

Aus der Chirurgischen Klinik
des Akademischen Lehrkrankenhauses Marienhospital Euskirchen
- Chefarzt: Prof. Dr. med. Hans Schwering -

**Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit der
,3D-Histologie nach Bollmann‘ bei der Resektionsrandbeurteilung
von Basalzellkarzinomen der Haut im Vergleich zu
konventionellen Untersuchungstechniken unter Berücksichtigung
des notwendigen Aufwandes**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Persdorf, Erika Elisabeth Judith
aus Torgau

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. H. Schwering

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. P. Preusser

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2010

Aus der Chirurgischen Klinik des Akademischen Lehrkrankenhauses
Marienhospital Euskirchen (Chefarzt Prof. Dr. med. H. Schwering)

Referent: Prof. Dr. med. H. Schwering
Koreferent: Prof. Dr. med. P. Preusser

Zusammenfassung

UNTERSUCHUNGEN ZUR DIAGNOSTISCHEN WERTIGKEIT DER , 3D-HISTOLOGIE NACH BOLLMANN‘ BEI DER RESEKTIONSRANDBEURTEILUNG VON BASALZELLKARZINOMEN DER HAUT IM VERGLEICH ZU KONVENTIONELLEN UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN UNTER DER BERÜCKSICHTIGUNG DES NOTWENDIGEN AUFWANDES

Persdorf, Erika Elisabeth Judith

Das Basalzellkarzinom zählt zu den häufigsten malignen Erkrankungen des Menschen weltweit und ist der häufigste Tumor der Haut, mit steigender Inzidenz. Es entsteht nach heutigem Kenntnisstand hauptsächlich nicht auf der Basis von Präkanzerosen, sondern als Folge diverser Risikofaktoren, wobei der UV-Strahlung die höchste Bedeutung zukommt.

Die vollständige chirurgische Exzision und nachfolgende histologische Aufbereitung ist Therapie der Wahl. Innerhalb der Verfahren spielt die Mikrographische Chirurgie die wichtigste Rolle. Von entscheidender Bedeutung ist die lückenlose histologische Aufbereitung des Basalzellkarzinomexzidates, da sich die Tumoren häufig in chirurgisch schwierigem Gebiet befinden und eine genaue Projektion von Resttumorausläufern des Exzidates auf den chirurgischen Situs enorm wichtig ist. Dafür ist eine 3D-Rekonstruktion des Tumors und seiner Schnittränder von großem Vorteil.

Bei den heute üblichen histologischen Verfahren ist das OP-Exzidat zwar drei dimensional, dessen histologische Aufbereitung aber nur zwei dimensional möglich. Hier bietet die 3D-Histologie nach Bollmann einen neuen Ansatz.

Die vorliegende Arbeit hat als Ziel, die 3D-Histologie nach Bollmann zu untersuchen und mit den etablierten Methoden zu vergleichen. Als Grundlage dient eine Studie mit 308 Patienten. Die Exzidate von Basalzellkarzinomen der 308 Patienten wurden nach Histologie, Auftreten von Residualtumoren, erfolgter Nachresektion und Rezidivverhalten analysiert. Dabei wurden soziodemografische Patientendaten wie Alter, Geschlecht und auch Tumorlokalisierung und histologischer Subtyp des jeweiligen Basalzellkarzinoms betrachtet.

Abschließend ist zu sagen, dass die heute üblichen Methoden der histo-pathologischen Aufbereitung bereits gute Grundlagen zur Prognosestellung und zur Lokalisation eventuell vorhandener Residualtumoren bieten, allerdings bei 2D-Darstellung des Exzidates. Anders die 3D-Histologie nach Bollmann, sie stellt den histologischen Befund dreidimensional dar. Bei Basalzellkarzinomen von 16mm Breite und 25 mm Länge kann diese Methode eingesetzt werden. Aufgrund des Auftretens von Rezidiven nach erkannter tumorfreier Resektion konnte mit dieser Studie Überlegenheit nicht bewiesen werden. Die histologisch als falsch-negativ diagnostizierten Patienten lagen prozentual bei 3,2 %, damit über der Fehlerquote bei Studien zu den derzeit üblichen 3D-Methoden. Allerdings sind die zum Vergleich herangezogenen Studien mit einer Probandenzahl von etwa 1.500 Patienten wesentlich breiter angelegt als die 308 hier zugrunde liegenden. So muss eine Untersuchung über die Vorteile beim Erkennen einer existierenden Tumorfreiheit der Basalzellkarzinomränder einer größeren Vergleichsstudie überlassen werden. Unbestritten ist, dass eine 3D-Rekonstruktion des Tumors nur bei der 3D-Histologie nach Bollmann möglich ist. Der notwendige Aufwand für Chirurgen und Pathologen ist bei der 3D-Histologie nach Bollmann am geringsten. Bei den etablierten 3D-Histologien hat entweder der Chirurg (z.B. La Galette) oder der Pathologe (z.B. Tübinger Torte) einen Mehraufwand im Vergleich zur 3D-Histologie nach Bollmann. Bei Exzisionen in schwierigen chirurgischen Bereichen, wie z.B. im Gesicht, könnte man deshalb geneigt sein, der 3D-Histologie nach Bollmann den Vorzug zu geben.

Bezüglich der Kostenunterschiede und Komplikationen im Vergleich der verschiedenen Verfahren konnten nicht genügend Beweise für eine generelle Überlegenheit einer der betrachteten Methoden gefunden werden. Die Ergebnisse rechtfertigen jedoch eine fortführende Studie zur 3D-Histologie nach Bollmann. Das Verfahren ist aufgrund der Möglichkeit, echte 3D-Rekonstruktionen des Tumors zu erstellen, hinsichtlich seiner Einsetzbarkeit auch für andere Hauttumore zu prüfen.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2010

**Meinen Eltern
und meinem Ehemann
in Liebe und Dankbarkeit**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

I. Einleitung	1
1. Epidemiologie.....	1
2. Entwicklung des Basalzellkarzinoms	4
3. Einteilung und Histologie des Basalzellkarzinoms.....	5
4. Stadieneinteilung und Diagnostik	9
5. Therapieoptionen	10
5.1. Chirurgische Therapie	10
5.1.1. Mikrographische Chirurgie.....	11
5.1.1.1. Mohs Mikrochirurgie.....	12
5.1.1.2. Horizontale Methode.....	13
5.1.1.3. Chirurgie zur 3D-Histologie (derzeit übliche Methoden).....	14
5.1.2. Konventionelle Chirurgie.....	15
5.2. Kryotherapie.....	16
5.3. Strahlentherapie	17
5.4. Chemotherapie/ Immuntherapie.....	17
5.5. Photodynamische Therapie.....	18
5.6. Weitere Therapieformen	18
6. Histo-Pathologische Methoden zur Resektionsrandbeurteilung des Basalzellkarzinoms...	19
6.1. Konventionelle Histologie	20
6.2. Mohs Mikrochirurgie.....	21
6.3. Horizontale Methode	24
6.4. 3D-Histologie (derzeit übliche Methoden).....	25
6.4. 1. Tübinger Torte.....	26
6.4. 2. La Galette	28
7. Histo-Pathologische ,R1'-Situationen und Rezidive des Basalzellkarzinoms.....	29
7.1. Nachresektion bei histo-pathologischer ,R1'-Situation	30
7.2. Optionale Therapiemaßnahmen bei histo-pathologischer ,R1'-Situation	30

II. Zielsetzung	32
III. Material und Methoden	34
1. Patientenkollektiv.....	34
2. Chirurgische Exzisionstechniken der Basalzellkarzinome innerhalb der Studie	34
3. Histologie	35
3.1. 3D-Histologie nach Prof. Bollmann	35
3.1.1. Voraussetzungen für die 3D-Histologie nach Bollmann.....	37
3.1.2. Beschreibung der Methode der 3D-Histologie nach Bollmann	37
3.2. Histologische Subtypisierung	40
4. Lokalisationen des Basalzellkarzinoms.....	41
5. Rezidive.....	42
6. Geräte	42
7. Statistische Methoden	42
7.1. Deskriptive Statistik.....	43
7.1.1. Univariate Verfahren.....	43
7.1.2. Bivariate Verfahren	45
7.1.3. Multivariate Analysemethoden.....	48
7.2. Induktive Statistik.....	48
7.2.1. Chi-Quadrat-Test	50
7.2.2. Phi-Koeffizient	52
7.2.3. Cramer's V-Koeffizient	52
IV. Ergebnisse	53
1. Soziodemographische Daten	53
2. Lokalisation des Basalzellkarzinoms.....	57
3. Tumorlokalisierung in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.....	59
4. Histologischer Subtyp der Basalzellkarzinome.....	62
5. Histologischer Subtyp der Basalzellkarzinome und Alter der Probanden	63
6. Tumorlokalisierung und histologischer Subtyp.....	66
7. Auftreten histologischer Residualtumoren zur Resektionsrandbeurteilung.....	69
8. Mikroskopischer Residualtumor und histologische Subtypisierung	71
9. Mikroskopische Residualtumoren und daraus folgende Therapiekonsequenzen	73

10. Unterschiede in der Therapie bei Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors hinsichtlich des Alters der Patienten	75
11. Unterschiede in der Therapie bei Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors hinsichtlich der Art des Basalzellkarzinoms.....	76
12. Unterschiede bei der Nachresektion nach Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors unter Beachtung der Tumorlokalisation.....	78
13. Basalkarzinomrezidive	79
14. Rezidive in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.....	80
15. Rezidive in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	83
16. Rezidive in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp.....	86
17. Rezidive in Abhängigkeit vom Residualtumor.....	88
18. Rezidive und Nachresektion	90
19. Rezidive abhängig von Alter und Nachresektion.....	93
V. Diskussion	98
VI. Zusammenfassung	107
VII. Literaturverzeichnis.....	109
VIII. Danksagung.....	123
IX. Lebenslauf.....	124
X. Anhang.....	125

Abkürzungsverzeichnis

ADO Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

BCC Basal cell carcinoma = Basalzellkarzinom

Bzw. beziehungsweise

DDG Deutsche Dermatologische Gesellschaft

k.A. keine Angabe

MTA Medizinisch Technische Assistentin

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

UICC International union against cancer

I. Einleitung

1. Epidemiologie

Die bösartigen Neubildungen der Haut entstehen aus unterschiedlichen Zelltypen. Auf Basis dieser Zelltypen werden sie in zwei große Gruppen unterteilt. Zum Einen entsteht aus entarteten Melanozyten das äußerst aggressive maligne Melanom, auch „schwarzer Hautkrebs“ genannt. Zur zweiten Gruppe gehören die bösartigen Neubildungen der Haut, die sich aus nichtmelanozytären Zellen bilden und auch als „weißer oder heller Hautkrebs“ bezeichnet werden.

Unter den nichtmelanozytären bösartigen Neubildungen werden das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom zusammengefasst. Das Basalzellkarzinom entwickelt sich aus veränderten Basalzellen, während das Plattenepithelkarzinom aus Plattenepithelzellen entsteht.

Das hier betrachtete Basalzellkarzinom findet man im deutschsprachigen Raum auch unter den folgenden Synonymen: Basaliom, Basalzellepitheliom sowie Epithelioma basocellulare. Dementsprechend sind im englischen Sprachraum „basal cell carcinoma“, „basalioma“ oder „basal cell epithelioma“ üblich.

Das Basalzellkarzinom zählt zu den häufigsten malignen Erkrankungen des Menschen weltweit und ist der häufigste Tumor der Haut mit einem Anteil von 80% bei den nichtmelanozytären Hautkrebsarten (Rubin 2005). In den vergangenen Jahren stieg die Inzidenz des Basalzellkarzinoms zum Beispiel in Deutschland stetig an (Statistisches Bundesamt 2004). Pro 100.000 Einwohner liegt die Inzidenzrate – in Abhängigkeit vom Bundesland – zwischen 75 – 100 bei den Männern und 45 – 85 bei den Frauen.

Aufgrund der geringen Mortalitätsrate ist die Erfassung des Basalzellkarzinoms als eigenständiger Code in den bevölkerungsbasierenden Krebsregistern in Deutschland noch nicht üblich. Es wird innerhalb der Krebsregister unter ‚Sonstige bösartige Neubildungen der Haut‘ geführt. Darunter fallen zu 80% die Basalzellkarzinome, zu 19% Plattenepithelkarzinome und das verbleibende 1% betrifft alle anderen Neubildungen, z.B. das Makulazellkarzinom, Kaposi-Sarkom oder kutane Lymphome. Demzufolge ist die spezielle Datenlage etwas eingeschränkt.

Laut Krebsregister NRW/ Regierungsbezirk Münster sind im Jahr 2007 insgesamt 3.850 Menschen neu an einem Basalzellkarzinom oder einer anderen ‚sonstigen bösartigen Neubildung der Haut‘ erkrankt, davon waren 2.078 Männer und 1.772 Frauen. In dem betrachteten Jahr starben daran ursächlich insgesamt 11 Menschen, davon entfiel ein Anteil von 82 % auf die Männer. Der überwiegende Teil der Patienten war in einem Alter zwischen 65 und 79 Jahren.

Die Bedeutung des Hautkrebses bei Neuerkrankungen auf Bevölkerungsebene nimmt weiter zu. Die Hauptursache dafür wird in der steigenden Belastung der Haut mit UV-Strahlung gesehen, die vorrangig mit einem veränderten Freizeitverhalten und dem

Besuch von Solarien in Verbindung gebracht werden. Laut Inzidenzschätzung steigt die Wahrscheinlichkeit, ein Basalzellkarzinom zu entwickeln, mit dem Alter an. Allerdings sinkt das mittlere Erkrankungsalter, das derzeit bei 60 Jahren liegt, weiter ab.

Die Mortalitätsrate des nichtmelanozytären Hautkrebses ist umgekehrt proportional zur Inzidenz gesunken, da die Tumore oft in prognostisch günstigen Stadien entdeckt werden, beziehungsweise die Patienten verstärkt Vorsorgeuntersuchungen nutzen.

2. Entwicklung des Basalzellkarzinoms

Anders als bei den meisten malignen Erkrankungen entwickelt sich das Basalzellkarzinom weitgehend nicht auf der Basis von Präkanzerosen bzw. anderer Vorstufen, sondern als Folge diverser Risikofaktoren. Die Entwicklung erstreckt sich meist über Monate oder Jahre.

Es bestehen starke geographische Unterschiede in der Inzidenz weltweit. So steigt sie von Westeuropa über Nordamerika bis Australien an. Während in Westeuropa eine Inzidenz von 0,1% vorliegt, beträgt diese in Australien 2 % der Bevölkerung pro Jahr (Miller 1994). Eine Erklärung für die geographischen Unterschiede liegt in der variierenden Intensität des UV-Lichts, welches als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms gesehen wird. Auf Grund dieser Tatsache entwickeln sich etwa 80% aller Basalzellkarzinome im Kopf-/Halsbereich, gefolgt von Rumpf und Extremitäten (Rubin 2005).

Außerdem wird der intensiven, intermittierenden UV-Exposition (z.B. Solarien) eine höhere Bedeutung zugemessen als der kontinuierlichen UV-Exposition (Zanetti 2006).

Es gibt neben der UV-Exposition weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms. So sind zum Beispiel Menschen mit Hauttyp I und II besonders gefährdet. Auch das Vorhandensein bestimmter Genodermatosen, wie zum Beispiel Albinismus, Xeroderma pigmentosum, Basalzellnävussyndrom begünstigt die Entstehung eines Basalzellkarzinoms (Rubin 2005). Weitere Risikofaktoren liegen vor in der Disposition mit Arsen, Teer, Zigarettenrauch und durch Immunsuppression, etwa nach Organtransplantationen.

3. Einteilung und Histologie des Basalzellkarzinoms

Basalzellkarzinome zeichnen sich durch ein vielfältiges Erscheinungsbild aus. Zu Beginn zeigen sich zumeist flach erhabene Papeln mit einem perlschnurartigen Randsaum. Sie imponieren oft gelblich-rötlich oder als rote Flecken oder sie gleichen Vernarbungen. In fortgeschritteneren Stadien können sie in Erosionen und Ulzerationen übergehen. Auch destruierendes Wachstum ist möglich, wobei knorpelige und knöcherne Strukturen zerstört werden, was zu Organamputationen führen kann. Dazu zählen beispielsweise Exenteratio orbitae oder Amputatio nasi/auris. Das destruierende Wachstum der Basalzellkarzinome beschränkt sich auf die Tumorlokalisation. Metastasierungen kommen äußerst selten vor (<1:1000) (Breuninger 2005).

Aufgrund der klinischen Erscheinungsformen unterscheidet man die folgenden Basalzellkarzinomtypen:

- § Noduläres BCC
- § Superfiziellles BCC
- § Skerodermiformes BCC
- § Ulzerierendes BCC

Noduläres Basalzellkarzinom (BCC)

Das noduläre Basalzellkarzinom ist die häufigste Form und wird oft auch als solides Basalzellkarzinom bezeichnet. Je nach Bestandsdauer zeigt sich eine glasige Papel, die

zum Teil einen Randsaum und Teleangiectasien im Zentrum aufweisen kann oder ein Nodus von derber Konsistenz. Ein Subtyp des nodulären Basalzellkarzinoms ist das pigmentierte Basalzellkarzinom, bei dem sich Melaninablagerungen finden. Die Tumore wachsen in der Regel langsam und können beträchtliche Ausmaße erreichen (Braun-Falco et al. 2005).

Superfizielles Basalzellkarzinom (BCC)

Das superfizielle Basalzellkarzinom befindet sich häufig am Rumpf und wird deshalb auch als Rumpfhautbasaliom bezeichnet. Ein weiteres Synonym ist oberflächliches-multizentrisches Basalzellkarzinom. Diese Form erkennt man an scharf aber unregelmäßig begrenzten schuppenden, erythematösen Plaques oder Flecken. Sie wachsen langsam und oberflächlich und ulzerieren in der Regel nicht (Braun-Falco et al. 2005).

Sklerodermiformes Basalzellkarzinom (BCC)

Sklerodermiforme Basalzellkarzinome imponieren als weißliche Plaques und erinnern oft an Vernarbungen. Treten glasige Knötchen im Randbereich auf, ist das typisch für sklerodermiforme Basalzellkarzinome. Sie können allerdings auch sehr unauffällig sein. Ihre Neigung zu Ulzerationen ist niedrig (Braun-Falco et al. 2005).

Ulzerierendes Basalzellkarzinom (BCC)

Ulzerierende Basalzellkarzinome entstehen meist auf dem Boden von nodulären Basalzellkarzinomen. Man unterscheidet zunächst zentrale Ulzerationen (Ulcus rodens),

die sich im weiteren Verlauf auf tiefere Gewebeschichten ausdehnen (Ulcus terebrans). Das kann zu Knorpel- und Knochendestruktionen führen und damit zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen nach sich ziehen (Braun-Falco et al. 2005).

Das Basalzellkarzinom entwickelt sich histogenetisch aus Zellen der Basalzellschicht und/oder der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel. Ihre histologische Subtypisierung erfolgt auf der Basis unterschiedlicher Differenzierungsmuster. Das kommt auch in der histologischen Klassifizierung der WHO zum Ausdruck.

Tabelle 1 WHO-Klassifikation der Basalzellkarzinome (Heenan et al. 1996)

Histologische Subtypen des Basalzellkarzinoms

- § Multifokales superfizielles BCC
 - § Noduläres BCC (solide, adenoid, zystisch)
 - § Infiltratives BCC (nicht-sklerosierend, sklerosierend, desmoplastisch, morpheaartig)
 - § Fibroepitheliales BCC
 - § BCC mit adnexoider Differenzierung (follikulär, ekkrin)
 - § Basosquamöses BCC
 - § Keratotisches BCC
 - § Pigmentiertes BCC
 - § BCC beim Basalzellnävussyndrom
 - § Mikronoduläres BCC
-

Die Leitlinien der DDG zum Basalzellkarzinom verwenden eine noch spezifiziertere Einteilung, wobei hauptsächlich die verschiedenen nodulären Basalzellkarzinome als eigene Typen, als solides noduläres, adenoides noduläres und zystisches noduläres Basalzellkarzinom, geführt werden aufgrund ihres unterschiedlichen klinischen infiltrativen Verhaltens.

Letztlich kann man Basalzellkarzinome einteilen in weniger aggressive, auch als ‚low risk‘-Basalzellkarzinome bezeichnet, und hoch aggressive, synonym ‚high risk‘-Basalzellkarzinome.

Unter ‚low risk‘-Basalzellkarzinome fallen die nodulären und superfiziellen Varianten, die kleiner als 1 cm im Durchmesser sind und sich nicht an Nase oder Ohr befinden. Zudem darf die Randständigkeit des Tumorrestes 4 % nicht überschreiten (Berlin et al. 2002).

Zu den ‚high risk‘-Basalzellkarzinomen zählen die mikronodulären und infiltrativen Basalzellkarzinome und alle, die nach den oben genannten Ausschlußkriterien nicht zu den ‚low risk‘-Varianten gezählt werden dürfen.

Diese Einteilung ist wichtig für die weitere mögliche Therapieplanung bei Auftreten einer ‚R1‘-Situation nach Exzision eines primären Basalzellkarzinoms.

4. Stadieneinteilung und Diagnostik

Die derzeitige Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation hat generell auch für das Basalzellkarzinom ihre Gültigkeit. Allerdings findet sie in der Praxis meist keine Anwendung, da die T-Klassifikation zu grob und die Kategorien M und N faktisch fast gar nicht vorkommen. Aus diesem Grund sind zur Auswahl der jeweiligen Therapieoption die folgenden Angaben notwendig (Leitlinie DDG 2007):

- § Tumordurchmesser (horizontal)
- § Lokalisation des Tumors
- § Typ des Basalzellkarzinoms
- § Histologische Tiefenausdehnung (Tumordurchmesser vertikal)
- § Therapeutischer Sicherheitsabstand bei Resektion bzw. Radiatio oder Kryotherapie

Die Diagnose ‚Basalzellkarzinom‘ wird in der Regel klinisch gestellt und entweder nach chirurgischer Exzision oder Biopsie histologisch gesichert.

