik weiterhin nach den bestehenden Kriterien, also individuell je nach BCC-Lokalisation, -Größe und Patientenmerkmalen, gewählt werden kann, da keine der Verschluss techniken den anderen unterlegen ist. Andere Studien stellen zusätzlich fest, dass eine erfolgreiche Behandlung im Wesentlichen durch die fachliche Kompetenz und Erfahrung des Operateurs, aber auch durch dessen Zugewandtheit zum Patienten und kommunikative Fähigkeiten geprägt ist [87].

## 6.11 Limitationen der vorliegenden Studie

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, sind die vorgestellten Ergebnisse und Annahmen mit Einschränkungen zu betrachten.

In dieser Studie wurde bei der Datenerhebung auf Dokumentationen zurückgegriffen, weshalb deren Vollständigkeit und Korrektheit von besonderer Wichtigkeit war. Die verwendeten Dokumente konnten alle als weitgehend vollständig und korrekt betrachtet werden. Dennoch ist es möglich, dass bestimmte Informationen, welche die Ergebnisse hätten beeinflussen können, nicht dokumentiert worden waren.

Darüber hinaus ist einzuräumen, dass, obwohl alle im Zeitraum 2009 bis 2020 an der Augenklinik in Homburg operierten BCC mit einem Nachsorgebefund in diese Studie aufgenommen wurden, die Fallzahl limitiert war. Deswegen waren im Datenpool nicht alle Subgruppen ausreichend genug vertreten, um aus diesen Ergebnissen eine abschließende Aussage zu ziehen.

Es ist außerdem möglich, dass ein Patient nicht mehr vorstellig geworden war, obwohl ein als unauffälliger vermerkter Nachsorgebefund später noch ein Rezidiv entwickelt hatte.

Da keine einheitliche und allgemeingültige Definition für ein Lokalrezidiv eines BCC existiert, ist die Vergleichbarkeit zwischen den Studien zur Rezidivrate eingeschränkt.

So können die Ergebnisse zur Rezidiventstehung nach BCC-Exzision nur eine Richtung vorgeben können, durch welche Aspekte das Rezidivrisiko steigen könnte. Ich hoffe, dass weitere Arbeiten an diese Ergebnisse anknüpfen und die Annahmen bestätigen oder widerlegen können.

## 7 Schlussfolgerungen

Diese Arbeit konnte hervorheben, dass BCC-Rezidive durchaus auch mehrere Jahre nach der Behandlung auftreten können. Wenn sich ein Rezidiv gebildet hat, ist das Risiko für Re-Rezidive besonders hoch. Es ist wichtig, dass Patienten über die Relevanz der Dauer und Beständigkeit der Nachsorge aufgeklärt werden.

Ein Unterschied zwischen den Rezidivraten von verschiedenen BCC-Lokalisationen innerhalb der Regio orbitalis war in dieser Arbeit nicht nachweisbar. In Zukunft könnte die Lokalisation jedoch dann wichtiger werden, wenn es um die Definition eines etwaigen Sicherheitsabstandes bei der Exzision periorbitaler BCC geht. Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Rezidivraten nach der Durchführung verschiedener



Wundverschlüsse/Defektdeckungen. Die Wahl der Wundverschlüsse und Defektdeckungen kann darum nach den üblichen patienten- und situationsbezogenen Kriterien sowie nach der Präferenz des Operateurs getroffen werden.

Der jeweilige Subtyp eines BCC spielt allerdings eine relevante Rolle für das Rezidivrisiko. Insbesondere für den sonst als risikoarm eingestuften superfiziell-multizentrischen Subtyp ist innerhalb der Regio orbitalis möglicherweise mehr Vorsicht geboten. Eine In-sano-Resektion könnte bei diesem Subtyp ggf. nicht ausreichend sein.