5. Therapieoptionen

Die Therapie der Wahl bei Basalzellkarzinomen ist die chirurgische Entfernung des Tumors mit nachfolgender histologischer Sicherung der Diagnose (Leitlinie ADO 2007).

Weitere Therapiemodalitäten bestehen in ausgewählten Fällen in folgenden Optionen:

- § Kryotherapie
- § Strahlentherapie
- § Chemotherapie bzw. Immuntherapie
- § Kürretage
- § Photodynamische Therapie und Lasertherapie

5.1. Chirurgische Therapie

Bei der Behandlung des Basalzellkarzinoms stellt die chirurgische Therapie bzw. Entfernung des Tumors die Therapie der Wahl dar. Weil sich aufgrund des entscheidenden Risikofaktors ‚UV-Strahlung‘ die meisten rezidivierenden Basalzellkarzinome im Kopf-/ Halsbereich befinden, ist die lokale radikale chirurgischen Exzision immer Ziel der Behandlung. Rezidive in diesen Bereichen

können durch ausgedehnte Destruktionen erhebliche Probleme für den Patienten und Folgekosten durch notwendige wiederholte Therapien verursachen.

Der jeweils notwendige tumorfreie Resektionsrand des exzidierten Basalzellkarzinoms ist abhängig von der jeweiligen Art des Basalzellkarzinoms und der gewählten chirurgischen Exzisionsmethode und fordert dadurch unterschiedliche Ausmaße. Bei Vorhandensein eines histologisch gesicherten Residualtumors ‚R1‘, ist die Nachresektion bzw. –exzision bis zur histologischen Tumorfreiheit angezeigt, soweit dies der Allgemeinzustand des Patienten und die Tumorausdehnung zulassen. Je nach Basalzellkarzinomtyp ist auch eine Spontanregression in situ belassener Tumoranteile möglich.

5.1.1. Mikrographische Chirurgie

Der Standard in der Basalzellkarzinomchirurgie ist die mikrographische Chirurgie, die auch als Schnitttrandkontrollierte Chirurgie bezeichnet wird.

Der Vorteil dieser Methode liegt in der sparsamen Exzision des Tumors mit lediglich 2-4 mm Sicherheitsabstand. Dabei wird das Exzidat topographisch markiert, damit die Ränder anschließend lückenlos histologisch aufgearbeitet werden können (Breuninger, 2005).

Methode der Wahl ist die mikrographische Chirurgie bei Basalzellkarzinomen, die sich in Problemlokalisationen im Gesicht, wie zum Beispiel Lider, Lippe, Nase, Ohr, befinden und bei Rezidivtumoren. Wichtige Kriterien sind dabei die Tumorgroße und der Basalzellkarzinomtyp.

Die Rezidivrate bei dieser Methode liegt zwischen 0,5-5 % nach der Exzision von Primärtumoren und bei durchschnittlich 15 % nach Rezidiven (Kopke, Konz, 1995; Breuninger et al. 1989).

5.1.1.1. Mohs Mikrochirurgie

Diese Methode, von Frederec E. Mohs entwickelt, erfordert besondere Fähigkeiten des Chirurgen bzw. apparative Voraussetzungen. Sie wird deshalb ausschließlich in spezialisierten Zentren, vorwiegend in den USA, angewendet. In Amerika ist Mohs' Mikrochirurgie der Goldstandard.

Der Chirurg exzidiert das Basalzellkarzinom unter Lokalanästhesie in einer besonderen Schnitttechnik. Bei dieser als Kegelschnitt durchgeführten Exzision wird das Basalzellkarzinom tumorrannah im 45-Grad-Winkel vom Tumor weggeneigt umschnitten. Es entsteht ein annähernd rundes Exzidat.

Dieses Tumorexzidat wird sofort von einem speziell ausgebildeten Chirurgen mit einer Zusatzausbildung als Histopathologe mit der Kryostattechnik auf Randständigkeit untersucht. Wird der Tumor als randständig identifiziert, reseziert der Chirurg Scheibe für Scheibe bis kein Resttumor mehr vorhanden ist.

Mohs Mikrochirurgie ist eine gewebesparende Methode, bei der ein tumorfreier Schnittrand von lediglich 1-1,5 mm erforderlich ist. Allerdings kann durch die schräge Schnittrandführung die Wundrandadaption erschwert werden.

Diese Technik ist von Vorteil bei hochriskanten Basalzellkarzinomen, gewebesparend in problematischen Lokalisationen, wie z.B. im Gesicht an Augenlid, Nase und Lippen, als Nachoperation bei Tumorresten und bei Rezidiven. Dem stehen die hohen Kosten aufgrund der speziell notwendigen Ausbildung und der Geräte gegenüber.

5.1.1.2. Horizontale Methode

Diese Methode ist die Weiterentwicklung der Mohs' Mikrochirurgie. Sie wird auch als Münchner Methode bezeichnet und unterscheidet sich vorrangig in der chirurgischen Exzisionstechnik. Anders als beim Kegelschnitt wird der Schnittrand nicht mehr 45 Grad vom Tumor wegeneigt sondern es wird senkrecht geschnitten, so dass ein zylinderförmiges Exzidat entsteht (Burg et al., 1975).

5.1.1.3. Chirurgie zur 3D-Histologie (derzeit übliche Methoden)

Unter der Bezeichnung 3D-Histologie werden verschiedene Methoden subsummiert, unter anderem: Tübinger Torte, Flunder- bzw. Muffintechnik, La Galette. Sie werden gelegentlich als Synonym verwendet, weisen aber vorrangig hinsichtlich der chirurgischen Exzisionstechniken Unterschiede auf.

Die chirurgische Schnittführung erfolgt für alle Methoden der derzeit üblichen 3D-Histologien im rechten Winkel zur Hautoberfläche. Das Exzidat wird zur besseren topographischen Orientierung meist bei 12 Uhr entweder mit Faden oder als Einschnitt markiert.

Tübinger Torte und Muffintechnik

Chirurgisch erfolgt bei der Tübinger Torte und Muffin-Technik die Exzision der Basalzellkarzinoms ‚en bloc‘.

La Galette-Technik

Dieses Verfahren unterscheidet sich von den oben genannten durch zusätzlich geforderte Randschnitte und Abtrennung der Tumorbasis in situ nach ‚en bloc‘-Entfernung des Basalzellkarzinoms. Das erhöht den Aufwand für den Chirurgen.

5.1.2. Konventionelle Chirurgie

Die chirurgische Exzision des Basalzellkarzinoms erfolgt bei der konventionellen Methode in elliptischer Form. Da bei der konventionellen Chirurgie auf die vollständige Schnittrandkontrolle zu Gunsten einer stichprobenartigen histologischen Kontrolle verzichtet wird, ist ein größerer Sicherheitsabstand bei der Exzision des Basalzellkarzinoms von 0,3-1 cm notwendig.

Dadurch und aufgrund des geforderten tumorfreien Schnittrandes kann die Spitze des Exzidates etwa 1 cm vom Basalzellkarzinom entfernt sein. Das führt zu größeren Wunden und einem schlechten kosmetischen Ergebnis und damit zu hohen physischen wie auch psychischen Belastungen des Patienten.

Diese Methode findet vorrangig bei kleinen Basalzellkarzinomen unter 20 mm und bei größeren Tumoren an Stamm und Extremitäten Anwendung, wobei auch hier auf die größeren Sicherheitsabstände von 0,3-1 cm nicht verzichtet werden darf.

Die Rezidivrate der konventionellen Chirurgie liegt bei 5-10 % und ist damit wesentlich höher als bei der mikrographischen Chirurgie. Bei Rezidivtumoren kann die Rezidivrate in bestimmten Fällen sogar bis 50 % betragen (Casson, 1980).

5.2. Kryotherapie

Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff ist eine etablierte therapeutische Option. Es wird unterschieden in offene Anwendung (Spray freezing) und geschlossene Anwendung (Contact freezing). Dabei muss eine minimale Temperatur von -40 Grad im Gewebe erreicht werden, um die Tumorzellen irreversibel zu zerstören. Das Verfahren ist ambulant durchführbar. Eine prä-therapeutische histologische Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose mit histographischer Kartierung sollte erfolgen, da eine histologische Kontrolle des Therapieergebnisses nicht möglich ist (Rowe et al., 1989).

Diese Methode wird vorrangig angewendet bei kleinen, oberflächlichen Basalzellkarzinomen sowie bei Patienten, deren Allgemeinzustand einer operativen Intervention entgegen steht.

Kontraindiziert ist die Kryotherapie bei Basalzellkarzinomen, die größer als 3 cm sind, bei sklerodermiformen Basalzellkarzinomen sowie bei allen Formen von Rezidiven. Desweiteren kann sie an bestimmten, schwierigen Lokalisationen am Kopf nicht angewendet werden.

Die Rezidivrate dieser Methode liegt bei 8-14 %.

5.3. Strahlentherapie

Die Strahlen- bzw. Radiotherapie mit Röntgenstrahlen oder schnellen Elektronen findet Anwendung bei Inoperabilität des Basalzellkarzinoms sowie nach inkompletter chirurgischer Resektion, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist (Garbe, 2007).

Diese Therapieform ist bei einem Basalzellnävussyndrom generell kontraindiziert.

Die Rezidivrate dieser Methode liegt bei 5-15 %.

5.4. Chemotherapie/ Immuntherapie

Sowohl die Chemo- als auch die Immuntherapie werden ausschließlich lokal angewendet. Die Chemotherapie wird mit 5-Fluoruracil und die Immuntherapie mit Imiquimod (5% in Creme) durchgeführt.

Die Chemotherapie findet ausschließlich bei superfiziellen Basalzellkarzinomen Anwendung und hat eine Rezidivrate von 10-20 %.

Die Immuntherapie kann neben dem superfiziellen Basalzellkarzinom auch zur Behandlung des Basalzellnävussyndroms eingesetzt werden. Hier muss eine enge Indikationsstellung erfolgen, denn die Rezidivrate liegt bei 20 %.

5.5. Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie werden überwiegend lokale Photosensitizer, wie z.B. Delta-Aminolävulinsäure und ihre Ester, auf das Basalzellkarzinom aufgebracht. Nachfolgend wird eine intensive Lichtbestrahlung durchgeführt.

Diese Therapieform kommt fast ausschließlich bei superfiziellen Basalzellkarzinomen und dem Basalzellnävussyndrom zum Einsatz.

Die Rezidivrate dieser Methode liegt bei 10-25 %.

5.6. Weitere Therapieformen

In seltenen Fällen kann eine Lasertherapie oder KÜRretage des Basalzellkarzinoms erfolgen. Diese Methoden finden nach Ausschlussverfahren bei superfiziellen Basalzellkarzinomen Anwendung.

6. Histo-Pathologische Methoden zur Resektionsrandbeurteilung des Basalzellkarzinoms

Allein die histo-pathologische Aufarbeitung des Basalzellkarzinomexzidates macht schmalzapfige Tumorausläufer in der Peripherie sichtbar. Basalzellkarzinome haben ein zuweilen ausgeprägtes subklinisches Tumorwachstum, das von dem jeweiligen Chirurgen nicht erkannt werden kann und auch andere moderne, prätherapeutische Methoden erfassen das Basalzellkarzinom in seiner kompletten Ausdehnung nicht zuverlässig. Somit hat die Histo-Pathologie eine tragende Rolle bei der Feststellung der Tumorfreiheit bzw. –randständigkeit bei Basalzellkarzinomen.

Bei der mikrographischen Chirurgie werden die Exzidate der Basalzellkarzinome topographisch markiert. Aufgrund dessen kann eine spätere Zuordnung subklinischer Ausläufer des Basalzellkarzinoms durch den Pathologen erfolgen. Bei Randständigkeit des Tumors kann daraufhin eine Nachexzision bis zur Tumorfreiheit durchgeführt werden.

Die histologische Aufbereitung des chirurgischen Basalzellkarzinomexzidates kann in zwei verschiedenen Techniken erfolgen, als Kryostatschnittverfahren oder Gefriertechnik und als Paraffinschnittverfahren, wobei letzteres in seiner Aussagefähigkeit, unter anderem wegen der besseren Schnittqualität, überlegen ist.

6.1. Konventionelle Histologie

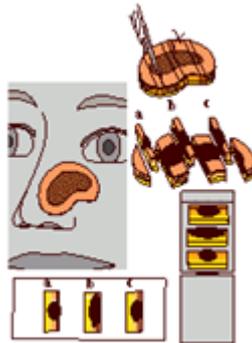
Bei der konventionellen Histologie wird der Exzidatschnitttrand im Gegensatz zur mikroskopisch kontrollierten Chirurgie nicht lückenlos dargestellt. Oft sind die Basalzellkarzinome viel ausgedehnter, als man klinisch vermuten würde. Diese feinen Tumorausläufer sind mit der konventionellen Histologie nicht sicher zu erfassen. Dadurch hat diese Methode eine eingeschränkte Sensitivität und ist nicht Methode der Wahl.

Nach der Brotlaibtechnik werden hier vertikale Stufenschnitte angefertigt, die zwar eine eindeutige Bestimmung der jeweiligen Schnittebene für das Tumorexzidat erlauben, aber durch die wenigen Schnitte besteht die Gefahr, dass Tumorausläufer histologisch nicht abgebildet werden, eine Tumorfreiheit der Ränder vorgetäuscht wird. Das Vorhandensein von lediglich vertikalen Zufallsschnitten führt vor allem bei größeren Exzidaten zu diagnostischen Lücken. Der Fehler kann verkleinert werden, durch eine Vielzahl von Schnitten. Das wiederum führt aber zu einem erhöhten Aufwand im Labor und bei der Befundung.

Vorteile dieser Methode sind die einfache Handhabung, quasi Artefaktfreiheit und eine gute Reproduzierbarkeit.

Bei sehr kleinen soliden Basalzellkarzinomen (<5mm) kann die konventionelle Chirurgie in engen Schnittebenen alternativ zur mikroskopisch kontrollierten Chirurgie zum Einsatz kommen.

Die Rezidivraten bei Anwendung der konventionellen histologischen Aufarbeitung betragen für Primärtumoren 3 % und für Rezidivtumore 15.5 %.



**Abbildung 1: Technik der vertikalen Stufenschnitte zur konventionellen Histologie
(Grafik: Prof. Breuninger)**

6.2. Mohs Mikrochirurgie

Bei Mohs Mikrochirurgie kommt das Kryostatschnellschnittverfahren zum Einsatz, die Analyse des Tumorexzidates erfolgt dann anhand vieler oberflächenparalleler Kryostatschnitte. Für die histologische Aufarbeitung der Basalzellkarzinomexzidate sind spezielle Kenntnisse und Fähigkeiten notwendig, so müssen beispielsweise besondere Schnitttechniken beherrscht werden, denn die Exzidate werden horizontal bzw. tangential geschnitten und nicht wie üblich vertikal.

Der Chirurg, der nicht nur erfahren sondern zugleich auch Histopathologe sein muss, exzidiert das Basalzellkarzinom mit einem sichtbar freien Rand von 1-1,5 mm. Das Tumorexzidat wird so kenntlich gemacht, dass medial/ lateral bzw. superior/ inferior erkennbar sind. Dies geschieht häufig in Form von Einschnitten am Präparat, die als Kerben sichtbar bleiben. Danach wird das Gewebestück, je nach Größe noch einmal in der Mitte geteilt. Vor der Anfertigung der Gefrierschnitte wird das Gewebe auf eine Gefrierplatte aufgedrückt, so dass der Schnitttrand und die Basis in eine Ebene gebracht werden. Danach wird das Gewebe eingebettet und der Block mit der Kryostattechnik aufbereitet. Dabei wird das gefrorene frische Tumorexzidat mit dem Kryostaten horizontal von der Schnittkante aus in 5-10 µm große Scheiben geschnitten. Bei größeren Tumoren werden Serienschnitte mit einer Größe zwischen 100-200 µm angefertigt. Durch den Einsatz von Färbeautomaten ist der histo-pathologisch ausgebildete Chirurg in der Lage, innerhalb einer Stunde die fertigen Schnitte zu beurteilen. Zeigt sich hierbei eine Randständigkeit des Tumors, wird die betreffende Stelle markiert und der Chirurg exzidiert dort die nächste Tumorschicht. Dieses Prozedere wird solange wiederholt, bis kein Ausläufer des exzidierten Basalzellkarzinoms mehr an den Tumorrändern nachweisbar ist. Erst dann wird der Situs vom Chirurgen geschlossen bzw. je nach Notwendigkeit rekonstruiert (Gross et al. 1999).

Ziel und gleichzeitig Vorteil der Mohs Mikrochirurgie ist die komplette Entfernung des Basalzellkarzinoms in einer Sitzung. Es offeriert sofortige, komplette histologische Beurteilung der Tumorexzidatränder und stellt somit einen präzisen, akkuraten Weg für die Entfernung von Basalzellkarzinomen dar (Otley 2001).

Die Methode ist gewebesparend, da keine unnötige Exzision von intaktem Gewebe der Umgebung erfolgt. In den meisten Fällen ist eine sofortige Rekonstruktion des Operationsgebietes möglich.

Die Rezidivrate dieser Methode ist niedrig und wird für primäre Basalzellkarzinome derzeit zwischen 1-2 % angegeben. Aktuell existiert zur Überprüfung der Rezidivrate eine laufende Studie der Northwestern University, Illinois (USA).

Im Gegenzug ist Mohs Mikrochirurgie zeitaufwändig, teuer und erfordert ausgebildete Spezialisten. Die Fehleranfälligkeit ist aufgrund der Komplexität und des Aufwandes der Methode hoch, so führt beispielsweise mangelhafte Einbettung oder Schnittführung zu unvollständigen bzw. fehlorientierten Rändern. Die Möglichkeit der Reproduzierbarkeit durch Nachschnitte ist gering. Zudem stellt Mohs Mikrochirurgie für den Patienten aufgrund der länger dauernden OP-Prozedur eine hohe Belastung dar. Aufgrund dieser Faktoren ist Mohs Mikrochirurgie kein Routineverfahren innerhalb der operativen Therapie der Basalzellkarzinome und wird ausschließlich in spezialisierten Zentren vorwiegend in Amerika eingesetzt.

Mohs Mikrochirurgie findet seine Berechtigung überwiegend bei so genannten ‚high risk‘-Basalzellkarzinomen, also bei aggressiven Formen, bei großen Tumoren, in tumorsensitiven Gebieten an Kopf und Hals, ebenso wie bei Nachexzisionen, die Probleme bereiten könnten und bei Rezidiven.

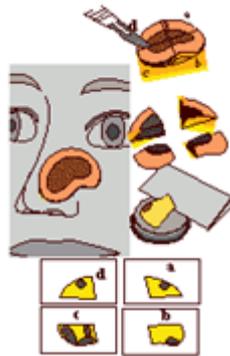


Abbildung 2: Technik bei Mohs Mikrochirurgie (Grafik: Prof. Breuninger)

6.3. Horizontale Methode

Diese Methode ist hinsichtlich der Schnittführung – parallel zur Hautoberfläche - eine Ableitung von Mohs Mikrochirurgie. So ist auch hier ein zeitnaher Wundverschluss am selben Tag möglich. Im Unterschied zu Mohs-Technik werden bei der horizontalen Methode, die auch Münchner Methode genannt wird, zylinderförmige statt kegelförmige Basalzellkarzinomexzidate histologisch in Kryostaten aufbereitet. Es werden sequentielle Stufenschnitte angefertigt und eine Vielzahl von Parallelschnitten begutachtet. Dadurch kann bei kleineren Tumoren das dreidimensionale Wachstum des Basalzellkarzinoms von der Basis bis zur Epidermis dargestellt werden. Allerdings erfordert die Interpretation der Ergebnisse besondere Erfahrung.

Die Tumoren, die aufgrund ihrer Größe nicht auf den Kryostatobjektträger passen, werden zerteilt und in mehreren Einzelblöcken verarbeitet. Das führt bei der histologischen Aufarbeitung zu einem hohen Aufwand.

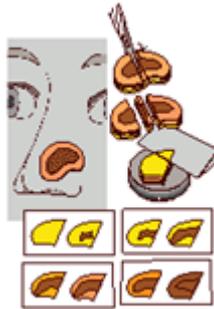


Abbildung 3: Technik bei der Horizontalen Methode (Grafik: Prof. Breuninger)

6.4. 3D-Histologie (derzeit übliche Methoden)

Die 3D-Histologie ist hoch sensitiv bei der Erkennung selbst schmalzapfiger Basalzellkarzinomausläufer im Tumorexzidat (Breuninger et al. 1989). Unter dem Synonym der 3D-Histologie sind verschiedene Methoden zusammengefasst, unter anderem: Tübinger Torte, Flunder- bzw. Muffinteknik, La Galette. Sie weisen jedoch vorrangig bezüglich ihrer chirurgischen Exzisionstechnik Unterschiede auf.

Histo-pathologisch erfolgt zuerst eine Formalinfixierung des exzidierten Tumorgewebes. In einem weiteren Schritt erfolgt dann die Einbettung in Paraffin. Die Beschreibung des genauen Ablaufs der histologischen Aufbereitung ist unter Gliederungspunkt 6.4.1. nachzulesen.

Für alle heute gängigen 3D-Histologieverfahren gilt, dass aufgrund der histologischen Aufbereitungsmethode die 3-dimensionalen Schnittträger des Tumorexzidates so eingebettet werden, dass eine 2-Dimensionalität der histologischen Schnittebene entsteht. Somit ist bisher eine echte 3D-Rekonstruktion des Basalzellkarzinoms nicht möglich.

Die lokalen Rezidivraten bei Basalzellkarzinomen, deren Aufbereitung mit einer Methode der 3D-Histologie stattfand, sind niedrig und liegen bei Primärtumoren bei 1,8 % und bei Rezidivtumoren bei 3,4 %.

6.4. 1. Tübinger Torte

Die Tübinger Torte entspricht einer Methode der derzeitigen 3D-Histologien. Sie wurde in Tübingen entwickelt und ist dort die Methode der Wahl.

Das chirurgisch ‚en bloc‘ exzidierte, bei 12 Uhr fadenmarkierte bzw. eingeschnittene Basalzellkarzinomexzidat wird vom Pathologen in Randschnitte, Tumorbasis und Mitte

zerteilt. Das Tumorexzidat wird zuerst mittels Schnellfixierung des Gewebes in Formalinlösung gebracht. Danach erfolgt dessen Einbettung in Paraffin. Die Tumorbasis und Randschnitte werden zuerst paraffinisiert und in Folge mittels Erwärmung leicht in eine Ebene gebogen. Die Blöcke werden dann serienmäßig durchgestuft. Aufgrund dieser Technik ist eine komplette Schnitttrandkontrolle möglich.

Kleine resezierte Basalzellkarzinome werden nach der Flundertechnik flach mit einem Schnitt durch die Mitte des gesamten Präparates eingebettet und bieten so einen Überblick über die Tumorränder, Tumormitte und Basis.

Für den Pathologen stellen die Abtrennung und die daraus folgende isolierte Untersuchung der Absetzungsränder sowie der Basalzellkarzinomexzidatbasis einen erhöhten Aufwand dar.

Mit dieser Methode können die lateralen Randschnitte lückenlos beurteilt werden, da diese nach der nachträglich erfolgten Zerteilung extra eingebettet und in Serienschnitten aufbereitet werden. Letzteres trifft auch für die basalen Absetzungsgrenzen zu. Bei kleineren Exzidaten ist die Tumormitte schlechter beurteilbar. Eine nachträgliche 3D-Rekonstruktion des Tumors nicht möglich ist.

Auch bei der Tübinger Torte wird das gesunde Gewebe maximal geschont, da die Tumorexzision nach den Richtlinien der mikrographischen Chirurgie erfolgt.

Bezüglich der Rezidivraten findet man unterschiedliche Angaben. Gemeinsam ist allen, dass diese sehr gering sind. Eine Tübinger Studie mit 1.500 Patienten ergab eine Rezidivrate bei primären Basalzellkarzinomen von 0,5% nach 10 Jahren. Die Rezidivrate nach Therapie von Rezidivtumoren lag dort bei 5,3 % (Breuninger 2009).

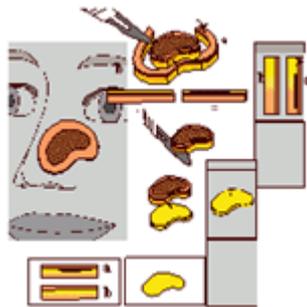


Abbildung 4: Technik bei der Tübinger Torte (Grafik: Prof. Breuninger)

6.4. 2. La Galette

Die histologische Aufbereitung entspricht der der Tübinger Torte. Im Gegensatz zu letztgenannter werden bei der La Galette-Methode - zusätzlich zum Basalzellkarzinom - die Ränder und die Basis bereits in situ vom Chirurgen extra exzidiert.

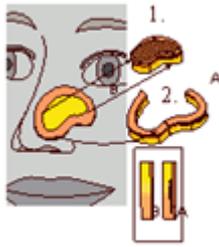


Abbildung 5: Technik der La Galette Methode (Grafik: Prof. Breuninger)

7. Histo-Pathologische ‚R1‘-Situationen und Rezidive des Basalzellkarzinoms

Histo-pathologisch wird der Resektionsrand beurteilt nach dem (Nicht-)Vorhandensein von so genannten Residualtumoren, auch als Resttumorausläufer bezeichnet. Dabei unterscheidet man folgende Zustände:

- § R0: Der Exzidatrand ist mikroskopisch tumorfrei.
- § R1: Der Exzidatrand weist mikroskopisch Resttumorausläufer auf.
- § R2: Der Exzidatrand weist makroskopisch Resttumorausläufer auf.

Der tumorfreie Absetzungsrand, der ‚R0‘-Befund nach Exzision des Basalzellkarzinoms, ist das entscheidende prognostische Kriterium für die Entstehung

von Rezidiven. So liegt die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln nach einer ‚R0‘-Situation im Schnitt bei 1,8 % (Tischendorf 2004).

Der Hauptgrund für die Entstehung eines Basalzellkarzinomrezidives ist das Verbleiben eines Resttumors nach Entfernung des primären Basalzellkarzinoms, also ein ‚R1‘-Befund. Bei Infiltration der Absetzungsränder steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv auf 48 % an (Tischendorf 2004). Deshalb ist die Nachresektion zur Herbeiführung eines tumorfreien Zustandes die beste Prävention vor Basalzellkarzinomrezidiven.

7.1. Nachresektion bei histo-pathologischer ‚R1‘-Situation

Die sofortige Nachresektion beim histo-pathologischen Nachweis von Resttumorausläufern zum Schutz vor Rezidiven ist bei den ‚high risk‘-Basalzellkarzinomen angezeigt. Bei diesen anderorts beschriebenen Varianten des Basalzellkarzinoms ist die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines Lokalrezidives sehr hoch.

7.2. Optionale Therapiemaßnahmen bei histo-pathologischer ‚R1‘-Situation

Für die Patienten, deren Rezidivrisiko aufgrund der Einteilung ihres Basalzellkarzinoms in ‚low risk‘ sehr niedrig ist, kann die klinische Kontrolluntersuchung als Therapie erwogen werden.

Auch bei sehr alten und/ oder multimorbiden Patienten, deren Lebenserwartung kurz ist, kann in bestimmten Situationen bzw. unter spezifischen Voraussetzungen auf eine Nachresektion verzichtet werden. Hier müssen Arzt und Patient gemeinsam abwägen, ob das Risiko des Auftretens eines Rezidives in Kauf genommen und auf eine Nachresektion zugunsten des Erhalts der Lebensqualität verzichtet werden kann. Bei sehr alten Patienten mit multiplen medizinischen Problemen liegt es bei dem Arzt zu eruiieren, ob der Patient eine weitere chirurgische Intervention überhaupt tolerieren würde.

In den zuletzt aufgeführten Fällen sind aggressive Therapieansätze, zu denen die Nachresektion zählt, oft nicht angemessen. Palliatives Vorgehen ohne kurative Intension ist für den Erhalt der Lebensqualität dieser Patienten meist die bessere Wahl. Es bleibt die Entscheidung für eine lokale Tumorabtragung mit anschließender Kryotherapie oder Radiotherapie und anschließender Kontrolluntersuchungen oder ausschließlich für engmaschige Nachuntersuchungen.

Fällt die Entscheidung gegen die Nachresektion des Resttumors kommt der klinischen Kontrolluntersuchung bzw. Überwachung des Patienten die entscheidende Rolle zu. Im Rahmen dieser Untersuchungen wird sich der Patient innerhalb der folgenden 3-4 Jahre jährlich zur Kontrolle vorstellen. Es ist bekannt, dass sich knapp 70 % aller Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärexzision des Basalzellkarzinoms entwickeln (Rowe et al. 1989).

II. Zielsetzung

Aufgrund der steigenden Inzidenz des Basalzellkarzinoms einerseits und deren häufiger Lokalisation in chirurgisch schwierigem Gebiet andererseits kommt der histopathologischen Aufbereitung und der daraus folgenden Anforderungen an die Beschaffenheit der Exzidate eine entscheidende Bedeutung zu.

Die heute üblichen Methoden der histo-pathologischen Aufbereitung bieten bereits gute Grundlagen zur Prognosestellung und bei Randständigkeit des Tumors zur Nachexzision für den Chirurgen. Allerdings können sie noch keine umfassende 3D-Darstellung leisten. Das bedeutet, dass die genaue Zuordnung subklinischer Ausläufer, als Voraussetzung für die Nachresektion bzw. –exzision zum Erreichen der Tumorfreiheit der Exzisionsränder, noch immer mit Schwierigkeiten behaftet ist.

An diesem Punkt setzt eine neue, histologische Aufbereitungsmethode an, die 3D-Histologie nach Bollmann. Diese spezielle Methode wird im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit lässt sich als Antwort auf folgende Fragen definieren:

1. Ist die 3D-Histologie nach Bollmann den üblichen histo-pathologischen Aufbereitungsmethoden aus chirurgischer Sicht überlegen?
2. Besteht eine statistische Korrelation zwischen dem als histologisch tumorfrei beschriebenen Resektionsrand und im weiteren Verlauf aufgetretenen Rezidiven?

3. Verbessert eine chirurgische Nachresektion bei bestehendem Resttumor die Prognose, d.h. sinkt die Rezidivrate?
4. Besteht eine statistische Korrelation zwischen einer erkannten ‚R1‘-Situation und deren Nachresektion, bezogen auf ein Rezidiv?
5. Welche Bedeutung hat eine eventuell nachweisbare positive Korrelation für die zukünftige histo-pathologische Aufbereitung und das Vorgehen bei ‚R1‘-Situationen?
6. Wie verhält es sich mit dem Aufwand der 3D-Histologie nach Bollmann im Vergleich zu den gängigen histo-pathologischen Aufbereitungsmethoden des Basalzellkarzinoms?
7. Ist ein möglicher Mehraufwand der 3D-Histologie nach Bollmann gerechtfertigt?

III. Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden die histologischen Präparate von 308 Patienten mit einem Basalzellkarzinom nach der 3D-Histologie nach Bollmann untersucht. Das Patientengut stammt aus dem Einzugsbereich des pathologischen Instituts Prof. Bollmann, hauptsächlich von Dermatologischen Instituten und Kliniken aus Nordrhein-Westfalen.

Die Patientendaten wurden in den Jahren 1999 bis 2001 in einer Datenbank spezifiziert. Nach Ablauf eines Zeitraumes zwischen zwei bis fünf Jahren wurde mittels telefonischer Befragung der Patienten das Auftreten eines Rezidivs nachgehalten.

2. Chirurgische Exzisionstechniken der Basalzellkarzinome innerhalb der Studie

Die in der Studie aufbereiteten Exzidate sind nach der Technik der mikrographischen Chirurgie reseziert worden. Das bedeutet, die Basalzellkarzinome sind vom jeweiligen Chirurgen meist in elliptischer bis leicht ovaler Form, mit einem Sicherheitsabstand von 2-4 mm des sichtbaren Tumors, exzidiert worden. Es waren keine zusätzlichen Randschnitte notwendig. Das resezierte Basalzellkarzinom wurde unbearbeitet an das Institut für Pathologie des Prof. Bollmann, Bonn-Duisdorf, versandt.

3. Histologie

Die Aufbereitung der chirurgischen Basalzellkarzinomexzidate erfolgte in allen 308 Fällen nach einer bisher noch nicht beschriebenen Methode, der 3D-Histologie nach Bollmann.

3.1. 3D-Histologie nach Prof. Bollmann

Die 3D-Histologie nach Bollmann ist eine neue Methode der histo-pathologischen Aufarbeitung von Hauttumoren, die im Institut für Pathologie des Prof. Bollmann bereits über längere Zeit angewendet wird.

Es handelt sich hierbei um eine komplette dreidimensionale Aufarbeitung des Tumorexzidates durch Serienschnitte. Die 3D-Histologie nach Bollmann gestattet eine dreidimensionale Rekonstruktion des Tumors auch in Bezug auf seine Resektionsränder. Das bedeutet, dass es am Ende dem Pathologen erstmals möglich ist, Tumorausläufer, die randständig sind, in ihrer Lage zum Exzisionsort genauestens zu beschreiben, so dass der Chirurg deren Lokalisation ebenso nachvollziehen kann. Dementsprechend exakt kann in diesen Fällen die Nachresektion erfolgen. Die 3D-Histologie nach Bollmann ist folglich sowohl in der Erstresektion des Tumors, als auch in einer möglichen notwendigen Nachresektion eine gewebesparende Methode.

Die 3D-Histologie nach Bollmann vereinfacht die Arbeit sowohl des Chirurgen als auch des Pathologen. Der Chirurg reseziert hier den Tumor in einer senkrechten Schnittführung ‚en bloc‘ ohne die Notwendigkeit, weitere Randschnitte entnehmen zu müssen, wie dies bei einigen Methoden der mikrographischen Chirurgie gefordert ist. Das reduziert zum Einen den Arbeitsaufwand und zum Anderen den Zeitaufwand. Auch der Pathologe hat einen geringeren Arbeits- und damit auch Zeitaufwand, weil er bei der 3D-Histologie nach Bollmann nicht die Tumorränder zunächst abpräparieren und diese dann in jeweils getrennten Paraffinblöcken zu histologischen Präparaten verarbeiten muss. Lediglich die technische Aufarbeitung des eingebetteten Basalzellkarzinomexzidates durch Stufenschnitt am Mikrotom erfordert einen erhöhten Aufwand für die Medizinisch Technischen Assistenten, der jedoch kostenneutral bleibt.

Somit stellt die 3D-Histologie nach Bollmann zuerst einmal eine Alternative zu den bisher gängigen Verfahren dar, weil sie Vorteile der zuvor beschriebenen bisher üblichen 3D-Histologieverfahren vereint.

Die Serienschnitte des Tumorexzidates können in einem weiteren Bearbeitungsschritt digital aufbereitet werden. Mit diesen digitalen Bildern der Gesamtserie kann am PC, mit Hilfe eines speziellen Programms, die komplette Struktur des Tumors dreidimensional erstellt werden, ähnlich wie bei der Computertomographie. Die Umsetzung dieser einzigartigen Darstellung ist derzeit im Institut für Pathologie des Prof. Bollmann in Bearbeitung.

3.1.1. Voraussetzungen für die 3D-Histologie nach Bollmann

Die Basalzellkarzinomexzidate, die in der 3D-Histologie nach Bollmann histopathologisch aufbereitet werden sollen, dürfen eine bestimmte Größe nicht überschreiten. Limitierend ist hierbei die Einbettungskapsel, die zur Fixierung des Tumorexzidates dient. Bis zu einer maximalen Breite von 16 mm und einer maximalen Länge von 25 mm wird die 3D-Histologie nach Bollmann praktiziert.

3.1.2. Beschreibung der Methode der 3D-Histologie nach Bollmann

Basalzellkarzinomexzidate, welche die Voraussetzung für die 3D-Histologie nach Bollmann erfüllen, werden nach dieser histopathologischen Methode im Institut für Pathologie des Prof. Bollmann aufgearbeitet.

Das Basalzellkarzinomexzidat wird nach seiner formalen Erfassung entlang der Längsachse in zwei exakt gleich große Tumorstücke zerteilt. Diese werden jeweils mit der Zuschnittfläche parallel zur Schnittfläche am Mikrotom in eine Einbettkassette gelegt. Diese spezielle Form der Einbettung des Gewebes garantiert nicht nur die Möglichkeit einer späteren 3D-Rekonstruktion des Tumors, sondern erlaubt bei der folgenden seriellen Aufstufung jederzeit die genaue Zuordnung des jeweiligen Tumorausläufers hinsichtlich seiner Lokalisation zum Basalzellkarziom.

Für den Fall, dass das Basalzellkarzinomexzidat chirurgische Markierungen, wie zum Beispiel Fäden, trägt, werden vor der Einbettung in die Kasette von dem verantwortlichen Pathologen des Institutes Tusche- bzw. Farbmarkierungen angebracht.

Die chirurgischen Markierungen befinden sich häufig bei 12 Uhr und an einem lateralen Rand, entweder bei 3 Uhr (Mitte des rechten lateralen Randes) oder 9 Uhr (Mitte des linken lateralen Randes).

Um eine korrekte histo-pathologische Farbmarkierung zu gewährleisten, wird diese erst nach der Tumorzerteilung entlang der Längsachse aufgebracht. Die Markierung bei 12 Uhr bzw. am ‚superioren‘ Anteil des Tumors wird mit weißer Latex-Dispersionsfarbe gekennzeichnet, während der mit Faden markierte laterale Tumoranteil an seiner gesamten Oberfläche mit schwarzer Tusche gefärbt wird (Abbildung 6). Beide Materialien, Latex-Dispersionsfarbe und Tusche, haben sich hinsichtlich ihrer Auftragbarkeit, ihrer Beständigkeit gegen Lösungsmittel sowie ihrer gegenseitigen Abgrenzbarkeit beim Mikroskopieren bewährt.

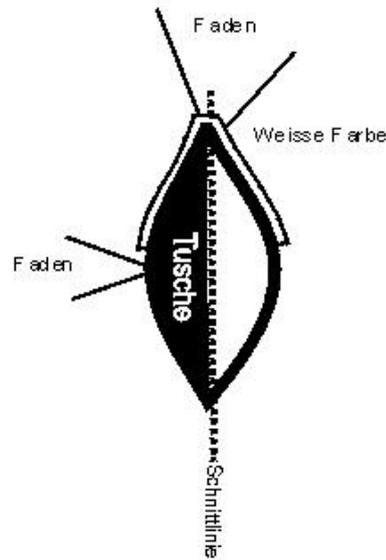


Abbildung 6: Markierung des Exzidates bei der 3D-Histologie nach Bollmann

Das mit beiden Zuschnittflächen parallel zur Schnittfläche des Mikrotoms in die dazugehörige Einbettungskapsel eingebrachte Basalzellkarzinomexzidat wird - nach seiner Fixierung in 4 %igem Formalin - in Paraffin gegossen. Der daraus resultierende ‚Tumorblock‘ wird in der Folge von einer Medizinisch Technischen Assistentin (MTA) am Rotationsmikrotom durchgestuft (Abbildung 7).

Die Größe der einzelnen Stufen bzw. die gewählte Schnittdicke der Serienschritte kann zwischen 1.000 μm – 100 μm variieren. Sie wird anhand des makroskopischen Befundes des Basalzellkarzinomexzidates und seiner Breite von dem zuständigen Pathologen bzw. Arzt festgelegt.

Die Durchstufung des Tumorblockes in der festgelegten Schnittgröße erfolgt vollständig, so dass eine dreidimensionale Rekonstruktion des Tumors jederzeit möglich ist. Dadurch ist die Beurteilung der Resektionsränder sowie des Tumolvolumens gewährleistet.



Abbildung 7: Arbeitsschritte bei der 3D-Histologie nach Bollmann

3.2. Histologische Subtypisierung

Die diversen Mischformen des Basalzellkarzinoms, beschrieben in der klinischen Einteilung der Basalzellkarzinome sowie der Klassifizierung der WHO und der DDG-Leitlinie, wurden innerhalb der Studie erfasst und im Sinne der aussagekräftigen Interpretationsfähigkeit nach der klinischen Einteilung geclustert.

Somit wurden die Basalzellkarzinome unterteilt in die folgenden Subtypen:

- § Noduläres BCC
- § Superfiziellles BCC
- § Sklerodermiformes BCC
- § Ulzerierendes BCC

Diese Einteilung erfolgte zur besseren Übersicht der Auswertung der Studie und zum Vergleich der Studienergebnisse mit dem Abbild der Erkrankungen an Basalzellkarzinomen in der deutschen Bevölkerung.

4. Lokalisationen des Basalzellkarzinoms

Die jeweilige Tumorlokalisierung wurde für jeden Patienten der Studie mit der dazugehörigen Tumorgröße exakt erfasst. Danach wurden anhand der häufigsten Lokalisationen des Basalzellkarzinoms Cluster gebildet. Innerhalb dieser wird unterschieden in Kopf - der häufigsten Lokalisation von Basalzellkarzinomen -, Hals, Rumpf und Extremitäten.

5. Rezidive

Die Patienten mit primären Basalzellkarzinomen, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, sind innerhalb eines Zeitraumes von zwei bis fünf Jahren nach Auftreten des Ersttumors schriftlich über den Dermatologen bzw. Hausarzt erneut kontaktiert und hinsichtlich des Auftretens eines Rezidives befragt worden. Die jeweilige Antwort fand Eingang in die bestehende Datenbank.

6. Geräte

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Geräte eingesetzt:

- § Pathcenter der Fa. Thermo-Shandon: Formalinfixierung, Zuschnitt, Entwässerung über aufsteigende Alkoholreihe

- § Rotations-Mikrotom

7. Statistische Methoden

Die Auswertung und Analyse der Daten der durchgeführten Studie erfolgte durch die Verfahren der deskriptiven und induktiven Statistik auf der Grundlage des speziellen Statistikprogrammes ‚SPSS‘ unter Windows.

7.1. Deskriptive Statistik

Die innerhalb der Studie erfassten Daten wurden so bearbeitet, dass ausschließlich nominalskalierte und ordinalskalierte Daten zur Auswertung vorliegen.

Den nominalskalierten Merkmalen entsprechen hierbei das Geschlecht, die Tumorlokalisation, der histologische Subtyp des Basalzellkarzinoms, das Vorhandensein eines Residualtumors (im Sinne ‚R1‘ versus ‚R0‘), die Durchführung einer Nachresektion und das Auftreten eines Rezidivs. Die Einteilung der Patienten in Altersgruppen mit einer Klassenbreite von 10 Jahren genügen einer Ordinalskalierung.

Die deskriptive Statistik beinhaltet univariate, bivariate und multivariate Verfahren, je nach Anzahl der zu betrachtenden Variablen.