Diese Arbeit konnte bestätigen, dass eine In-sano-Resektion einer Non-in-sano-Resektion, gemessen an der Rezidivrate und dem rezidivfreien Verlauf insgesamt betrachtet überlegen ist. Möglicherweise scheint das jedoch nicht für alle histologischen Subtypen zutreffend bzw. ausreichend zu sein. Ob zum Erreichen einer In-sano-Resektion nur eine einzeitige oder mehrzeitige Resektionen nötig sind, scheint keinen Einfluss auf die Rezidivrate zu nehmen. Die Gruppe der BCC, bei denen HCT in der Hausmedikation dokumentiert war, schien mit einem höheren Rezidivrisiko einherzugehen. Dennoch sollte dieses Medikament nicht ohne Weiteres abgesetzt werden. Die Risiko-Nutzen-Abwägung ist hier besonders wichtig und Abstände und Dauer der Nachsorge sollten nach Möglichkeit angepasst werden.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sagitale Sicht auf die oberflächlichen Lid-Strukturen und die Vorderkammer am geschlossenen Auge. (Grehn, 2006) .....	S. 8
Abbildung 2: Der inaktivierte (a) und aktivierte (b) Sonic-Hedgehog-(SHH)-Signalweg. (Gutzmer, 2019). .....	S. 11
Abbildung 3a) Mikroskopisches Bild eines solide/nodulären BCC mit Infiltration bis in die tiefe Dermis. b) Nahaufnahme der peripherer Palisadenstellung. (Frerich und Prall, 2018).....	S. 14
Abbildung 4: Beispiel für die klinische Erscheinungsform des solide/nodulären Subtyps (a) und des infiltrativ/sklerodermiformen Subtyps (b).. .....	S. <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Abbildung 5: Regio orbitalis, unterteilt in Ober- und Unterlid sowie nasal, mittig und temporal .....	S. 23
Abbildung 6: BCC, das als eindeutig erhaben, scharf begrenzt, mit sichtbaren Teleangiektasien und einem lokalen Wimpernverlust in die Datenbank aufgenommen wurde. ....	S. 24
Abbildung 7: BCC, das ebenfalls als eindeutig erhaben, scharf begrenzt, mit Teleangiektasien und Infiltration der Lidkante mit lokalem Wimpernverlust in die Datenbank einging.....	S. 24
Abbildung 8: Beispiel eines BCC, das als flach, unscharf begrenzt, mit Teleangiiektasien und Infiltration der Lidkante mit lokalem Wimpernverlust in die Datenbank einging .....	S. 25
Abbildung 9: Beispiel eines BCC, das als tendenziell erhaben, unscharf begrenzt mit sichtbaren Teleangiiektasien und Infiltration der Lidkante mit lokalem Wimpernverlust in die Datenbank einging .....	S. 25
Abbildung 10: Geschlechterverteilung .....	S. 33
Abbildung 11: Alterskurve der Patienten bei Erstvorstellung.....	S. 33
Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der makroskopisch sichtbaren scharfen oder unscharfen BCC-Begrenzung, festgestellt anhand der Fotodokumentationen. ....	S. 36
Abbildung 13: Konstellationen der Medikamenteneinnahme .....	S. 38
Abbildung 14: Rezidivraten für die verschiedenen Medikamentekonstellationen .....	S. 38

Abbildung 15: Rezidivfreier Verlauf der primären und der rezidierten BCC. ....	S. 43
Abbildung 16: Rezidivfreier Verlauf nach histologisch gesicherter In-sano-Resektion und Non-in-sano-Resektion.....	S. 47
Abbildung 17: Rezidivfreier Verlauf nach In-sano-Resektion, je nachdem, ob dafür eine einmalige Resektion ausgereicht hat oder ob Nachresektionen nötig wurden .....	S. 50
Abbildung 18: Rezidivfreier Verlauf für Behandlungen mit einer exzidierten Gesamtfläche $\leq 56,5 \text{ mm}^2$ und $>56,5 \text{ mm}^2$ .....	S. 52
Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der endgültig durchgeführten Wundverschlüsse/Defektdeckungen nach BCC-Resektion.....	S. 53
Abbildung 20: Anzahl der angewandten Wundverschlüsse/Defektdeckungen und ihrer Rezidive .....	S. 54