7.1.1. Univariate Verfahren

Diese Verfahren kommen in Form der eindimensionalen Häufigkeitsverteilungen zum Einsatz. Das entspricht der Einfachauswertung, bei der die in der Studie aufgetretene Häufigkeit der jeweiligen Merkmalsausprägung auf die Gesamtheit der Studie prozentuiert wird.

Ein wichtiger Parameter der Häufigkeitsverteilung für Daten der Intervall- und Absolutskala ist der arithmetische Mittelwert. Zu dessen Ermittlung werden die einzelnen Merkmalsausprägungen addiert und durch ihre Anzahl dividiert.

Um feststellen zu können, wie dicht die Werte einer Häufigkeitsverteilung um den Mittelwert liegen, bedient man sich der Streuparameter. Ein wichtiges und übliches Streumaß ist hierbei die Varianz. Sie errechnet sich aus der durchschnittlichen Quadratischen Abweichung der einzelnen Studienwerte vom arithmetischen Mittelwert und zeigt an, wie sich die Menge der Einzelwerte um das arithmetische Mittel streut.

Nimmt man die Quadrierung der Varianz wieder zurück, erhält man die Standardabweichung. Diese, auch als Standardfehler bezeichnet, gibt die durchschnittliche Streuung der Einzelwerte um das arithmetische Mittel an (Bücker, 1993) und dient somit als Maß für die Unsicherheit der Schätzung des arithmetischen Mittelwertes.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes wird überprüft, ob die Hypothese, die Daten seien in der Grundgesamtheit normalverteilt, angenommen werden darf oder verworfen werden muss. Hierfür wird die maximale Distanz zwischen den Daten und der idealen kumulierten Häufigkeit berechnet.

Die Signifikanz p entspricht der Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieses Wertes unter der Annahme, dass es sich bei den Daten um eine normalverteilte Grundgesamtheit handelt. Ein Signifikanzwert von 0,000 gibt dabei an, dass die Wahrscheinlichkeit, dass es sich in der Studie um eine Normalverteilung handelt, gleich Null ist.

Dementsprechend spricht ein hoher p -Wert für eine Normalverteilung. Für die nominal- und ordinalskalierten Daten werden die Häufigkeiten für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses in Absolutwerten und als relative Häufigkeiten in Prozent angegeben (Braeunig, 1994; Ramm, 1987).

7.1.2. Bivariate Verfahren

Mit Hilfe der bivariaten Verfahren werden Zusammenhänge zwischen zwei Variablen nach Art und Ausmaß analysiert. Es wird die Beziehungsstruktur von Merkmalsausprägungen verschiedener Variablen in einem Datensatz untersucht.

In der folgenden Datenanalyse werden von den bivariaten Verfahren die Kreuztabellierung und die Korrelationsanalyse angewendet.

Kreuztabellierung

Das einfachste Verfahren zur Veranschaulichung und Herausarbeitung von Zusammenhängen zwischen zwei oder mehreren Variablen ist die Kreuztabellierung. Die Kreuztabelle, in Form einer Matrix, enthält die Häufigkeiten, mit der jede Kombination bei den Untersuchungsobjekten auftritt. Für jede Kombinationsmöglichkeit existiert eine Zelle in der Tabelle, die Informationen über die

Beziehung zwischen den Variablen anzeigt. Man betrachtet die Spalten- und Reihenprozent. Sind die Unterschiede zwischen diesen groß, gibt es einen Zusammenhang zwischen den beiden betrachteten Merkmalen. Hier können aber noch keine Aussagen über Art und Stärke des Zusammenhangs getroffen werden (Norusis, 1993).

Ob die zu erkennenden Abhängigkeiten Allgemeingültigkeit haben, wird erst mit Hilfe der induktiven Statistik unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat-Testes überprüft.

Korrelationsanalyse

Zur Bestimmung des linearen Zusammenhanges zwischen zwei metrisch skalierten Variablen dient die Korrelationsanalyse, auch als einfache Korrelationsanalyse bezeichnet. Man unterscheidet noch die multiple Korrelationsanalyse, bei der die Beziehungsstrukturen von mehr als zwei Variablen betrachtet werden.

Mit Hilfe dieser Analyse lassen sich quantitative Gemeinsamkeiten zwischen den Meßwertpaaren zweier Variablen nachweisen, ohne dabei Hinweise darüber zu geben, welche Variable Ursache für die Ausprägung der anderen ist. Es wird die Stärke des Zusammenhangs gemessen.

Die Aussagen über die Strenge der Beziehung zwischen jeweils zwei Variablen trifft die einfache Korrelationsanalyse, indem sie den Grad der gemeinsamen Variation der

Variablen ermittelt. Dabei ist es das Ziel zu ermitteln, welcher Teil der Änderung der Merkmalswerte einer Variablen auf die Änderung der Merkmalswerte der anderen Variablen zurückzuführen ist und umgekehrt (Berekoven et al., 1987).

Das Maß für den Grad der gemeinsamen Variation zwischen den beiden Variablen ist der Korrelationskoeffizient. Voraussetzung für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ist die metrische Skalierung der beteiligten Variablen, die für alle Daten der Studie vorliegt.

Der Korrelationskoeffizient (r) kann Werte zwischen $-1 \leq r \leq +1$ annehmen. Werden die Extremwerte angenommen, bedeutet das folgendes:

§ $r = -1$

Es besteht ein vollständiger, negativer Zusammenhang zwischen den zwei Merkmalen, das heißt, je größer die eine Variable wird, desto kleiner wird die andere

§ $r = 0$

Es gibt keinen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen, sie sind völlig unabhängig voneinander.

§ $r = +1$

Es handelt sich um einen vollständigen, positiven Zusammenhang zwischen den beiden Variablen, das bedeutet, dass die eine Variable in dem gleichen Maß größer wird wie die andere.

Bei der Betrachtung von Zusammenhängen zwischen nominalskalierten Merkmalen kann nur eine Aussage getroffen werden, ob eine Abhängigkeit besteht oder nicht. Die Stärke des Zusammenhangs kann nicht ermittelt werden.

Die einfache Korrelationsanalyse ist lediglich in der Lage, lineare Zusammenhänge zwischen Variablen aufzuzeigen. Bei der Betrachtung von Abhängigkeiten zwischen mehreren Variablen liefert sie ungenaue Ergebnisse.

7.1.3. Multivariate Analysemethoden

Mit Hilfe der multivariaten Verfahren werden die Beziehungsstrukturen von mehr als zwei Variablen zueinander untersucht. Der Clusteranalyse kommt hier eine wichtige Rolle zu, die aber im Rahmen der vorliegenden Studie nicht angewendet werden kann. Aus diesem Grund wird auf diese Analyseverfahren nicht näher eingegangen.

7.2. Induktive Statistik

Damit die Ergebnisse, die mit Hilfe der deskriptiven Statistik erzielt wurden, als allgemeingültig interpretiert werden können, bedarf es Methoden der induktiven Statistik. Dafür stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung, die der Überprüfung von Hypothesen, die im groben Vorfeld der Studie aufgestellt wurden, dienen.

Die im Vorfeld der Untersuchung aufgestellten Hypothesen entsprechen Behauptungen über bestimmte Sachverhalte, deren Richtigkeit sich im Nachhinein durch die Studienergebnisse bestätigen muss. Diese Behauptungen haben bisher in der Theorie das Bewährungskriterium noch nicht überschritten. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass es eine Nullhypothese geben muss, die den derzeitigen Kenntnisstand vertritt und somit die Negation der Hypothese darstellt. Die statistische Prüfung auf Richtigkeit der Behauptungen wird immer an der Nullhypothese vorgenommen.

Die Untersuchung der Hypothesen wird dadurch erschwert, dass sich das Untersuchungsergebnis nur auf die Studie bezieht, die Hypothese aber auf die Grundgesamtheit. Zur Lösung dieses Problems wird ein Signifikanzniveau festgelegt. Dieses Signifikanzniveau wird auch als Irrtumswahrscheinlichkeit oder Ablehnungsbereich der Prüffunktion bezeichnet. Es liegt üblicherweise bei 5 % oder 1 %. Dabei spricht man bei 5 % von signifikanten Ergebnissen, bei 1 % von hoch signifikanten Ergebnissen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 5 % würden die Ergebnisse keine Signifikanz mehr aufweisen.

Statistische Signifikanz bedeutet, dass die Ergebnisse der Studie mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit nicht nur zufällig von dem bei Gültigkeit der Nullhypothese zu erwartenden Ergebnis abweichen (Nieschlag, 1991).

Führt die Prüfung der Nullhypothese zu keinem signifikanten Unterschied im Sinne der aufgestellten Hypothese, bedeutet das nicht gleichzeitig, dass die Nullhypothese

bestätigt ist. Die richtige Interpretation muss in diesem Falle lauten: Mit der durchgeführten Studie kann die Nullhypothese nicht verworfen werden (Bortz, 1993).

7.2.1. Chi-Quadrat-Test

Die untersuchungsadäquate Prüfgröße in dem vorliegenden Fall ist Chi-Quadrat, mit dessen Hilfe die Unabhängigkeit zweier oder mehrerer Variablen geprüft wird. Der Chi-Quadrat-Test, auch Unabhängigkeitstest genannt, untersucht im Wesentlichen die Abweichung einer empirischen von einer angenommenen theoretischen Verteilung und testet die Variablen auf Unabhängigkeit.

Der Chi-Quadrat-Test prüft eine hypothetische Ausgangsverteilung. Es gilt festzustellen, ob die Abweichungen innerhalb der Studie zufällig entstanden sind oder ob ein signifikanter Unterschied zur Prüfhypothese besteht. Die Abweichungen errechnen sich aus der Differenz der Häufigkeiten in der Stichprobe und dem Erwartungswert.

Die Voraussetzungen dafür, dass die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Testes auch signifikant sind, sind folgende:

- § Die erwarteten Häufigkeiten innerhalb der Tabelle müssen größer als 5 sein oder
- § Der Anteil der erwarteten Häufigkeiten, die kleiner als 5 sind, überschreitet 20 % nicht.

Desweiteren ist zu beachten, dass das Chi-Quadrat-Testmaß seinerseits abhängig ist von der Anzahl der Freiheitsgrade. Letztere werden wie folgt bestimmt:

- § Die Summe der Zeilensummen sowie die Summe der Spaltensummen ergeben den Studienumfang.
- § Daraus ergibt sich, dass $r-1$ Zeilensummen und $c-1$ Spaltensummen frei variierbar sind.
- § Folglich sind $-(r-1) \times (c-1)$ Zellenhäufigkeiten nicht festgelegt, das heißt, der Chi-Quadrat-Wert hat $(r-1) \times (c-1)$ Freiheitsgrade.

Der Vergleichswert zu der empirischen Verteilung ist der theoretische Wert. Der theoretische Chi-Quadrat-Wert, auch als kritischer Chi-Quadrat-Wert bezeichnet, ist der Tabelle der Chi-Quadrat-Verteilung zu entnehmen. Bei totaler statistischer Unabhängigkeit würde der Chi-Quadrat-Koeffizient den Wert Null annehmen. Das wäre der Fall, wenn die beobachteten Werte den erwarteten Häufigkeiten entsprechen. Je mehr die beobachteten Werte von den erwarteten abweichen, desto größer wird Chi-Quadrat.

Der Chi-Quadrat-Test ist ein Maß für die statistische Abhängigkeit. Er sagt nichts darüber aus, wie stark bzw. schwach diese statistische Beziehung ist. Dazu muss einer der folgenden Koeffizienten herangezogen werden.

7.2.2. Phi-Koeffizient

Ein Maß für die Stärke der statistischen Beziehung zweier Variablen ist der Phi-Koeffizient. Er errechnet sich aus der Maßzahl Chi-Quadrat. Bei totaler statistischer Unabhängigkeit ist der Phi-Wert gleich Null, bei totaler statistischer Abhängigkeit gleich Eins.

Zum Einsatz kommt dieser Koeffizient fast ausschließlich bei 2x2 –Kreuztabellen (Vierfeldertafel). Bei größeren Kreuztabellen ist der Phi-Koeffizient ungenau und wird dort durch Cramer's V ersetzt.

7.2.3. Cramer's V-Koeffizient

Der Cramer's V-Koeffizient ist das Maß für die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen bei größeren als 2x2 –Kreuztabellen und gibt an, wie stark oder schwach die Abhängigkeit zwischen den Variablen ist.

IV. Ergebnisse

Die Exzidate von Basalzellkarzinomen von 308 Patienten werden hinsichtlich ihrer Histologie, des Auftretens eines Residualtumors, einer diesbezüglich durchgeführten Nachresektion und ihres Rezidivverhaltens analysiert. Dabei werden neben den soziodemographischen Patientendaten, wie Alter und Geschlecht, die Tumorlokalisationen und der histologische Subtyp des jeweiligen Basalzellkarzinoms mitbetrachtet.

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie liefert Erkenntnisse über die neue 3D-Histologie nach Bollmann und das Rezidivverhalten der Basalzellkarzinome bei Vorhandensein eines histologischen Residualtumors und keiner daraus folgenden Nachresektion.

1. Soziodemographische Daten

Die in die Studie eingeschlossenen 308 Patienten haben ein mittleres Alter von 69,8 Jahren mit einer Abweichung von 1,44 Jahren in beide Richtungen. Das minimale Alter liegt bei 31 Jahren, das Maximum bei 95 Jahren. Die Patienten wurden in Altersklassen gruppiert, wobei die Klassenbreite jeweils 10 Jahre beträgt. Die Häufigkeitsverteilung ist in der folgenden Tabelle 2 und den Abbildungen 8 (absolute Häufigkeiten) und 9 (relative Häufigkeiten) dargestellt.

Von den 308 Patienten waren 161 (52,3 %) Männer und 147 (47,7 %) Frauen. Folglich waren die Männer leicht überrepräsentiert. Hinsichtlich des mittleren Alters

unterscheiden sich beide Geschlechter fast gar nicht. Es liegt bei den Männern bei 69,9 Jahren und bei den Frauen bei 69,7 Jahren.

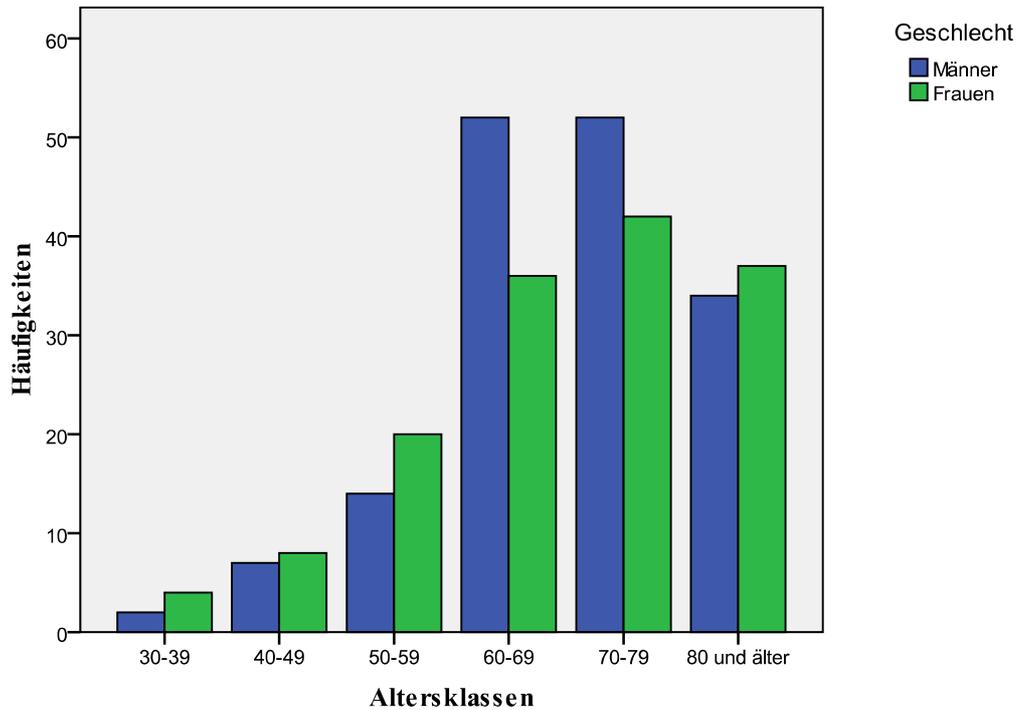


Abbildung 8: Häufigkeit des Basalzellkarzinoms bezogen auf die Altersklassen mit einer Klassenbreite von 10 Jahren und das Geschlecht

Altersklasse (Jahre)	Häufigkeit (Anzahl N)	Relative Häufigkeit (%)
30-39	6	1,9
40-49	15	4,9
50-59	34	11,0
60-69	88	28,6
70-79	94	30,5
80 und älter	71	23,1
Gesamt	308	100,0

Tabelle 2: Häufigkeit des Basalzellkarzinoms bezogen auf die Altersklassen

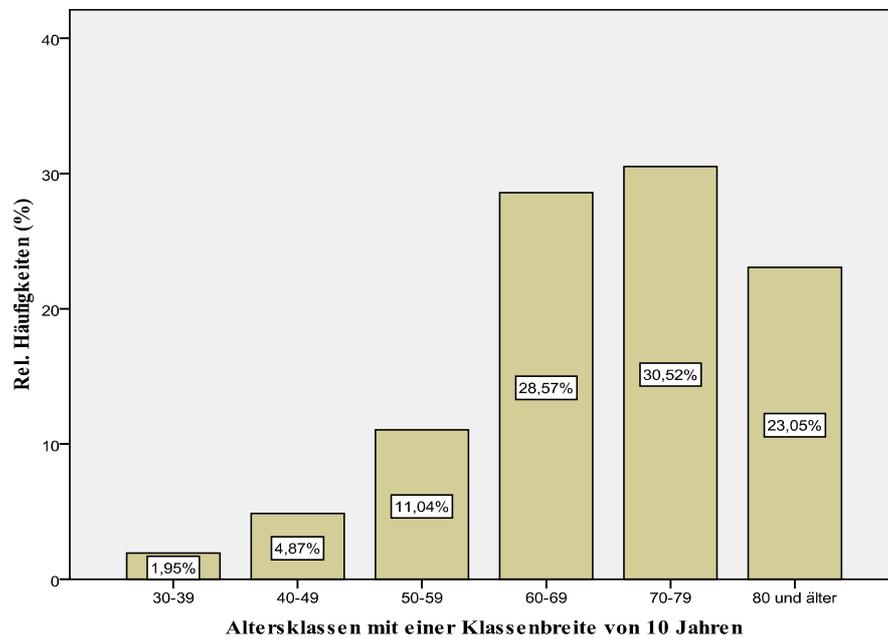


Abbildung 9: Relative Häufigkeit des Basalzellkarzinoms bezogen auf die Altersklassen mit einer Klassenbreite von 10 Jahren

Es ist auffällig, dass über 82 % der Studienteilnehmer mit Basalzellkarzinom 60 Jahre und älter sind. Der überwiegende Anteil, insgesamt knapp 60 %, befindet sich in einem Alter zwischen 60 – 79 Jahren.

Es ist wichtig, zu prüfen, ob die Altersstruktur der Studie der Altersstruktur der Grundgesamtheit entspricht.

In Abbildung 10 ist die Verteilung des Alters innerhalb der Studie im Vergleich zur Normalverteilung in der Grundgesamtheit dargestellt.

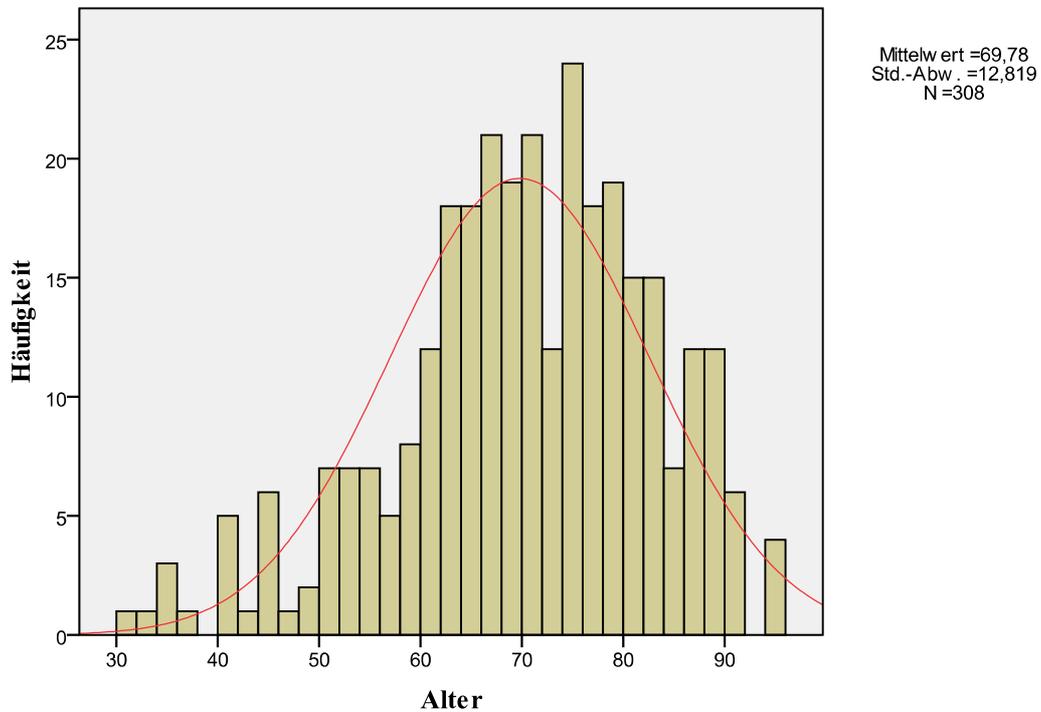


Abbildung 10: Vergleich der Altersverteilung innerhalb der Studie mit der Normalverteilung in der Grundgesamtheit

Die Abbildung 10 zeigt das Alter der Basalzellkarzinompatienten der Studie (Balken) im Vergleich zum Verlauf einer Normalverteilung, also hier dem Alter der Basalzellkarzinompatienten in der Grundgesamtheit (Kurve). Würde die vorliegende Studie hinsichtlich der Altersstruktur ein Abbild der Grundgesamtheit mit einem Mittelwert von 69,8 Jahren und einer Standardabweichung von 12,8 Jahren sein, dann würden die Werte der Verteilungskurve entsprechen.