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung bestimmter UV-assoziiierter Merkmale der Patienten.....	S. 34
Tabelle 2: Absolute und relative Häufigkeiten von Teleangiektasien oder lokalen Zilienverlusten, festgestellt anhand der Fotodokumentationen. ....	S. 36
Tabelle 3: Mittelwert, Median, Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum der Nachbeobachtungszeit in Monaten.....	S. 37
Tabelle 4: Kumulative 1- und 2-Jahres-Rezidivraten für die Gesamtheit der BCC .....	S. 37
Tabelle 5: Anzahl der Rezidive bei Einnahme bzw. Nicht-Einnahme der jeweiligen Medikamente.....	S. 39
Tabelle 6: Verteilung der BCC auf das linke und rechte Auge .....	S. 39
Tabelle 7: Lidkantenbeteiligung und Infiltration der ableitenden Tränenwege .....	S. 40
Tabelle 8: Verteilung der Lokalisationen „nasal“, „mittig“ und „temporal“ im Bereich des Ober- sowie Unterlids aller BCC.....	S. 40
Tabelle 9: Darstellung der lokalisationsbezogenen Rezidive in Anzahl und Prozent.....	S. 41
Tabelle 10: Anzahl und Prozent der festgestellten Rezidive von primären und rezidierten BCC .....	S. 42
Tabelle 11: Die kumulativen 1- und 2-Jahres-Rezidivrate für die primären und rezidierten BCC in Prozent.....	S. 42
Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten der Subtypen insgesamt bzw. separat für die primären und für die rezidierten BCC.....	S. 44
Tabelle 13: Anzahl der unauffälligen Befunde sowie Anzahl und Prozent der Rezidive in Abhängigkeit vom jeweiligen Subtyp. Dargestellt für das Gesamtkollektiv und nach Aufteilung in primäre und rezidierte BCC .....	S. 45
Tabelle 14: Anzahl der unauffällig gebliebenen Befunde sowie Anzahl und Prozent der Rezidive nach In-sano-Resektion oder Non-in-sano-Resektion.....	S. 46
Tabelle 15: Die kumulativen 1- und 2-Jahres-Rezidivraten nach In-sano-Resektion und nach Non-in-sano-Resektion.....	S. 46

Tabelle 16: Rezidivraten nach histologisch gesicherter In-sano-Resektion und Non-in-sano-Resektion für die entsprechenden Subtyp-Kategorien..... S. 48

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten der Behandlungen mit einer einzeitig ausreichenden Resektion oder mit mehrzeitigen Resektionen, um einen In-sano-Zustand zu erreichen. Dargestellt für die Gesamtheit der BCC bzw. separiert für die primären BCC und für die rezidierten BCC..... S. 48

Tabelle 18: Anzahl der unauffällig gebliebenen Befunde sowie Anzahl und Prozent der Rezidive nach In-sano-Resektion, je nachdem, ob dafür eine einmalige Resektion (einzeitig) ausgereicht hat oder ob Nachresektionen (mehrzeitig) nötig wurden..... S. 49

Tabelle 19: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für die Gesamtfläche, die bis zum Abschluss einer Behandlung operativ entfernt worden war... S. 51

Tabelle 20: Mittelwert, Median und Standardfehler für den rezidivfreien Verlauf in Monaten für die Gruppe mit einer exzidierten Gesamtfläche  $\leq 56,5 \text{ mm}^2$  (n=137) und für die Gruppe mit einer exzidierten Gesamtfläche  $>56,5 \text{ mm}^2$ .. ..... S. 52