Anhand des Histogramms ist zu erkennen, dass das Alter der Studie offenbar nicht perfekt normalverteilt ist, aber auch nicht wesentlich von einer Normalverteilung abweicht. Zieht man nun den Test der Normalverteilung, den Kolmogorov-Smirnov-Test, heran, bestätigt dieser, dass aus statistischer Sicht keine Normalverteilung vorliegt.

2. Lokalisation des Basalzellkarzinoms

Bei fast 70 %, das entspricht 212 Patienten, befindet sich das Basalzellkarzinom im Kopfbereich. Der Hals ist als Lokalisation für Basalzellkarzinome mit 4,2% (13 Probanden) am seltensten aufgetreten. Die genauen Häufigkeitsverteilungen sind der Abbildung 11 sowie der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tumorlokalisation

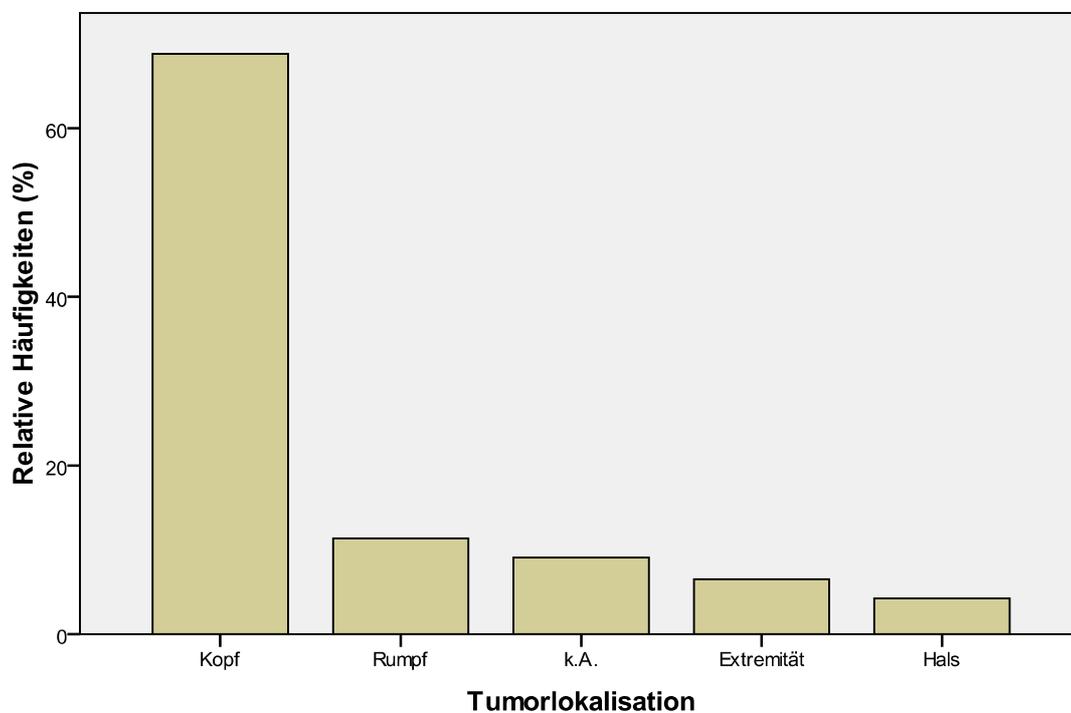


Abbildung 11: Relative Häufigkeiten (%) der Lokalisation von Basalzellkarzinomen

Tumorlokalisation	Häufigkeit (Anzahl N)	Relative Häufigkeit (%)
Kopf	212	68,8
Rumpf	35	11,4
Hals	13	4,2
Extremität	20	6,5
Keine Angabe	28	9,1
Gesamt	308	100,0

Tabelle 3: Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Lokalisationen der Basalzellkarzinome

3. Tumorlokalisation in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Im Folgenden wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der jeweiligen Lokalisation des Basalzellkarzinoms gibt. Wie in Tabelle 4 und Abbildung 12 zu sehen ist, befinden sich die Basalzellkarzinome in allen Altersgruppen überwiegend im Kopfbereich. Auffällig ist, dass der prozentuale Anteil der dort lokalisierten Basalzellkarzinome mit zunehmendem Alter ansteigt. Liegt er bei den 30-49 Jährigen bei ca. 50 %, so steigt er ab 50 Jahre auf über 75% an und erreicht seinen Höhepunkt mit fast 83% in der Altersklasse der über 80 Jährigen. Der zweithäufigste Ort für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms ist der Rumpf. Auch dies gilt für alle Altersklassen. Prozentual am höchsten ist der Anteil innerhalb der 30 – 49 Jahre alten Patienten. An den Extremitäten treten Basalzellkarzinome insgesamt selten auf, mit einem prozentualen Anteil zwischen 8,2-8,5% sind sie bei den 60-79 Jährige am häufigsten vertreten. Innerhalb der Altersklasse der 30-39 Jährigen ist die Basalzellkarzinomlokalisierung ‚Extremitäten‘ und ‚Hals‘ gar nicht vertreten. Das Basalzellkarzinom am Hals findet sich innerhalb der 40-59 Jahre alten Patienten mit jeweils 6,7% Anteil. Hinsichtlich der Lokalisation ergibt sich jedoch zwischen den Altersklassen kein signifikanter Unterschied.

Altersklassen (Jahre)	Tumorlokalisation				Gesamt
	<i>Kopf</i>	<i>Rumpf</i>	<i>Extremitäten</i>	<i>Hals</i>	
30-39	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100 %)
40-49	7 (46,7%)	6 (40,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	15 (100%)
50-59	23(76,7%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	30 (100%)
60-69	62(75,6%)	10 (12,2%)	7 (8,5%)	3 (3,7%)	82 (100%)
70-79	65(76,5%)	9 (10,6%)	7 (8,2%)	4 (4,7%)	85 (100%)
80 und älter	53(82,8%)	4 (6,3%)	4 (6,3%)	3 (4,7%)	64 (100%)
Gesamt	212(75,7%)	35 (12,5%)	20 (7,1%)	13 (4,6%)	280 (100%)

Tabelle 4: Kreuztabelle zum Zusammenhang zwischen dem Alter und der Lokalisationen der Basalzellkarzinome

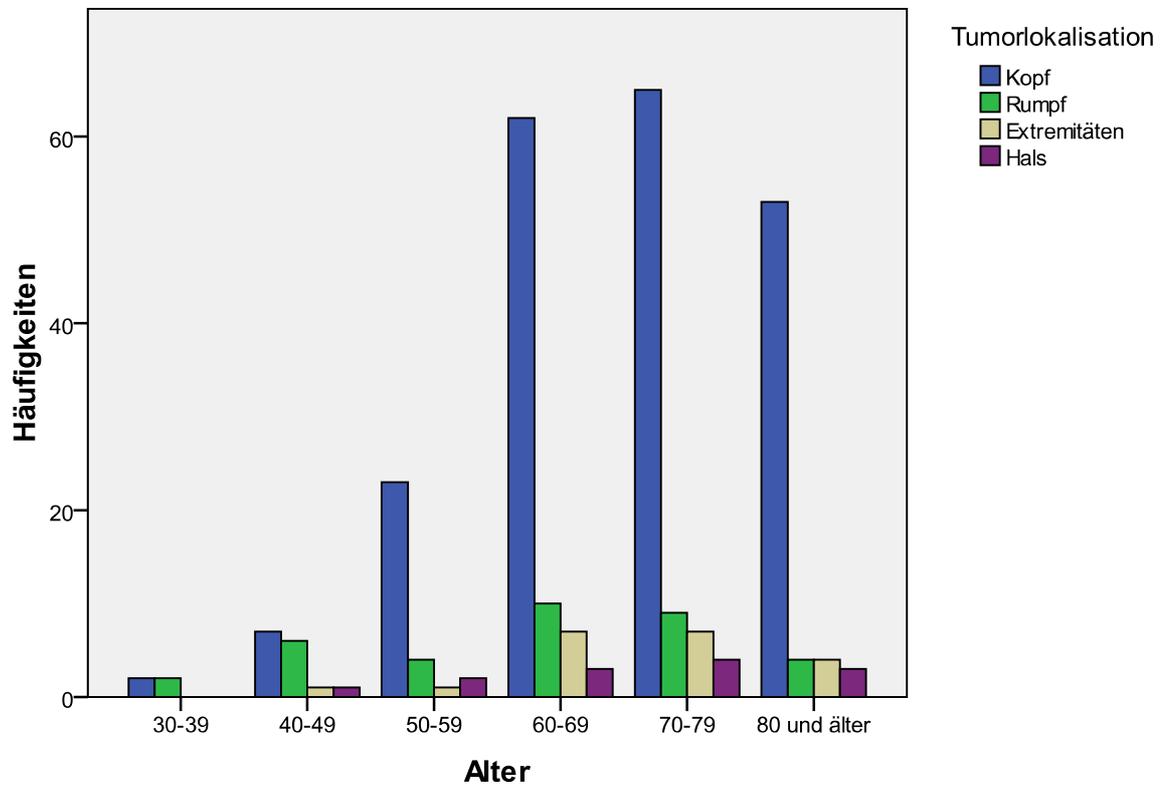


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Alter und der Tumorlokalisation in absoluten Häufigkeiten

Die Abbildung 12 zeigt in der Übersicht nocheinmal die ansteigende Häufigkeit von Basalzellkarzinomen bis zu einem Alter von 79 Jahren im Allgemeinen und der Anzahl der Tumoren im Kopfbereich im Speziellen. Danach ist die Inzidenz wieder leicht rückläufig.

4. Histologischer Subtyp der Basalzellkarzinome

Bei der Analyse, welcher histologische Subtyp der Basalzellkarzinome der häufigste ist bzw., ob und welche Unterschiede in den Erscheinungsformen zu erkennen sind, fällt auf, dass das noduläre Basalzellkarzinom mit einem prozentualen Anteil von 68,5 % (211 Patienten) mit Abstand am häufigsten aufgetreten ist. Gefolgt wird es vom superfiziellen Basalzellkarzinom (15,4 %) und dem ulzerierenden (14,1 %). Das sklerodermiforme ist hier, mit knapp über 1 %, die seltenste Variante. Das Abbild der histologischen Subtypen ist in Abbildung 13 und Tabelle 5 dargestellt.

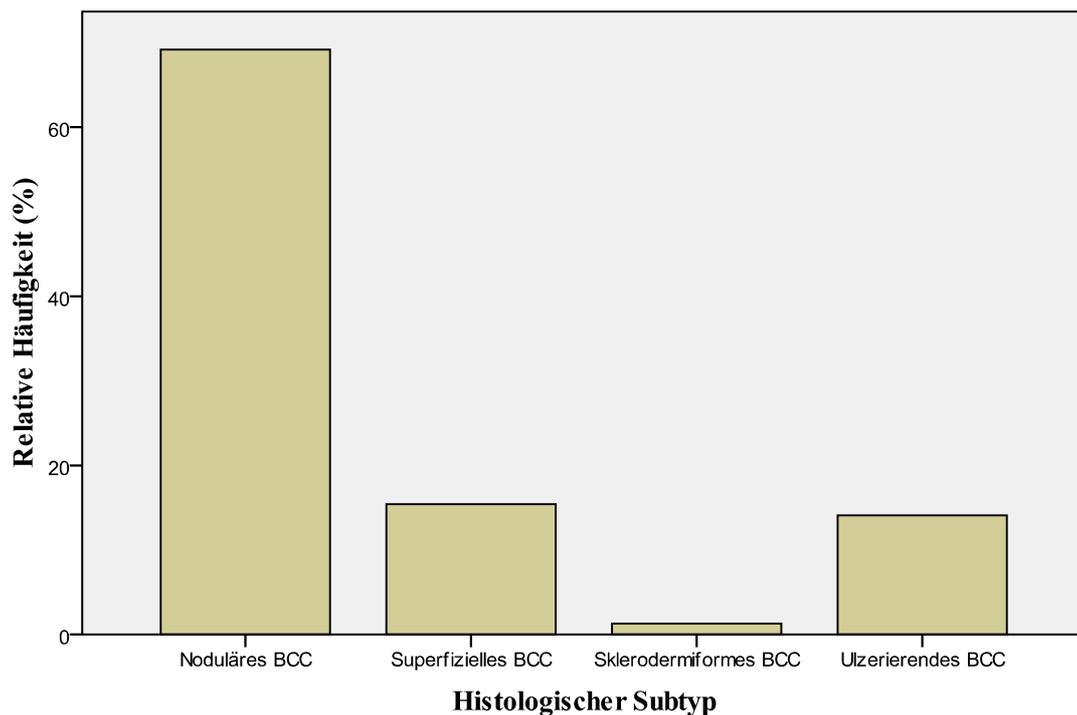


Abbildung 13: Relative Häufigkeiten der histologischen Subtypen der Basalzellkarzinome

Histologischer Subtyp des BCC	Anzahl (N)	Relative Häufigkeit (%)
Noduläres BCC	211	68,5
Superfizielles BCC	47	15,3
Sklerodermiformes BCC	4	1,3
Ulzerierendes BCC	43	14,0
Keine Angabe	3	1,0
Gesamt	308	100,0

Tabelle 5: Häufigkeiten der histologischen Subtypen der Basalzellkarzinome

5. Histologischer Subtyp der Basalzellkarzinome und Alter der Probanden

Es stellte sich die Frage, ob und inwiefern das Alter der Patienten Unterschiede in der histologische Subtypisierung der Basalzellkarzinome erkennen lässt. In der folgenden Abbildung 14 und Tabelle 6 ist eindeutig zu erkennen, dass das noduläre bzw. solide Basalzellkarzinom in allen Altersklassen der überwiegende histologische Subtyp des Tumors ist.

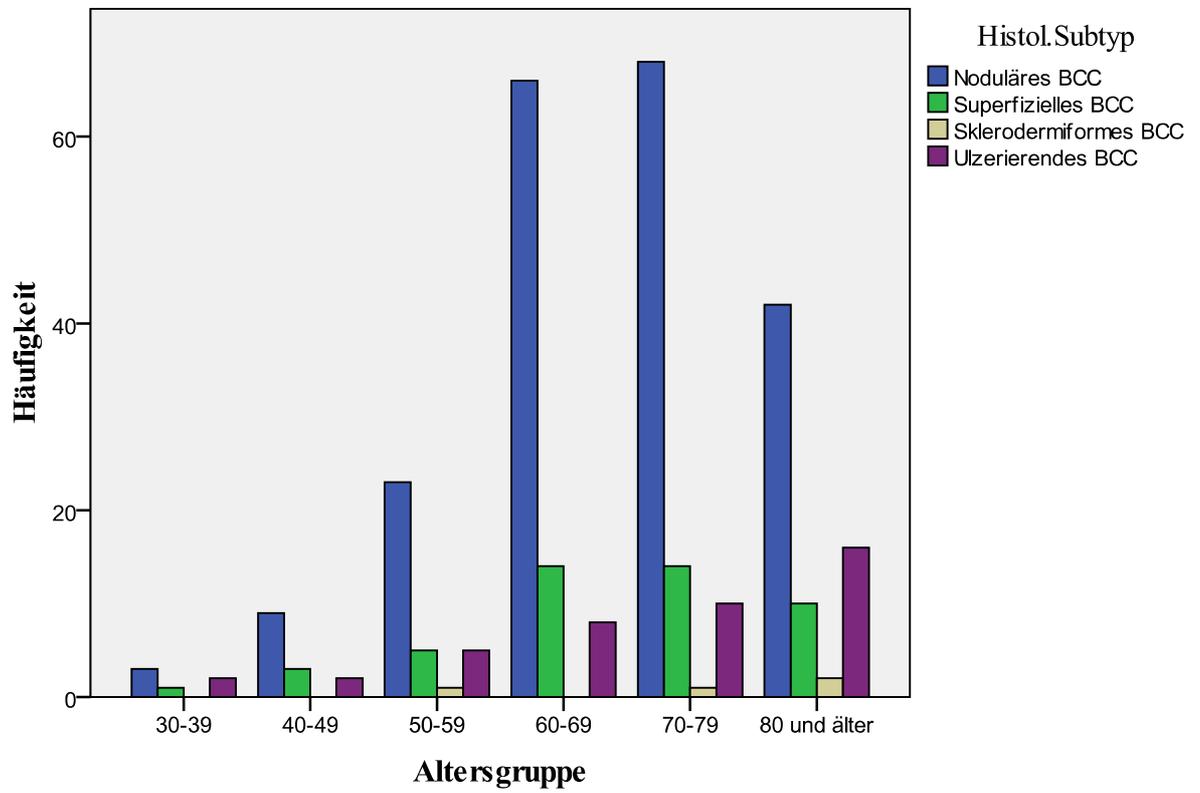


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dem Alter und der histologischen Subtypisierung der Basalzellkarzinome (absolute Häufigkeiten)

	Histol.Subtyp				Gesamt
	<i>Noduläres BCC</i>	<i>Superfizielles BCC</i>	<i>Sklerodermiformes BCC</i>	<i>Ulzerierendes BCC</i>	
Alter 30-39	3 50,0%	1 16,7%	0 ,0%	2 33,3%	6 100,0%
40-49	9 64,3%	3 21,4%	0 ,0%	2 14,3%	14 100,0%
50-59	23 67,6%	5 14,7%	1 2,9%	5 14,7%	34 100,0%
60-69	66 75,0%	14 15,9%	0 ,0%	8 9,1%	88 100,0%
70-79	68 73,1%	14 15,1%	1 1,1%	10 10,8%	93 100,0%
80 und älter	42 60,0%	10 14,3%	2 2,9%	16 22,9%	70 100,0%
Gesamt	211 69,2%	47 15,4%	4 1,3%	43 14,1%	305 100,0%

Tabelle 6: Kreuztabelle zum Zusammenhang zwischen dem Alter und der histologischen Subtypen von Basalzellkarzinomen

6. Tumorlokalisation und histologischer Subtyp

Hier ist die Antwort auf die Frage von Interesse, ob der Ort, an dem das Basalzellkarzinom entsteht, und die Art des Basalzellkarzinoms voneinander abhängig sind bzw., ob ein Zusammenhang in eine Richtung besteht.

Das noduläre Basalzellkarzinom, das bleibt hier festzustellen, tritt an allen untersuchten Tumorlokalisationen prozentual am häufigsten auf. Bei den 211 Patienten mit Basalzellkarzinomen im Kopfbereich tritt das noduläre Basalzellkarzinom mit 70,1 % auf, gefolgt von der ulzerierenden Variante mit 17,5 %. Das superfizielle Basalzellkarzinom hat in diesem Bereich einen Anteil von 10,9%. Mit 1,4 % ist das sklerodermiforme Basalzellkarzinom im Kopfbereich am geringsten vertreten. Die Basalzellkarzinome am Rumpf verteilen sich bei den betrachteten 34 Patienten mit 61,8 % auf das noduläre Basalzellkarzinom, gefolgt vom superfiziellen mit 35,3 %. Die ulzerierende Variante ist mit 2,9 % am Rumpf vertreten, während das sklerodermiforme Basalzellkarzinom gar nicht auftritt. An den Extremitäten, 20 Patienten sind betroffen, erkrankte auch hier mit 65 % der höchste Anteil an der nodulären Variante. Danach folgen das ulzerierende bzw. superfizielle Basalzellkarzinom mit 20 % bzw. 15 %. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom ist nicht vertreten. Am Hals liegt der Anteil des nodulären Basalzellkarzinoms von 13 Erkrankten mit 46,2 % zwar auch an erster Stelle, allerdings folgt die superfizielle Variante in geringem Abstand mit 38,5 %. Jedoch lässt sich auch hier kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der histologischen Subtypisierung der Basalzellkarzinome bezogen auf die Tumorlokalisation feststellen. Die Abbildung 15 zeigt den Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und histologischem Subtyp der Basalzellkarzinome.