## 10 Literaturverzeichnis

1. Al Wohaib M, Al Ahmadi R, Al Essa D, Maktabbi A, Khandekar R, Al Sharif E, Al Katan H, Schellini SA, Al Shaikh O (2018) Characteristics and factors related to eyelid basal cell carcinoma in Saudi Arabia. *Middle East Afr J Ophthalmol* 25:96–102
2. Allali J, D'Hermies F, Renard G (2005) Basal cell carcinomas of the eyelids. *Ophthalmologica* 219:57–71
3. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R (2015) Aktuelle Diagnostik und Behandlung des Basalzellkarzinoms. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 13:863–877
4. Armstrong LTD, Magnusson MR, Guppy MPB (2017) Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision: A follow-up analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 70:1738–1745
5. Bagheri A, Tavakoli M, Kanaani A, Zavareh RB, Esfandiari H, Aletaha M, Salour H (2013) Eyelid masses: A 10-year survey from a tertiary eye hospital in Teheran. *Middle East Afr J Ophthalmol* 20:187
6. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R (2014) Basal cell carcinoma – Treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Ärztebl Int* 111:389–395
7. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, Bowen GM, Cheney RT, Daniels GA, Glass LF, Grekin RC, Grossman K, Higgins SA, Ho AL, Lewis KD, Lydiatt DD, Nehal KS, Nghiem P, Olsen EA, Schmults CD, Sekulic A, Shaha AR, Thorstad WL, Tuli M, Urist MM, Wang TS, Wong SL, Zic JA, Hoffmann KG, Engh A (2016) Basal cell skin cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 14:574–597
8. Bogdanov-Berezovsky A, Cohen A, Glesinger R, Cagnano E, Krieger Y, Rosenberg L (2003) Risk factors for incomplete excision of basal cell carcinomas. *Acta Derm Venereol* 84:44–47
9. Bozan A, Gode S, Kaya I, Yaman B, Uslu M, Akyildiz S, Apaydin F, Ceylan C, Ozturk G (2015) Long-term Follow-up of Positive Surgical Margins in Basal Cell Carcinoma of the Face. *Dermatol Surg* 41:761–767

10. Boztepe G, Hohenleutner S, Landthaler M, Hohenleutner U (2004) Munich method of micrographic surgery for basal cell carcinomas: 5-year recurrence rates with life-table analysis. *Acta Derm Venereol* 84:218–222
11. Cardesa A, Mentzel T, Rudolph P, Sloatweg P (2009) *Pathologie, Kopf-Hals-Region Weichgewebstumoren Haut*. 3. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, S.815–820
12. Chaloupka K (2013) Operatives Vorgehen bei malignen Lidtumoren. *Ophthalmochirurgie* 25:25–34
13. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N (2010) Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer* 2011:e476362
14. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B (2006) Management of basal cell carcinoma in adults - Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol* 16:394–401
15. Dethmers A, Löw U, Langenbacher A, Flockerzi F, Bohle RM, Seitz B (2022) Rezidivrisiko von periokulären Basalzellkarzinomen nach histologisch kontrollierter Exzision. *Ophthalmologie*. <https://doi.org/10.1007/s00347-022-01719-y>
16. Droutsas K, Sekundo W (2010) Epidemiologie des Pterygiums. *Ophthalmologie* 107:511–516
17. Dubin N (1983) Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 119:373
18. Engelmann V, Pfrommer S, Dridi MJ, Piening J, Lohmann CP, Merté R-L (2011) Vergleich rekonstruktiver Operationsverfahren des Lides. *Ophthalmologie* 108:33–37
19. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, Ricci F, Pallotta S, Candi E, Abeni D, Dellambra E (2020) Basal cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines* 8:449
20. Fin A, Biasio FD, Lanzetta P, Mura S, Tarantini A, Parodi PC (2019) Posterior lamellar reconstruction: a comprehensive review of the literature. *Orbit* 38:51–66
21. Frerich B, Prall F (2018) Basalzellkarzinom der Gesichts- und Kopfhaut: Update der Therapieverfahren. *Pathologie* 39:457–472
22. Galindo-Ferreiro A, Sanchez-Tocino H, Diez-Montero C, Belani-Raju M, García-Sanz R, Diego-Alonso M, Llorente-Gonzalez I, Perez PC, Khandekar R, Schellini S (2020)