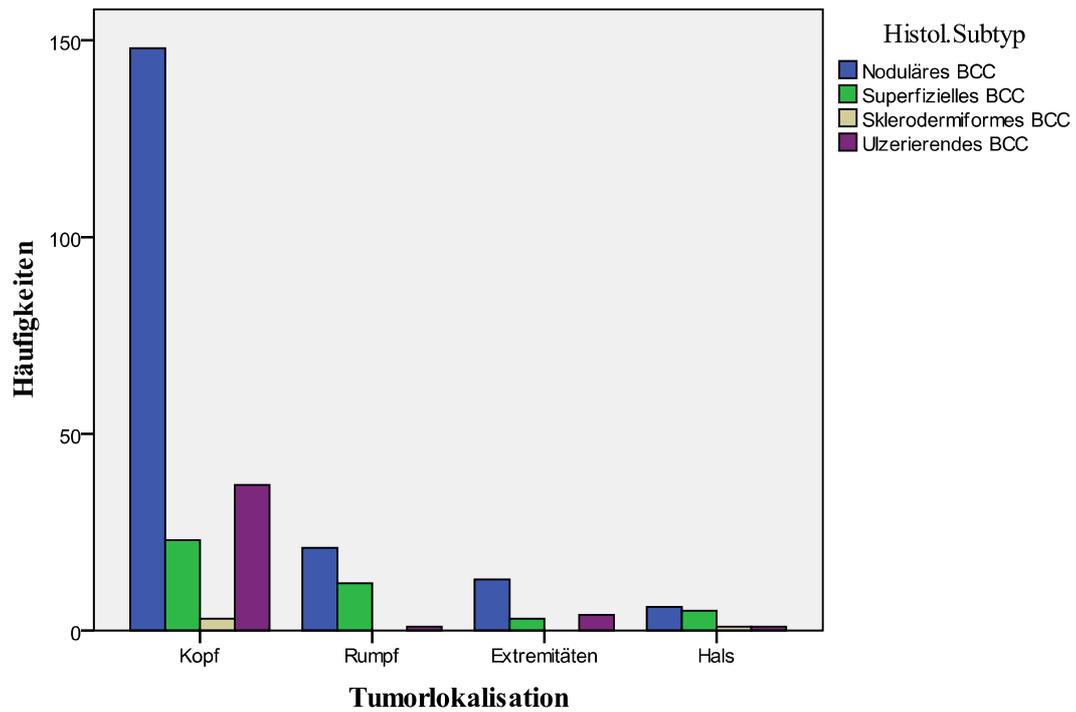


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und der histologischen Subtypisierung der Basalzellkarzinome (absolute Häufigkeiten)

Tumorlokalisation	Histol.Subtyp				Gesamt
	<i>Noduläres BCC</i>	<i>Superfizielles BCC</i>	<i>Sklerodermiformes BCC</i>	<i>Ulzerierendes BCC</i>	
Kopf	148 70,1%	23 10,9%	3 1,4%	37 17,5%	211 100,0%
Rumpf	21 61,8%	12 35,3%	0 ,0%	1 2,9%	34 100,0%
Extremitäten	13 65,0%	3 15,0%	0 ,0%	4 20,0%	20 100,0%
Hals	6 46,2%	5 38,5%	1 7,7%	1 7,7%	13 100,0%
Gesamt	188 67,6%	43 15,5%	4 1,4%	43 15,5%	278 100,0%

Tabelle 7: Kreuztabelle zum Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Basalzellkarzinome und der histologischen Subtypisierung

7. Auftreten histologischer Residualtumoren zur Resektionsrandbeurteilung

Die Frage, ob das Basalzellkarzinomexzidat den Zustand ‚R0‘ oder ‚R1‘ hat, ist, neben der Frage zur Art des Tumors, die zentrale Frage bei der histologischen Beurteilung des chirurgischen Exzidates.

Insgesamt sind 191 Exzidate der Basalzellkarzinome histologisch tumorfrei - als ‚R0‘ - erkannt worden, das entspricht einem Anteil von 62 %. Bei 117 Basalzellkarzinomexzidaten hingegen, also 38 %, wurden Resttumorausläufer festgestellt. Die absoluten und relativen Häufigkeiten sind den folgenden Abbildungen 16 und 17 und der Tabelle 8 zu entnehmen.

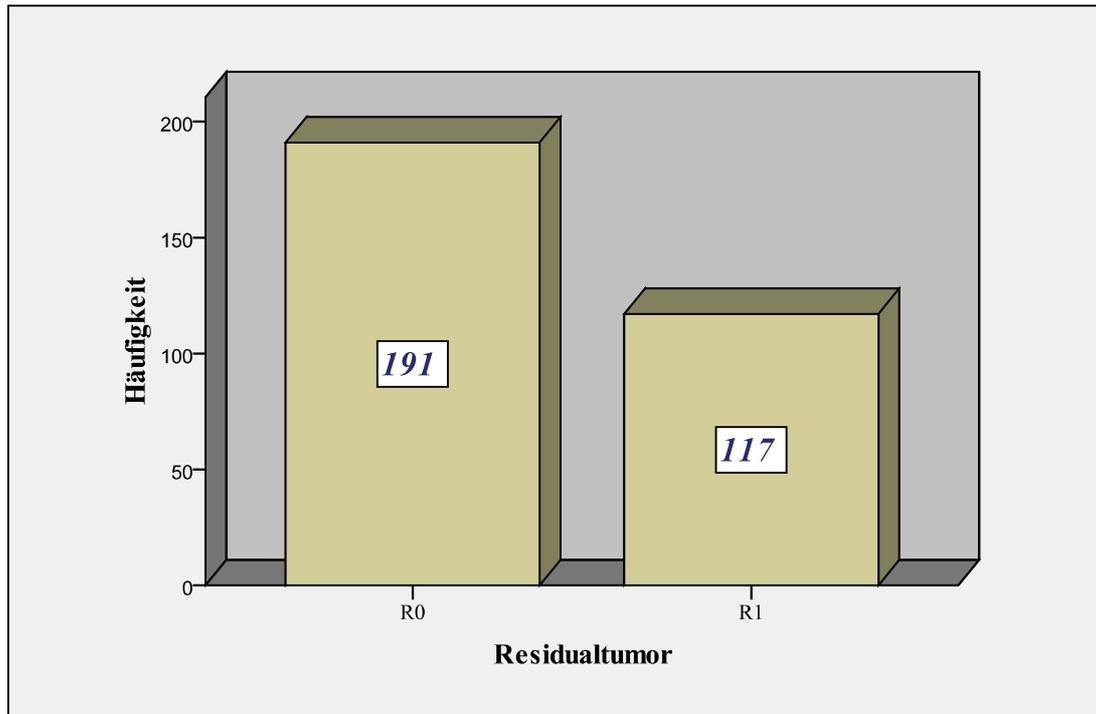


Abbildung 16: Häufigkeiten (Anzahl N) des Auftretens von mikroskopischen Residualtumoren (R1) und tumorfreien Exzidaträndern (R0)

Residualtumor	Häufigkeit (Anzahl N)	Relative Häufigkeit (%)
R0	191	62,01
R1	117	37,99
Gesamt	308	100,0

Tabelle 8: Häufigkeiten des Auftretens von mikroskopischen Residualtumoren (R1) und tumorfreien Exzidaträndern (R0)

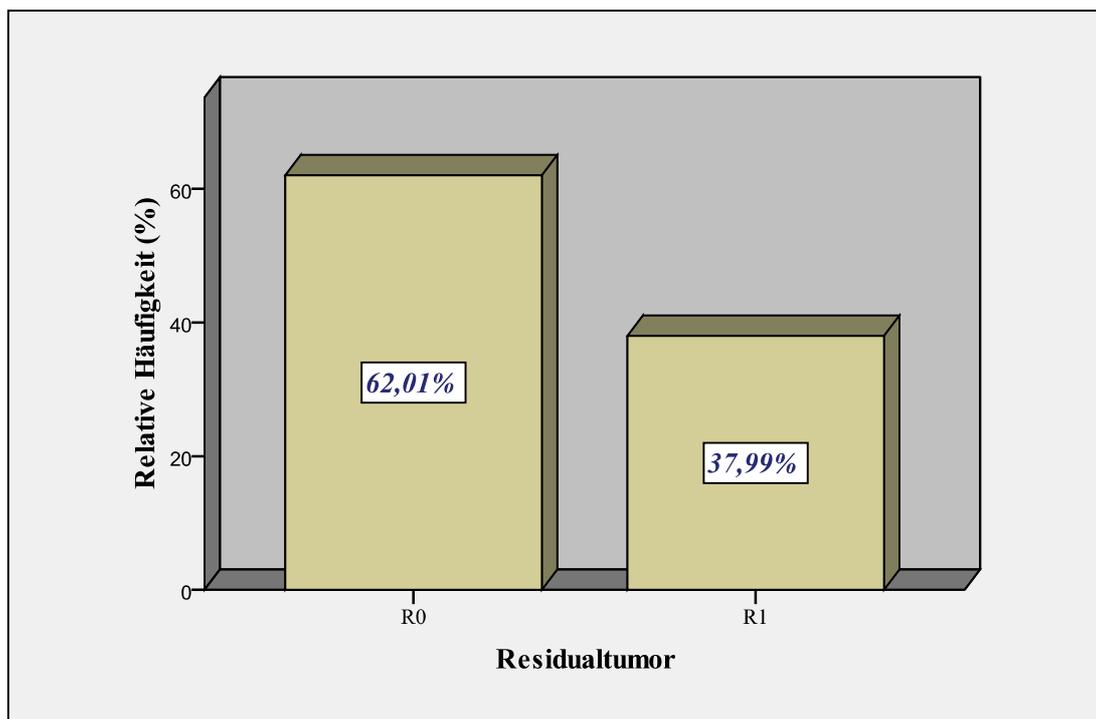


Abbildung 17: Relative Häufigkeiten (%) des Auftretens von mikroskopischen Residualtumoren (R1) und tumorfreien Exzidaträndern (R0)

8. Mikroskopischer Residualtumor und histologische Subtypisierung

Nachfolgend wird betrachtet, ob das Auftreten von Residualtumoren vom Subtyp des Basalzellkarzinoms abhängig ist (Tabelle 9, Abbildung 18). Von 188 Basalzellkarzinomexzidaten, die histologisch tumorfrei, im Sinne von ‚R0‘ sind, entfällt der überwiegende Anteil mit 78,7% auf die nodulären Basalzellkarzinome. Danach folgt mit großem Abstand und einem prozentualen Anteil von 14,9 % die superfizielle Variante. Im Gegensatz dazu kann man beim mikroskopischen Vorhandensein von Resttumorausläufern ‚R1‘ zwei große histologische Subtypgruppen identifizieren, zum Einen das noduläre Basalzellkarzinom, hier mit 53,8 % und zum Anderen das ulzerierende Basalzellkarzinom mit einem prozentualen Anteil von 28,2 %. Das superfizielle Basalzellkarzinom schlägt sich hier immerhin noch mit 16,2 % nieder. Sowohl bei ‚R0‘ als auch bei ‚R1‘ sind die Anteile der sklerodermiformen Varianten, mit 1,1% bzw. 1,7 %, sehr gering. Signifikante Unterschiede zwischen dem Auftreten eines Residualtumors und der histologischen Subtypisierung der Basalzellkarzinome bestehen nicht.

Residualtumor	<i>Histologischer Subtyp</i>				
	<i>Noduläres BCC</i>	<i>Superfizielles BCC</i>	<i>Sklerodermiformes BCC</i>	<i>Ulzerierendes BCC</i>	
R0	148 78,7%	28 14,9%	2 1,1%	10 5,3%	188 100%
R1	63 53,8%	19 16,2%	2 1,7%	33 28,2%	117 100%
Gesamt	211 69,2%	47 15,4%	4 1,3%	43 14,1%	305 100%

Tabelle 9 : Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und der Subtypisierung der Basalzellkarzinome

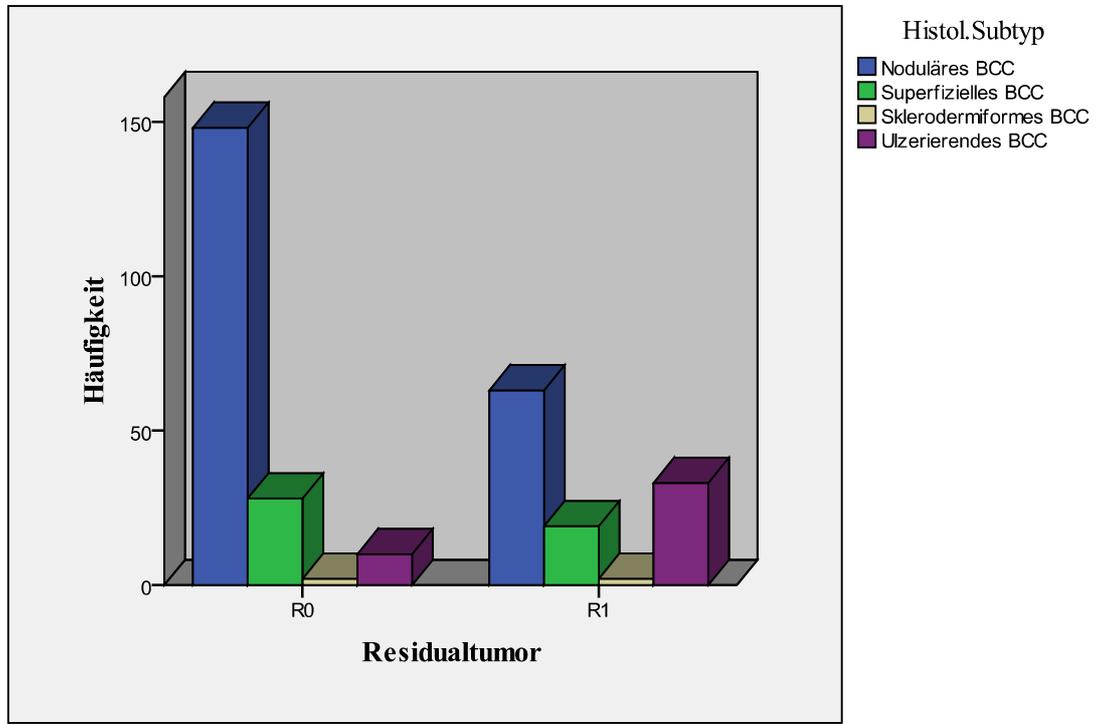


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und der Subtypisierung der Basalzellkarzinome

9. Mikroskopische Residualtumoren und daraus folgende Therapiekonsequenzen

Bei histo-pathologischer Feststellung eines mikroskopischen Residualtumors im Sinne von ‚R1‘, ist die Nachresektion zur Sicherung der Tumorfreiheit der Resektionsränder die Therapie der Wahl. Beim Basalzellkarzinom gibt es hierbei, wie bereits an anderer Stelle erwähnt, Ausnahmen. Bei den Patienten, bei denen Randständigkeit des Basalzellkarzinoms nachgewiesen wurde, sind lediglich 48,3 % nachreseziert worden. Bei dem überwiegenden Teil von 51,7 % erfolgte keine weitere chirurgische Therapie. Die betreffenden Häufigkeiten sind in Tabelle 10 und Abbildung 19 dargestellt.

Residualtumor	<i>Nachresektion</i>		Gesamt
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
R0	0 0%	190 100%	190 100%
R1	56 48,3%	60 51,7%	116 100%
Gesamt	56 18,3%	250 81,7%	306 100%

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und einer daraus folgenden Nachresektion

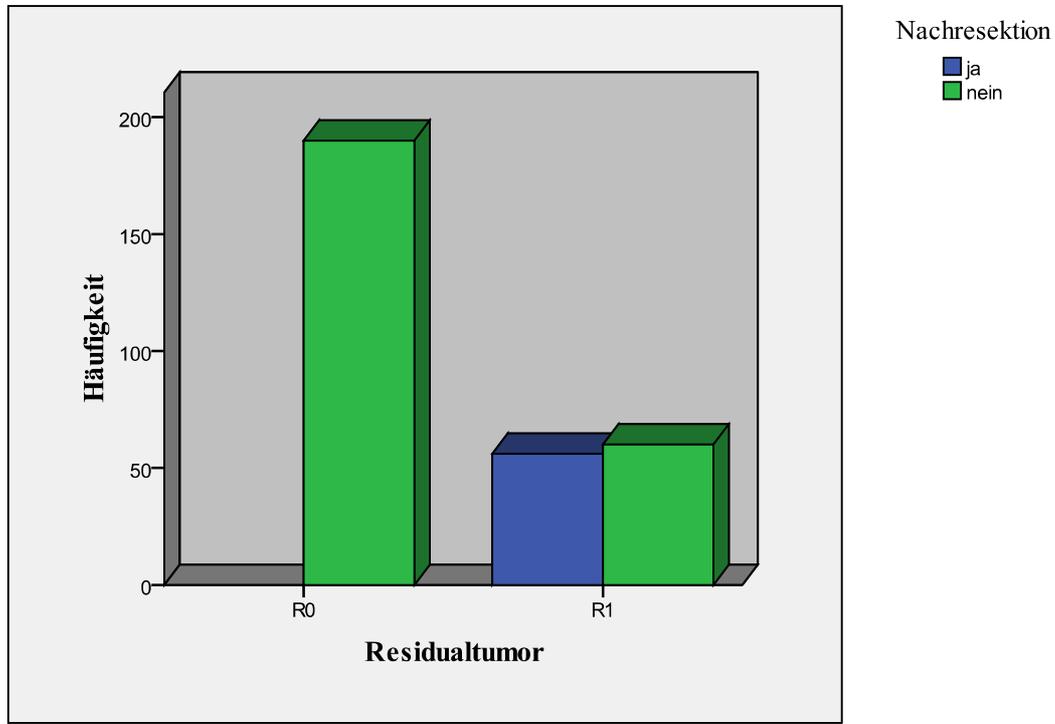


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und einer daraus folgenden Nachresektion

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Residualtumors und einer möglichen Nachresektion ist statistisch signifikant. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Korrelationskoeffizienten ergibt sich eine vollständige, negative Abhängigkeit.

10. Unterschiede in der Therapie bei Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors hinsichtlich des Alters der Patienten

Je höher der prozentuale Anteil der ‚R0‘-resezierten Basalzellkarzinome desto niedriger ist die Quote an Nachresektionen. Diese Abhängigkeit ist statistisch gesichert. Jetzt wird geprüft, ob die Therapieoption ‚Nachresektion‘ zusätzlich mit dem Alter der Patienten zusammenhängt (Tabelle 11).

<i>Altersklassen (Jahre) bei vorliegender ‚R1‘- Situation</i>	Nachresektion		<i>Gesamt</i>
	ja	nein	
30-39	1 33,3%	2 66,7%	3 100%
40-49	4 50,0%	4 50,0%	8 100%
50-59	9 56,3%	7 43,8%	16 100%
60-69	16 48,5%	17 51,5%	33 100%
70-79	11 44,0%	14 56,0%	25 100%
80 und älter	15 48,4%	16 51,6%	31 100%

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und einer Nachresektion bezogen auf das Alter der Patienten

Wie in Tabelle 11 ersichtlich, ist die Anzahl der Nachresektionen bei nachgewiesenem Residualtumor ‚R1‘ nach Altersklassen verschieden. Innerhalb der Altersklasse der 30-39 Jährigen hätte eine diesbezügliche Aussage keine Relevanz, da absolut nur 3 Patienten betroffen sind. Bei den 40-49 Jahre alten Patienten sind 50 % der ‚R1‘-Zustände nachreseziert worden, die andere Hälfte nicht. Auch hier ist aufgrund der geringen Fallzahl von 8 Patienten die statistische Signifikanz nicht gegeben. Betrachtet man nun die 50-59 Jährigen, fällt auf, dass hier mehr Patienten mit ‚R1‘-Situation chirurgisch nachexzidiert werden, als innerhalb der anderen betrachteten Altersklassen. Insgesamt sind es 56,3 %, das entspricht dem Maximum an stattfindenden Nachresektionen bei nachgewiesenem mikroskopischem Residualtumor. Bei den verbleibenden Altersklassen liegt der prozentuale Anteil an stattfindenden Nachresektionen unter 50 %. Bei den 60-69 Jahre alten Patienten sind es 48,5 %, ebenso wie bei den über 80 Jährigen. Der Anteil an einer erneuten chirurgischen Intervention nach ‚R1‘-Diagnose sinkt bei den 70-79 Jährigen um 4,5 % auf insgesamt 44 % ab. Die Abhängigkeit zwischen der Nachresektion und dem Alter der Patienten ist für die Altersklassen der 60-69 Jährigen und der 80 Jahre und älteren Patienten statistisch gesichert. Allerdings lässt sich kein signifikanter Unterschied der Nachresektionsraten hinsichtlich dieser Altersklassen feststellen.

11. Unterschiede in der Therapie bei Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors hinsichtlich der Art des Basalzellkarzinoms

Hier wird der Frage nachgegangen, ob der histologische Subtyp der Basalzellkarzinome einen Einfluss auf die weitere Therapieentscheidung nach histologischer Sicherung einer ‚R1‘-Situation hat (Tabelle 12).

<i>Histologischer Subtyp bei vorliegender ‚R1‘-Situation</i>	Nachresektion		<i>Gesamt</i>
	ja	nein	
<i>Noduläres BCC</i>	30 48,4%	32 51,6%	62 100%
<i>Superfizielles BCC</i>	10 52,6%	9 47,4%	19 100%
<i>Sklerodermiformes BCC</i>	1 50,0%	1 50,0%	2 100%
<i>Ulzerierendes BCC</i>	15 45,5%	18 54,5%	33 100%

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und einer Nachresektion in Abhängigkeit vom Subtyp der Basalzellkarzinome

Innerhalb der unterschiedlichen histologischen Subtypen der Basalzellkarzinome liegen die chirurgischen Nachresektionsraten bei mikroskopisch nachgewiesenem Residualtumor nah beieinander. Mit einem prozentualen Anteil von 52,6 % bei 19 betroffenen Patienten weist das superfizielle Basalzellkarzinom die höchste Nachexzisionsrate auf. Bei den ‚R1‘ gesicherten nodulären Varianten sind nur 48,4 %, also weniger als die Hälfte der 62 Patienten, chirurgisch nachbehandelt worden. Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und einer Nachresektion in Abhängigkeit vom Subtyp der Basalzellkarzinome ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

12. Unterschiede bei der Nachresektion nach Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors unter Beachtung der Tumorlokalisation

Die Nachresektionsraten nach Feststellung von mikroskopischen Residualtumoren liegen im Durchschnitt bei 50%. Ob und inwiefern die Lokalisation des Basalzellkarzinoms etwas mit der Entscheidung für oder gegen eine weitere chirurgische Intervention zur Herstellung der ‚R0‘-Situation hat, wird im Folgenden untersucht.