- Characteristics and recurrence of primary eyelid basal cell carcinoma in Central Spain. *J Curr Ophthalmol* 32:183–188
23. Garrido PM, Borges-Costa J (2020) Hydrochlorothiazide treatment and risk of non-melanoma skin cancer: Review of the literature. *Rev Port Cardiol Engl Ed* 39:163–170
24. Gaşiorowski K, Iwulska K, Zapala J, Wszyńska-Pawełec G (2020) Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate? *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* 37:927–931
25. Gasser L, Mittelviehhaus H, Auw-Hädrich C (2020) Lidchirurgie. *Ophthalmologe* 117:1180–1187
26. Geszti F, Hargitai D, Lukáts O, Gyórfy H, Tóth J (2013) Basalzellkarzinome des periokulären Bereichs. *Pathologe* 34:552–557
27. Geyer S, Yazdi AS (2019) Hydrochlorothiazid und nichtmelanozytärer Hautkrebs. *Hautarzt* 70:148–149
28. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, Reggiani C, Piana S, Apalla Z, Ferrara G, Moscarella E, Longo C, Zalaudek I (2013) Dermoscopy of basosquamous carcinoma. *Br J Dermatol* 169:358–364
29. Gómez-Bernal S, Álvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, Gutiérrez-González E, Rodríguez-Granados MT, Toribio J (2014) Photosensitivity Due to Thiazides. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed* 105:359–366
30. Grehn F (2006) *Augenheilkunde*. 29. überarbeitete Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, S.59–87
31. Griffiths RW (1999) Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *Br J Plast Surg* 52:24–28
32. Gutzmer R, Solomon JA (2019) Hedgehog pathway inhibition for the treatment of basal cell carcinoma. *Target Oncol* 14:253–267
33. Häfner H-M, Schnabl S, Breuninger H, Schulz C (2013) Chirurgische Therapie der epithelialen Hauttumore und ihrer Vorstufen. *Hautarzt* 64:558–566
34. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, Vorechovsky I, Holmberg E, Uden AB, Gillies S, Negus K, Smyth I, Pressman C, Leffell DJ, Gerrard B, Goldstein AM, Dean M, Toftgard R, Chenevix-Trench G, Wainwright B,



- Bale AE (1996) Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85:841–851
35. Hamada S, Kersey T, Thaller VT (2005) Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome. *Br J Ophthalmol* 89:992–994
36. Harrison W, Cochrane B, Neill G, Philpott M (2014) The oncogenic GLI transcription factors facilitate keratinocyte survival and transformation upon exposure to genotoxic agents. *Oncogene* 33:2432–2440
37. Hauswirth U (2016) Basalzellkarzinom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 315–318
38. Heppt M, von Braunmühl T, Berking C (2016) Was gibt es Neues zum Basalzellkarzinom? *Hautarzt* 67:876–883
39. Hoffmann TK, Arnolds J, Schuler PJ, Kultas E, Greve J, Mansour N, Bas M, Lang S, Hilpert A (2012) Sekundäre Wundheilung: Effektives Behandlungskonzept nach Basalzellkarzinomresektion im zentralen Mittelgesicht. *HNO* 60:605–610
40. Hofmann GA, Weber B (2021) Medikamenten-induzierte Photosensibilität: auslösende Medikamente, mögliche Mechanismen und klinische Folgen. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 19:19–30
41. Hönigsmann H, Diepgen TL (2005) UV-Hauttumoren. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 3:26–31
42. Kadyan A, Edmunds MR, Amisshah-Arthur KN, Durrani OM (2011) High rate of incomplete resection after primary excision of eyelid BCC: Multi-staged resection rarely needs more than two procedures. *Orbit* 30:275–279
43. Kakkassery V, Loeffler KU, Sand M, Koch KR, Lentzsch AM, Nick AC, Adamietz IA, Heindl LM (2017) Aktuelle Diagnostik und Therapieempfehlungen beim Basalzellkarzinom am Auge. *Ophthalmologe* 114:224–236
44. Kakkassery V, Heindl LM (2018) SOP Standardisiertes Vorgehen in der Diagnostik und Therapie des periokulären Basalzellkarzinoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 235:15–22
45. Koch KR, Kopecky A, Heindl LM (2016) Versorgung periokulärer Weichteilverletzungen: Lider und Tränenwege. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 233:1071–1087
46. Kopecky A, Rokohl AC, Heindl LM (2018) Rekonstruktionstechniken der posterioren Augenlidlamelle. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 235:1415–1428