<i>Tumorlokalisation bei vorliegender ‚R1‘-Situation</i>	Nachresektion		<i>Gesamt</i>
	ja	nein	
<i>Kopf</i>	44 51,8%	41 48,2%	85 100%
<i>Rumpf</i>	4 40,0%	6 60,0%	10 100%
<i>Extremitäten</i>	3 33,3%	6 66,7%	9 100%
<i>Hals</i>	2 66,7%	1 33,3%	3 100%

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines mikroskopischen Residualtumors und einer Nachresektion in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Es ist eindeutig erkennbar (Tabelle 13), dass es hinsichtlich einer Nachresektion bei gesichertem ‚R1‘-Zustand, bezogen auf die verschiedenen Basalzellkarzinomlokalisationen Unterschiede in den chirurgischen Nachexzisionsraten gibt. Der Maximalwert wird bei Tumoren, die sich im Halsbereich befinden, erreicht. Hier wird mit knapp 67 % ein sehr großer Anteil an auftretenden mikroskopischen

Residualtumoren chirurgisch nachexzidiert. Allerdings ist die absolute Anzahl (3) der betrachteten Patienten gering. Die zweithöchste Nachresektionsrate haben Basalzellkarzinome im Kopfbereich. Es werden fast 52 % der als ‚R1‘-spezifizierten Tumore chirurgisch nachbehandelt. Dieser Zusammenhang ist statistisch gesichert. Insgesamt sind 85 Patienten betroffen. Für die Basalzellkarzinomlokalisationen im Rumpf- und Extremitätenbereich sinkt der Anteil an erneuter chirurgischer Intervention nach festgestelltem ‚R1‘-Zustand auf 40 % bzw. sogar 33,3% an den Extremitäten. Bei den beiden letztgenannten Tumororten überwiegen alternative Therapieansätze.

13. Basalkarzinomrezidive

Die 308 Basalzellkarzinom-Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs innerhalb eines Zeitraumen von 2-5 Jahren nachgehalten. Von insgesamt 197 der betreffenden Patienten sind diesbezüglich Angaben vorhanden. Das Ergebnis ist in Tabelle 14 und Abbildung 20 dargestellt.

Rezidiv	Häufigkeit (Anzahl)	Relative Häufigkeit (%)
ja	12	6,1
nein	185	93,9
Gesamt	197	100,0

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten des Auftretens eines Rezidivs

Es ist erkennbar, dass die Rezidivrate bei Basalzellkarzinomen mit einem prozentualen Anteil von 6,1 % niedrig ist, das entspricht 12 der hier eingeschlossenen 197 Patienten.

Im Umkehrschluss sind knapp 94 % innerhalb des betrachteten Zeitraums rezidivfrei geblieben.

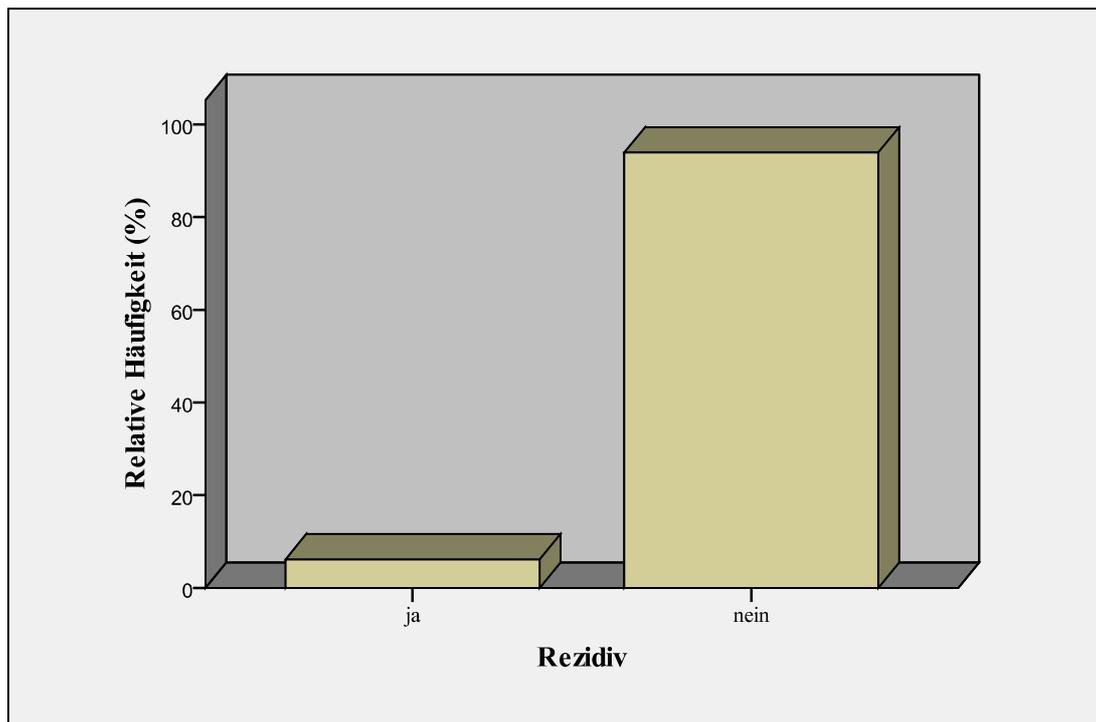


Abbildung 20: Relative Häufigkeiten des Auftretens eines Rezidivs

14. Rezidive in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Die Rezidivrate bei Basalzellkarzinomen ist wie zuvor beschrieben niedrig. Jetzt wird analysiert, ob es hinsichtlich des Alters Unterschiede bei den Rezidivraten gibt. Tabelle 15 und Abbildung 21 zeigen den Zusammenhang.

Altersklassen (Jahre)	Rezidiv		Gesamt
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
30-39	1 50,0%	1 50,0%	2 100%
40-49	1 7,7%	12 92,3%	13 100%
50-59	0 ,0%	25 100%	25 100%
60-69	4 7,0%	53 93,0%	57 100%
70-79	4 6,7%	56 93,3%	60 100%
80 und älter	2 5,0%	38 95,0%	40 100%
Gesamt	12 6,1%	185 93,9%	197 100%

Tabelle 15: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit von Alter der Patienten

Die Rezidivraten sind in allen betrachteten Altersklassen niedrig. Der prozentuale Anteil liegt bei den 40-über 80 jährigen Patienten zwischen 0% und 7,7 %. Einzig bei den 30-39 Jährigen ist er mit 50 % ausgewiesen. Das findet seine Begründung in der absoluten Anzahl der betrachteten, betroffenen Patienten dieser Alterklasse. Hier fallen nur 2 Patienten insgesamt in diese Kategorie und bei einem davon ist ein Rezidiv aufgetreten. Signifikante Unterschiede liegen nicht vor (Abbildung 21).

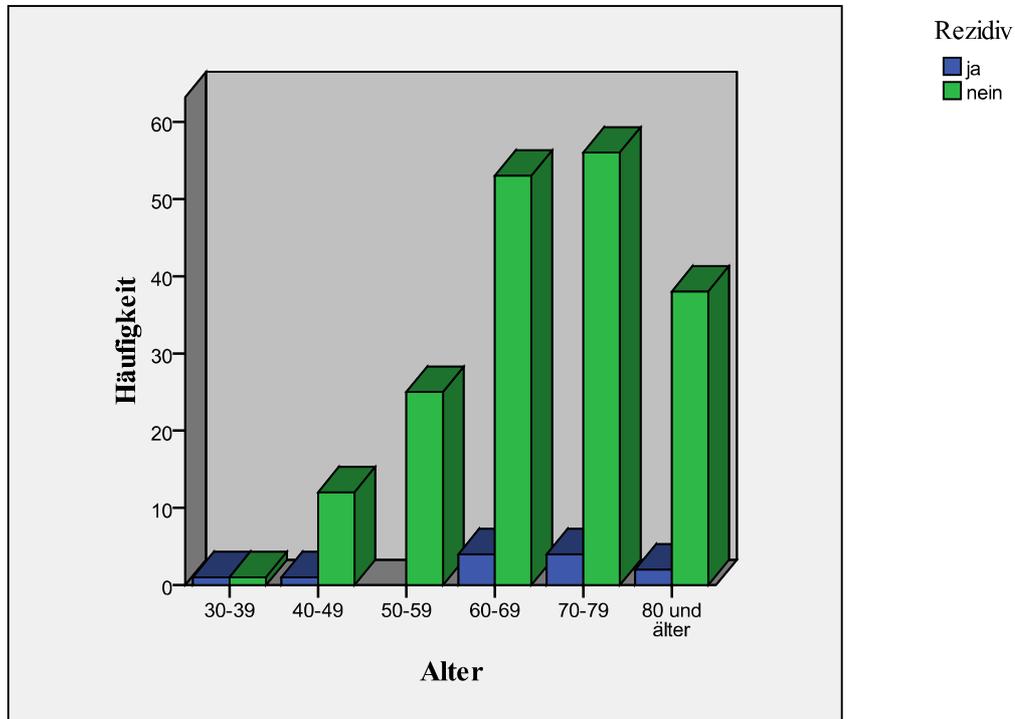


Abbildung 21: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit von Alter der Patienten

Die spezielle Betrachtung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Geschlecht bringt keine wesentlichen, für diese Analyse weiterführenden Erkenntnisse. Es treten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Deshalb wird an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen.

15. Rezidive in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Hier wird analysiert, ob Rezidive von Basalzellkarzinomen bevorzugt an spezifischen Lokalisationen entstehen. Angaben zum Rezidiv liegen bei 184 Patienten vor. Diese sind Grundlage der folgenden Analyse. Die Auswertung zeigt, dass Rezidive hauptsächlich im Kopfbereich auftreten. Fast 64 % aller Rezidive entwickeln sich dort. Die zweithäufigste Stelle, an der Rezidive bevorzugt entstehen, ist der Rumpf mit einem Anteil von 18,2 %. Die Extremitäten und der Hals sind mit einem prozentualen Anteil von je 9,1% eher seltene Lokalisationen für Basalkarzinomrezidive. Betrachtet man die Rezidivrate für jede einzelne Lokalisation, fällt wiederum eine grundsätzlich geringe Ausprägung auf. Ein signifikanter Unterschied lässt sich hier statistisch nicht beweisen.

Tabelle 16 und Abbildung 22 zeigen die Rezidivraten für jede Lokalisation, sowie deren Anteil an der Gesamtrezidivrate.

Tumorlokalisation		Rezidiv		Gesamt
		<i>ja</i>	<i>nein</i>	
Kopf	Häufigkeit (Anzahl)	7	131	138
	% innerhalb von Tumorlokalisation	5,1%	94,9%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	63,6%	75,7%	75,0%
Rumpf	Häufigkeit (Anzahl)	2	24	26
	% innerhalb von Tumorlokalisation	7,7%	92,3%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	18,2%	13,9%	14,1%
Extremitäten	Häufigkeit (Anzahl)	1	9	10
	% innerhalb von Tumorlokalisation	10,0%	90,0%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	9,1%	5,2%	5,4%
Hals	Häufigkeit (Anzahl)	1	9	10
	% innerhalb von Tumorlokalisation	10,0%	90,0%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	9,1%	5,2%	5,4%
Gesamt	Häufigkeit (Anzahl)	11	173	184
	% innerhalb von Tumorlokalisation	6,0%	94,0%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	100%	100%	100%

Tabelle 16: Häufigkeiten des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

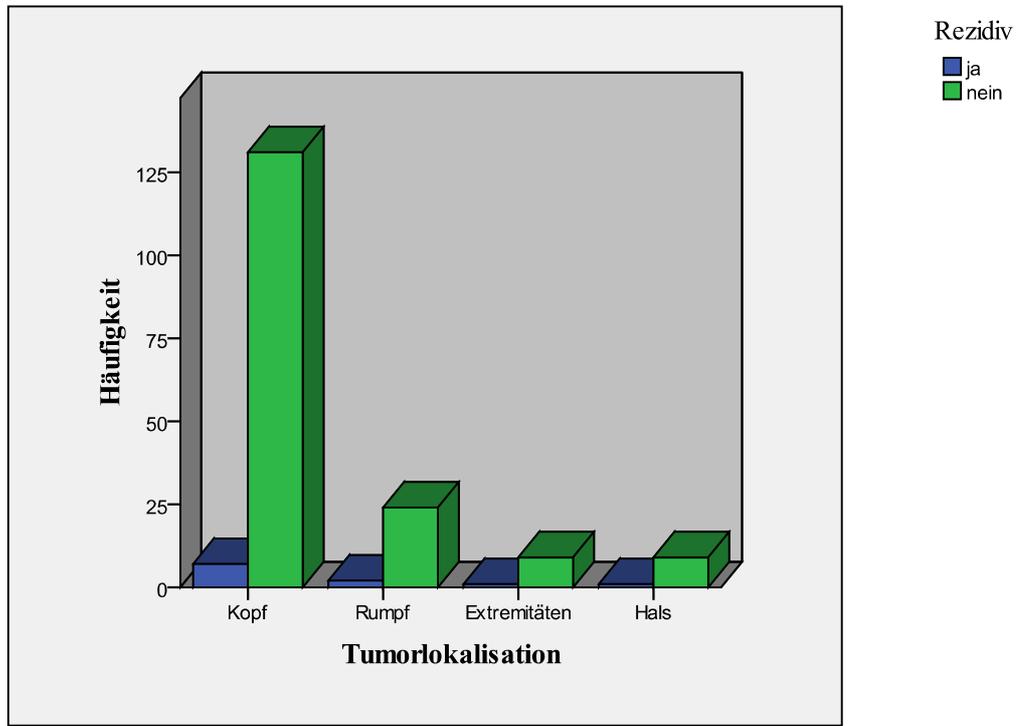


Abbildung 22: Häufigkeiten des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

16. Rezidive in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Nachfolgend wird geprüft, ob bestimmte histologische Subtypen die Entstehung von Rezidiven begünstigen. Angaben liegen hier von 196 Patienten vor. Die nodulären Basalzellkarzinome weisen mit einem prozentualen Anteil von über 83 % die höchste Rezidivrate auf. Dementsprechend niedrig ist das Auftreten von Rezidiven bei den anderen histologischen Subtypen. So treten sowohl das superfizielle als auch das ulzerierende Basalzellkarzinom hier mit jeweils 8,3 % in Erscheinung. Betrachtet man nun die Rezidivraten innerhalb der histologischen Subtypen der Basalzellkarzinome, ist auch hier die noduläre Variante mit einem Anteil von 7,7 % am häufigsten vertreten. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass 92,3% der Patienten mit nodulärem Basalzellkarzinom kein Rezidiv entwickeln. Das Auftreten von Rezidiven innerhalb der anderen histologischen Varianten ist weitaus geringer. Das ulzerierende Basalzellkarzinom liegt bei 3,6 %, das superfizielle bei 2,9 %. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom weist eine Rezidivrate von 0 % auf. Allerdings sind die absoluten Zahlen hier sehr gering. Bezüglich der Abhängigkeit der Rezidivrate vom histologischen Subtyp findet sich keine Signifikanz.

Die Tabelle 17 zeigt die einzelnen Ausprägungen der Rezidivraten der einzelnen histologischen Subtypen.

Histologischer Subtyp		Rezidiv		Gesamt
		ja	nein	
Noduläres BCC	Häufigkeit (Anzahl)	10	120	130
	% innerhalb von Histol.Subtyp	7,7%	92,3%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	83,3%	65,2%	66,3%
Superfizielles BCC	Häufigkeit (Anzahl)	1	34	35
	% innerhalb von Histol.Subtyp	2,9%	97,1%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	8,3%	18,5%	17,9%
Sklerodermiformes BCC	Häufigkeit (Anzahl)	0	3	3
	% innerhalb von Histol.Subtyp	,0%	100%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	,0%	1,6%	1,5%
Ulzerierendes BCC	Häufigkeit (Anzahl)	1	27	28
	% innerhalb von Histol.Subtyp	3,6%	96,4%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	8,3%	14,7%	14,3%
Gesamt	Häufigkeit (Anzahl)	12	184	196
	% innerhalb von Histol.Subtyp	6,1%	93,9%	100%
	% innerhalb von Rezidiv	100%	100%	100%

Tabelle 17: Häufigkeiten des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp der Basalzellkarzinome

17. Rezidive in Abhängigkeit vom Residualtumor

Das genaue Verhalten der Rezidiventstehung in Abhängigkeit vom festgestellten Residualtumorstatus (R0/ R1) wird an anderer Stelle unter Einbeziehung der erfolgten bzw. nicht erfolgten Nachresektion analysiert. Hier ist von Interesse, wie zuverlässig die ‚R0‘-Identifikation eines Basalzellkarzinomexzidates durch die 3D-Histologie nach Bollmann ist. Festgestellt wird dies mittels aufgetretener Rezidive, obwohl histologisch die Residualtumorfreiheit als bewiesen galt. Zur Auswertung liegen 197 Patienten vor (Tabelle 18, Abbildung 22). Die Rezidivrate der 3D-Histologie nach Bollmann beträgt hier 3,2 %, das entspricht 4 absoluten Fällen von insgesamt 124, die mit dieser Methode als ‚R0‘ identifiziert wurden. Der Vergleich der Rezidiventstehung in Abhängigkeit vom Residualtumor ist signifikant. Die Korrelationsanalyse nach Pearson gibt einen schwachen, negativen Zusammenhang an ($r=-0,156$), das bedeutet, dass die Rezidivrate steigt, wenn ‚R0‘ sinkt.

Rezidiv		Residualtumor		Gesamt
		R0	R1	
ja	Häufigkeit (Anzahl)	4	8	12
	% innerhalb von Rezidiv	33,3%	66,7%	100%
	% innerhalb von Residualtumor	3,2%	11,0%	6,1%
nein	Häufigkeit (Anzahl)	120	65	185
	% innerhalb von Rezidiv	64,9%	35,1%	100%
	% innerhalb von Residualtumor	96,8%	89,0%	93,9%
Gesamt	Häufigkeit (Anzahl)	124	73	197
	% innerhalb von Rezidiv	62,9%	37,1%	100%
	% innerhalb von Residualtumor	100%	100%	100%

Tabelle 18: Häufigkeiten des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Residualtumor

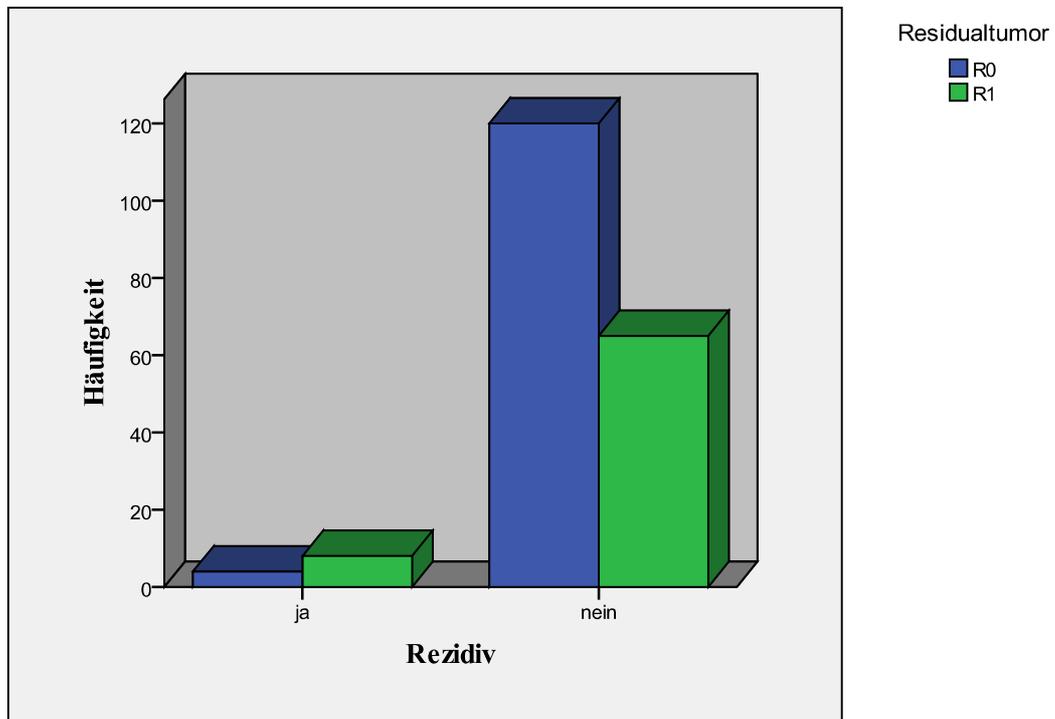


Abbildung 23: Häufigkeiten des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Residualtumor

18. Rezidive und Nachresektion

Chirurgische Nachresektionen finden zur Rezidivprophylaxe aufgrund der histologischen Feststellung von mikroskopischen Residualtumoren statt. In der hier folgenden Analyse ist von Interesse, ob und inwiefern die nachträgliche, chirurgische Intervention zur Herstellung der ‚R0‘-Situation nach Basalzellkarzinomexzision eine direkte Auswirkung auf das spätere Auftreten von Rezidiven hat. In Tabelle 19 sind unter ‚Nachresektion‘ die Patienten subsummiert, die einen Residualtumor im Sinne von ‚R1‘ aufwiesen und daraufhin eine weitere chirurgische Intervention zur Herbeiführung des ‚R0‘-Zustandes erhielten. Dies trifft für insgesamt 197 Patienten zu. Bei 21 % erfolgte die Nachresektion zur Erzielung der Resttumorfreiheit, bei fast 80 % hingegen entfiel eine weitere chirurgische Maßnahme. Innerhalb der Patienten, bei denen nachreseziert wurde, entwickelten 9,8 % ein Rezidiv. Betrachtet man nun die Patienten, bei denen trotz festgestelltem histologischem Residualtumor keine Nachexzision stattfand, fällt auf, dass hier nur 5,2 % ein Rezidiv aufweisen. Fokussiert man die Patientengruppe, die ein Rezidiv entwickelten (insgesamt 12 Patienten), stellt man allerdings fest, dass der größte Anteil der Patienten, bei denen ein Rezidiv diagnostiziert wurde, fast 67 %, keine chirurgische Nachresektion bei festgestelltem ‚R1‘-Zustand erhielten. Der Unterschied zwischen den hier betrachteten Variablen Rezidiv und Nachresektion ist nicht signifikant.