47. Kortuem C, Abaza A, Schramm C, Kortuem F (2022) Gorlin-Goltz-Syndrom – nicht nur ein Syndrom maligner Lidtumoren. *Ophthalmologie* 119:403–406
48. Kreibitz W (1959) Das Auge und sein Hilfsapparat. De Gruyter, Berlin, Boston. S. 1001–1118
49. Kumar P, Orton CI, McWilliam LJ, Watson S (2000) Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *Br J Plast Surg* 53:563–566
50. Kumar R (2010) Clinicopathologic study of malignant eyelid tumours. *Clin Exp Optom* 93:224–227
51. Kunisada M, Masaki T, Ono R, Morinaga H, Nakano E, Yogi F, Okunishi K, Sugiyama H, Nishigori C (2013) Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol* 89:649–654
52. Lackner B, Kazerounian S, Dunavölgyi R, Kuchar A (2015) BCC Update – Diagnostik und Therapie. *Spektrum Augenheilkd* 29:179–184
53. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, Follmann M, Frank J, Frerich B, Fritz K, Hauschild A, Heindl LM, Howaldt H-P, Ihrler S, Kakkassery V, Klumpp B, Krause-Bergmann A, Löser C, Meissner M, Sachse MM, Schlaak M, Schön MP, Tischendorf L, Tronnier M, Vordermark D, Welzel J, Weichenthal M, Wiegand S, Kaufmann R, Grabbe S (2019) S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut – Teil 1: Epidemiologie, Genetik und Diagnostik. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 17:94–104
54. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, Follmann M, Frank J, Frerich B, Fritz K, Hauschild A, Heindl LM, Howaldt H-P, Ihrler S, Kakkassery V, Klumpp B, Krause-Bergmann A, Löser C, Meissner M, Sachse MM, Schlaak M, Schön MP, Tischendorf L, Tronnier M, Vordermark D, Welzel J, Weichenthal M, Wiegand S, Kaufmann R, Grabbe S (2019) S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut – Teil 2: Therapie, Prävention und Nachsorge. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 17:214–231
55. Lang BM, Grabbe S (2020) Diagnostik und Therapie des Basalzellkarzinoms. *Hautarzt* 71:580–587
56. Lear JT, Smith AG (1997) Basal cell carcinoma. *Postgrad Med J* 73:538–542
57. Lehmann G, Sandner A, Bethmann D, Siebolts U, Stuhlträger U, Heichel J (2016) Basosquamöses Basalzellkarzinom als Differentialdiagnose der Lidphlegmone. *German*

Medical Science GMS Publishing House.  
URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/sath2016/16sath21.shtml>

58. Lehnerdt G, Manz D, Jahnke K, Schmitz KJ (2008) Basosquamöses Karzinom der Haut. HNO 56:306–311
59. Leydhecker W (1979) Die Erkrankungen der Lider. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-00620-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-662-00620-7_4)
60. Lindgren G, Diffey BL, Larkö O (1998) Basal cell carcinoma of the eyelids and solar ultraviolet radiation exposure. Br J Ophthalmol 82:1412–1415
61. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, Dika E, Dellambra E, Coniglione F, Bianchi L, Campione E (2020) Latest evidence regarding the effects of photosensitive drugs on the skin: Pathogenetic mechanisms and clinical manifestations. Pharmaceutics 12:1104–1121
62. Matas-Nadal C, Sagristà M, Gómez-Arbonés X, Bermejo CS, Fernández-Armenteros JM, Baldó JÀ, Seuma JMC, Ortiz RA (2021) Risikofaktoren für Basalzellkarzinome in jungem Alter und Trend zur Prädominanz bei Frauen. JDDG J Dtsch Dermatol Ges 19:364–372
63. McDaniel B, Badri T, Steele RB (2021) Basal cell carcinoma. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
64. Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schuhmacher Prometheus Lernatlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. S. 80–81
65. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, Cheney RT, Glass LF, Grekin RC, Kessinger A, Lee NY, Liegeois N, Lydiatt DD, Michalski J, Morrison WH, Nehal KS, Nelson KC, Nghiem P, Olencki T, Perlis CS, Rosenberg EW, Shaha AR, Urist MM, Wang LC, Zic JA (2010) Basal cell and squamous cell skin cancers. J Natl Compr Canc Netw 8:836–864
66. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM (2014) Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 1465–1858
67. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM (2003) Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 17:167–170

68. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, Kourt G, Chilov M, Sharma V, Bengler R (2006) Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: A series of 485 cases. *Am J Ophthalmol* 142:293–297
69. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A (2018) Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 78:673-681.e9
70. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, Belkadi A, Veniaminova NA, Verhaegen ME, Bichakjian CK, Ward NL, Dlugosz AA, Wong SY (2015) Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 16:400–412
71. Pfeiffer MJ, Pfeiffer N, Valor C (2015) Descriptive study on basal cell eyelid carcinoma. *Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed* 90:426–431
72. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S (2017) Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 282:322–331
73. Reifenberger J (2018) Basalzellkarzinom. Springer Berlin Heidelberg, S. 1787–1799
74. Rippey (1998) Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 32:393–398
75. Rokohl AC, Kopecky A, Guo Y, Kakkassery V, Mor JM, Loreck N, Koch KR, Heindl LM (2020) Chirurgische Resektion mit ophthalmoplastischer Rekonstruktion. *Ophthalmologe* 117:95–105
76. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. (1989) Long-Term Recurrence Rates in Previously Untreated (Primary) Basal Cell Carcinoma: Implications for Patient Follow-Up. *J Dermatol Surg Oncol* 15:315–328
77. Rubin AI, Chen EH, Ratner D (2005) Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2262–2269
78. Sachsenweger M, Klauss V (2003) *Augenheilkunde*. 2. Auflage. Thieme S.32–33
79. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, Giatsidis G, Paccagnella O, Alaibac M, Bassetto F (2011) Facial basal cell carcinoma: Analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep* 26:1423–1429
80. Saw S-M, Tan D (1999) Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 6:219–228

81. Schoeps M, Effenberger M, Zeißig SR (2021) Krebsregistrierung nichtmelanotischer Hauttumoren in Deutschland: Modelle und Perspektiven. *Onkologie* 27:525–531
82. Scholz SL, Eckstein A, Dekowski D, Esser J, Westekemper H, Steuhl KP (2018) Aktuelle Therapiekonzepte bei oberflächlichen malignen Tumoren. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 235:1138–1147
83. Shi Y, Jia R, Fan X (2017) Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *OncoTargets Ther* 10:2483–2489
84. Shin D, Lee ES, Kim J, Guerra L, Naik D, Prida X (2019) Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res* 11:247–255
85. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS (1992) Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 18:471–476
86. Somnath A, Tripathy K (2022) Pterygium. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558965/>
87. van Egmond S, Wakkee M, Hoogenraad M, Korfage IJ, Mureau MAM, Lugtenberg M (2022) Complex skin cancer treatment requiring reconstructive plastic surgery: an interview study on the experiences and needs of patients. *Arch Dermatol Res* 314:25–36
88. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ (2004) Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 23:389–402
89. Wermker K, Ahls M, Köder D (2019) Funktionelle und ästhetische Aspekte der rekonstruktiven Lidchirurgie. *MKG-Chirurg* 12:232–242
90. Wright JM, Musini VM, Gill R (2018) First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001841
91. Wysong A, Higgins S, Blalock TW, Ricci D, Nichols R, Smith FL, Kossintseva I (2019) Defining skin cancer local recurrence. *J Am Acad Dermatol* 81:581–599
92. Yin VT, Merritt HA, Sniegowski M, Esmali B (2015) Eyelid and ocular surface carcinoma: Diagnosis and management. *Clin Dermatol* 33:159–169

93. Zimmermann AC, Klauß V (2001) Prädiktoren für Basaliomrezidive der Augenlider und der periorbitalen Region. *Ophthalmologie* 98:555–559
94. Zlatarova Z, Nenkova B, Grupcheva C (2014) Surgical treatment of periocular basal cell carcinomas – 15 years of experience. *Scr Sci Medica* 46:31–35
95. BfArM - Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe - Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid (HCT): Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs [Basalzellkarzinom (Basaliom); Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)].  
URL:<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hydrochlorothiazid.html>

## 11 Anhang - Einverständniserklärung der Autoren

Wesentliche Teile dieser Dissertation wurden am 16.09.2022 in dem deutschen Journal „Die Ophthalmologie“ unter dem Titel „Rezidivrisiko von periokulären Basalzellkarzinomen nach histologisch kontrollierter Exzision“ veröffentlicht. Der mit Abstand größte Anteil dieser Publikation wurde durch die Doktorandin Arianna Dethmers erstellt.

Mit ihrer Unterschrift erklären sich die Autoren der erwähnten Publikation damit einverstanden, dass die Daten, Abbildungen und Teile des Textes dieser Publikation in der vorliegenden Dissertation verwendet werden dürfen.

Name	Unterschrift
Arianna Dethmers	
Dr. med. Ursula Löw	
Univ.-Prof. Dr. Achim Langenbacher	
Dr. med. Fidelis Flockerzi	
Prof. Dr. med. Rainer-M. Bohle	
Prof. Dr. med. Berthold Seitz	

## 12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den nachstehenden Personen, ohne deren Mithilfe diese Dissertation niemals zustande gekommen wäre.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Berthold Seitz, Klinikdirektor für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Saarland, Homburg (Saar), für die Bereitstellung dieses sehr interessanten Promotionsthemas, für die hervorragende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, für seine konstruktive Kritik und das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Die Anfertigung dieser Dissertation erlaubte mir erste Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten und weckte mein Interesse, wofür ich mich ebenfalls herzlich bedanken möchte.

Ebenso möchte ich mich für die äußerst kompetente Unterstützung bei Frau Dr. Ursula Löw bedanken, die mir immerzu mit wertvollen Anregungen, Ratschlägen und Zuspruch beistand. Ihre zuverlässige und außerordentlich vertrauensvolle Betreuung habe ich stets zu schätzen gewusst.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Achim Langenbacher für seinen unermüdlichen Einsatz bei der statistischen Auswertung. Sowohl bei technischen als auch bei organisatorischen Fragen konnte er mir jederzeit weiterhelfen. Mit seiner konstruktiven Kritik und seinen Ratschlägen hat er wesentlich zur Ausführung dieser Dissertation beigetragen.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Rainer M. Bohle, Direktor des Instituts für Allgemeine und Spezielle Pathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Bereitstellung der Informationen aus den Befundberichten der Pathologie, ohne die die Datenerhebung und Erkenntnisgewinnung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Ihm und Herrn Dr. Fidelis Flockerzi danke ich außerdem für ihre akribische Arbeit und konstruktive Kritik im Rahmen der Publikation dieser Arbeit.

Von Herzen danke ich meinem Freund Sebastian, der mich so geduldig begleitet und in schwierigeren Phasen immer wieder ermutigt hat.

Zum Schluss möchte ich noch meinen geliebten Geschwistern und Eltern, insbesondere meiner lieben Mutter, für ihre uneingeschränkte Geduld, wertvollen Ratschläge und ständige Unterstützung danken.



## **13 Publikation**

Dethmers A, Löw U, Langenbacher A, Flockerzi F, Bohle RM, Seitz B (2022) Rezidivrisiko von periokulären Basalzellkarzinomen nach histologisch kontrollierter Exzision.

Ophthalmologie

Teile der Ergebnisse wurden außerdem als freier Beitrag auf dem 119. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2021 präsentiert.

## **14 Lebenslauf**

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