Rezidiv		Nachresektion		Gesamt
		<i>ja</i>	<i>nein</i>	
ja	Anzahl	4	8	12
	% innerhalb von Rezidiv	33,3%	66,7%	100,0%
	% innerhalb von Nachresektion	9,8%	5,2%	6,1%
nein	Anzahl	37	148	185
	% innerhalb von Rezidiv	20,1%	79,9%	100,0%
	% innerhalb von Nachresektion	90,2%	94,8%	93,9%
Gesamt	Anzahl	41	156	197
	% innerhalb von Rezidiv	20,9%	79,1%	100,0%
	% innerhalb von Nachresektion	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Residualtumors und der (nicht) erfolgten chirurgischen Nachresektion bei histologisch gesichertem Residualtumor

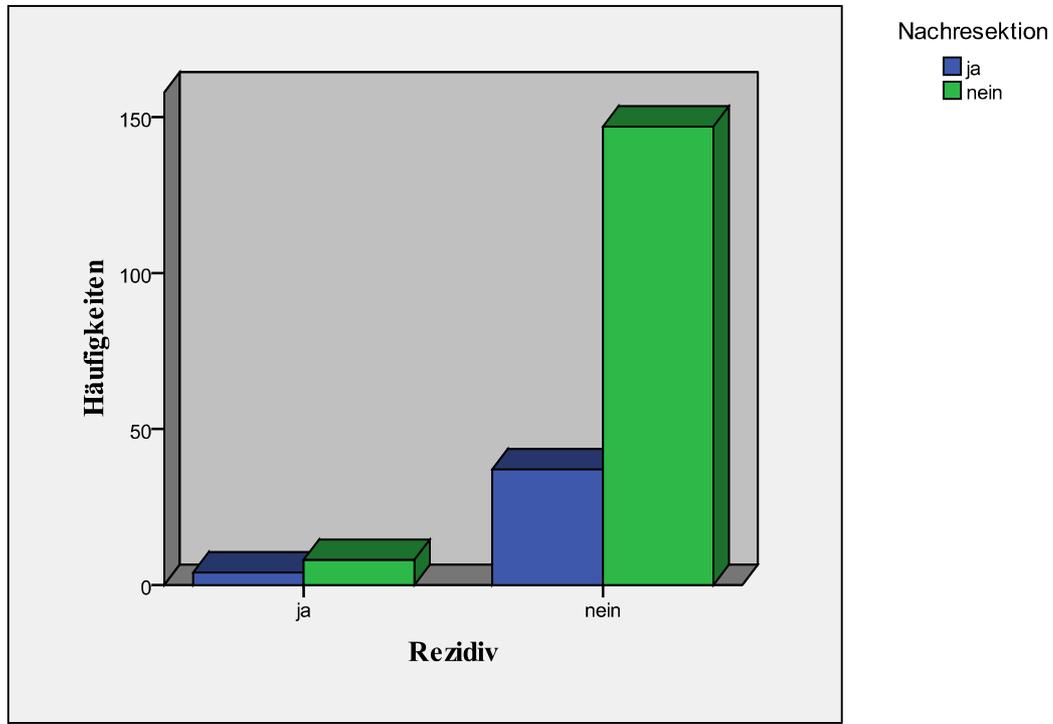


Abbildung24: Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Residualtumors und der (nicht) erfolgten chirurgischen Nachresektion bei histologisch gesichertem Residualtumor

19. Rezidive abhängig von Alter und Nachresektion

Hier wird der Frage nachgegangen, ob es innerhalb der Altersklassen Unterschiede im Auftreten von Rezidiven, bezogen auf die erfolgte bzw. unterlassene Nachresektion bei nachgewiesenem ‚R1‘-Zustand, gibt (Abbildung 25). Betrachtet man bezüglich der Rezidiventwicklung zuerst die Patienten, die nach Feststellung des Vorhandenseins eines histologischen Residualtumors chirurgisch nachexzidiert wurden und trotzdem ein Rezidiv entwickelten, fällt auf, dass von den 9,8 % Betroffenen (4 Patienten) die Hälfte im Alter von 60-69 Jahren sind. Weitere je 25 % verteilen sich auf die 40-49 bzw. 70-79 Jahre alten Patienten. Die absolute Anzahl, der betrachteten Fälle ist allerdings sehr niedrig. Deshalb zeigt sich hier keine Signifikanz. Die Tabelle 20 enthält alle Daten in der Übersicht.

Nachresektion bei ‚R1‘ erfolgt			Rezidiv		Gesamt
			ja	nein	
Alter 40-49	Häufigkeit (Anzahl)	1	2	3	
	% innerhalb von Alter	33,3%	66,7%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	25,0%	5,4%	7,3%	
50-59	Häufigkeit (Anzahl)	0	7	7	
	% innerhalb von Alter	0%	100%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	0%	18,9%	17,1%	
60-69	Häufigkeit (Anzahl)	2	10	12	
	% innerhalb von Alter	16,7%	83,3%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	50,0%	27,0%	29,3%	
70-79	Häufigkeit (Anzahl)	1	7	8	
	% innerhalb von Alter	12,5%	87,5%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	25,0%	18,9%	19,5%	
80 und älter	Häufigkeit (Anzahl)	0	11	11	
	% innerhalb von Alter	0%	100%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	0%	29,7%	26,8%	
Gesamt	Häufigkeit (Anzahl)	4	37	41	
	% innerhalb von Alter	9,8%	90,2%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	100%	100%	100%	

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven und dem Alter in Abhängigkeit von der hier durchgeführten chirurgischen Nachresektion

Bei nicht erfolgter Nachresektion nach diagnostizierter ‚R1‘-Situation entwickelten insgesamt 8 Patienten (5,2 %) ein Rezidiv. Mit 37,5 % haben die 70-79 Jährigen den größten Anteil. Danach folgen mit jeweils 25 % die 60-69 sowie die über 80 Jahre alten Patienten (Tabelle 21, Abbildung 26). Auch hier sind die absoluten Fälle innerhalb der aufgezeigten Kategorien sehr niedrig. Ein signifikanter Unterschied liegt hier nicht vor.

Nachresektion bei ‚R1‘ nicht erfolgt			Rezidiv		Gesamt
			ja	nein	
Alter 30-39	Häufigkeit (Anzahl)	1	1	2	
	% innerhalb von Alter	50,0%	50,0%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	12,5%	,7%	1,3%	
40-49	Häufigkeit (Anzahl)	0	10	10	
	% innerhalb von Alter	,0%	100%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	,0%	6,8%	6,5%	
50-59	Häufigkeit (Anzahl)	0	18	18	
	% innerhalb von Alter	,0%	100%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	,0%	12,2%	11,6%	
60-69	Häufigkeit (Anzahl)	2	43	45	
	% innerhalb von Alter	4,4%	95,6%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	25,0%	29,3%	29,0%	
70-79	Häufigkeit (Anzahl)	3	48	51	
	% innerhalb von Alter	5,9%	94,1%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	37,5%	32,7%	32,9%	
80 und älter	Häufigkeit (Anzahl)	2	27	29	
	% innerhalb von Alter	6,9%	93,1%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	25,0%	18,4%	18,7%	
Gesamt	Häufigkeit (Anzahl)	8	147	155	
	% innerhalb von Alter	5,2%	94,8%	100%	
	% innerhalb von Rezidiv	100%	100%	100%	

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven und dem Alter in Abhängigkeit von der chirurgischen Nachresektion, die nicht stattfand

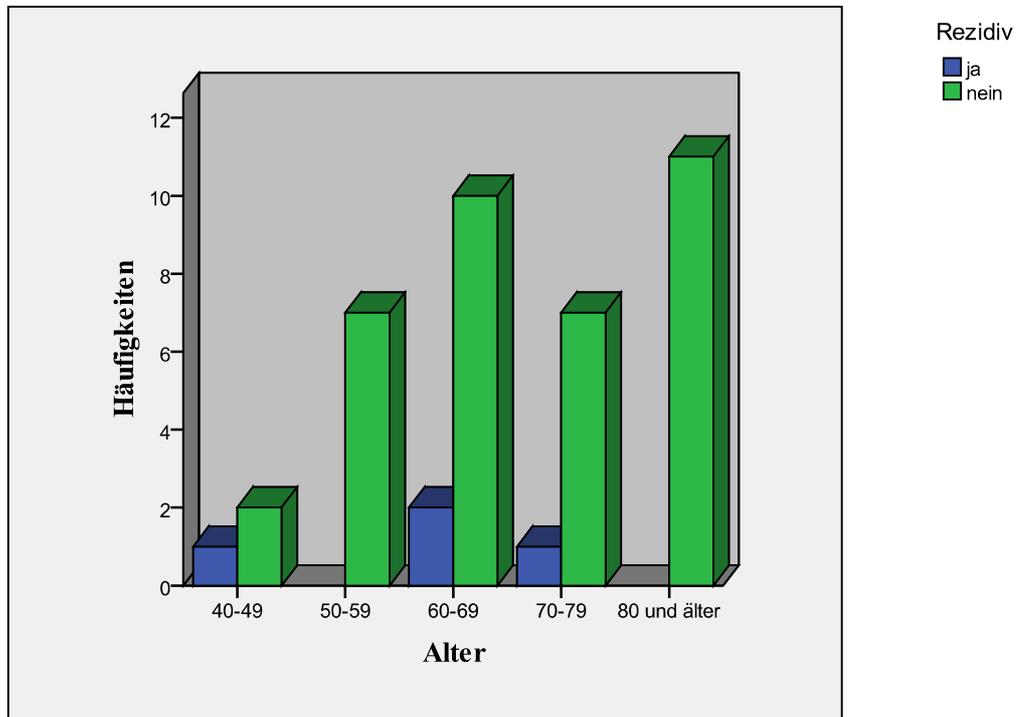


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven und dem Alter in Abhängigkeit von der hier durchgeführten chirurgischen Nachresektion

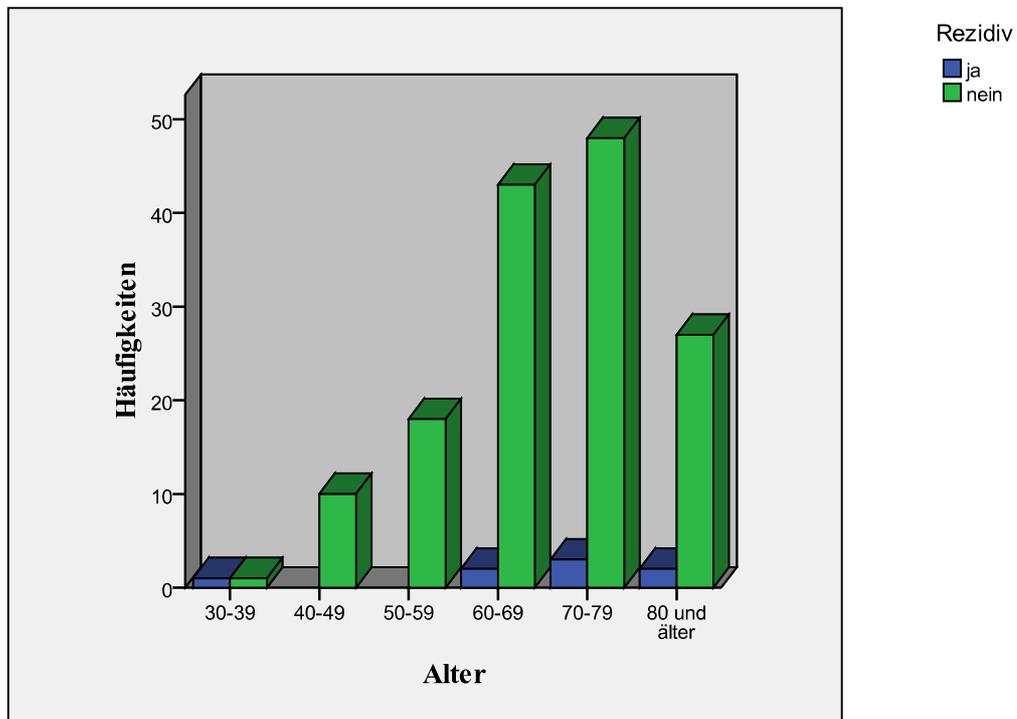


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven und dem Alter in Abhängigkeit von der chirurgischen Nachresektion, die nicht stattfand

V. Diskussion

Die subklinische Ausbreitung des Basalzellkarzinoms ist makroskopisch bzw. prätherapeutisch häufig nicht abschätzbar. Die komplette Entfernung des Tumors gilt als Voraussetzung für den kurativen Ansatz. Für den Chirurgen stellt dies eine große Herausforderung dar, weil dadurch der erforderliche Sicherheitsabstand bei der Exzision oft entweder unnötig groß oder aber zu knapp bemessen ist. Hier kommt der weiteren histo-pathologischen Aufbereitung eine besondere Bedeutung zu. Existiert die Möglichkeit, kleinste Tumorausläufer an den Rändern in ihrer Lokalisation genauestens zu definieren, kann der Chirurg das Basalzellkarzinom mit minimalen Sicherheitsabständen exzidieren und bei Bedarf nachreseziieren.

Da die Inzidenz des Basalzellkarzinoms steigt, die Anzahl der betroffenen Patienten stetig größer wird, ist sowohl die Methode der chirurgischen Exzision als auch die nachfolgende Art der histo-pathologischen Aufbereitung von entscheidender medizinischer Bedeutung. Es existieren heute bereits eine Reihe sowohl chirurgischer als auch histo-pathologischer Techniken und Aufbereitungsmethoden, deren Ziel die Lösung dieses Problems sein soll.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neue histo-pathologische Aufbereitungsmethode, die 3D-Histologie nach Bollmann untersucht, mit den gängigen 3D-Methoden verglichen und hinsichtlich der Vor- und Nachteile überprüft. Grundlage hierfür war eine Studie mit 308 Patienten, bei der die 3D-Histo nach Bollmann ausschließlich zur Anwendung kam. Die Exzidate von Basalzellkarzinomen der 308 Patienten wurden aufgrund der verschiedenen Histologie, des Auftretens von Residualtumoren, einer erfolgten bzw. unterlassenen Nachresektion und hinsichtlich ihres Rezidivverhaltens

untersucht. Die Ergebnisse der Studie wurden einer statistischen Analyse unterzogen und im Vergleich mit denen etablierter histo-pathologischer Aufbereitungsmethoden interpretiert.

Die Patienten, bei denen ein Basalzellkarzinom diagnostiziert wird, sind nach Angaben des Krebsregisters NRW/ Regierungsbezirk Münster (2007) überwiegend im Alter zwischen 65-79 Jahren. Vergleichbare Daten liefert auch die durchgeführte Studie, bei der sich 60 % der Probanden innerhalb der Altersgruppe zwischen 60-79 Jahren befanden. Der Altersdurchschnitt in der Studie entspricht mit 69,8 Jahren dem derzeit gültigen mittleren Erkrankungsalter.

Die überwiegende Zahl der Basalzellkarzinome, etwa 80 %, entwickeln sich im Kopf-/ Halsbereich. Das ist vor allem darin begründet, dass die UV-Exposition der größte Risikofaktor für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms ist (Rubin 2005). Innerhalb der Studie entfielen knapp 70 % der Basalzellkarzinome auf die Lokalisation im Kopfbereich. Zusätzlich wurden 4 % der Tumore am Hals identifiziert, so dass das Ergebnis in Summe mit den Literaturangaben übereinstimmt.

Bei der Betrachtung der Abhängigkeit der Lokalisation des Basalzellkarzinoms vom Erkrankungsalter findet das UV-Licht als Risikofaktor offensichtlich seine Bestätigung. Die lichtexponierten Stellen im Kopfbereich sind über sämtliche Altersklassen hinweg am meisten betroffen. Mit steigendem Alter und damit steigender UV-Exposition erhöht sich die Anzahl der Basalzellkarzinome in diesem Bereich gleichermaßen. Bei den 30-49 Jährigen liegt der prozentuale Anteil der Basalzellkarzinome im Kopfbereich noch

bei 50 %. Er steigt bei den 60-79 Jahre alten Patienten auf über 75 % und findet sein Maximum bei den ab 80 Jährigen mit einem Anteil von 83 %.

Hinsichtlich der Einteilung der Basalzellkarzinome nach ihren klinischen Erscheinungsformen dominiert eindeutig die noduläre Variante, die zu den weniger aggressiven Basalzellkarzinomen zählt (Braun Falco et al. 2005). Dies bestätigt sich in der durchgeführten Studie. Bei mehr als 68 % der Basalzellkarzinompatienten wurde die noduläre Erscheinungsform diagnostiziert. An zweiter Stelle rangiert, wie in der Literatur angegeben, auch hier das superfizielle Basalzellkarzinom mit einem prozentualen Anteil von 15 %. Bezieht man hier zusätzlich das Alter in die Betrachtung mit ein, zeigt sich eine Dominanz des nodulären Basalzellkarzinoms über sämtliche Altersklassen hinweg. Die stärkste Ausprägung fällt bei den 60-79 Jährigen mit einem durchschnittlichen prozentualen Anteil von 74 % auf.

Die zentrale Frage bei der histo-pathologischen Beurteilung der Basalzellkarzinomexzidate ist die nach dem Vorhandensein eines mikroskopischen Residualtumors (R1) bzw. der Tumorfreiheit der chirurgischen Schnittränder (R0). Es gilt als bewiesen, dass mikroskopische Tumorfreiheit am wirksamsten vor Rezidiven schützt (Breuninger 2005).

Aufgrund des geringen freien Schnittrandes von 2-4 mm bei der mikrographischen Chirurgie zur Schonung gesunden Gewebes und der schwierigen prätherapeutischen Beurteilbarkeit des subklinischen Verlaufs der Basalzellkarzinome kommt es häufiger zu ‚R1‘-Situationen. Auch das bestätigt sich in der Studie. Hier betraf es 38 % der Patienten, die einen mikroskopischen Residualtumor aufwiesen.

Nachfolgend wurde analysiert, ob es bestimmte histologische Subtypen gibt, die es dem Chirurgen von vornherein erschweren, deren ‚Grenzen‘ makroskopisch zu erkennen. Bei den Basalzellkarzinomen, bei denen Resttumorfreiheit erkannt wurde, überwiegt mit großem Abstand die noduläre Erscheinungsform der Basalzellkarzinome mit einem fast 80 prozentigem Anteil. Die Basalzellkarzinome, die am häufigsten mit mikroskopisch nachgewiesenem Residualtumor exzidiert wurden, gehören zwar auch an erster Stelle zu der nodulären Variante, hier aber mit nur 54 %. Am zweithäufigsten trat das ulzerierende Basalzellkarzinom in Erscheinung mit einem prozentualen Anteil von fast 30 %. Dass das noduläre Basalzellkarzinom die weitaus höchsten Fallzahlen aufweist, ist eine Erklärung für deren prozentuale Führerschaft sowohl bei ‚R0‘- als auch bei ‚R1‘-Exzisionen. Auffällig ist allerdings der hohe Anteil der ulzerierenden Form bei der ‚R1‘-Resektion. Das könnte hinweisend sein, dass bevorzugt das ulzerierende Basalzellkarzinom subklinische Tumorausläufer aufweist, so dass es besonders schwierig für den Chirurgen zu exzidieren ist. Somit käme hier einer 3D-Histologie mit der Möglichkeit der 3D-Rekonstruktion des Tumors, wie es bei der 3D-Histologie nach Bollmann möglich ist, eine besondere Bedeutung zu. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie allerdings nicht endgültig bewiesen werden.

Betrachtet man nun bei histologisch bewiesener ‚R1‘-Situation die Nachresektionsquote, fällt auf, dass weniger als die Hälfte, 48,3 %, der Betroffenen dieser Therapieform zugeführt wurden. Das steht dem Ziel, einer randtumorfremen chirurgischen Exzision zum Einen und einer optimalen Rezidivprophylaxe auf der anderen Seite entgegen. Zieht man hier noch das Alter der Patienten in die Betrachtung ein, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Erklärend für die geringe Nachresektionsrate können einmal das fast ausschließliche lokal destruierende Wachstum der Basalzellkarzinome (Breuninger 2005) und zum Anderen deren häufige Lokalisation in schwierigem chirurgischen Gebiet sein, die im Zusammenspiel ein abwartendes Verhalten rechtfertigen könnten.

Desweiteren wurde untersucht, ob sich die Entscheidung pro bzw. kontra Nachresektion bei aufgetretenem Residualtumor hinsichtlich der histologischen Subtypisierung der Basalzellkarzinome unterscheiden. Diesbezüglich konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Die gleiche Frage wurde hinsichtlich der Tumorlokalisation analysiert. Hier stellte sich heraus, dass Nachresektionen nach ‚R1‘ am häufigsten durchgeführt wurden, wenn sich das Basalzellkarzinom bzw. der festgestellte Residualtumor im Halsbereich befanden. Die Nachexzisionsrate liegt hier bei knapp 67 %. Im Kopfbereich beträgt der prozentuale Anteil der Nachresektionen 52 %, so dass folglich über die Hälfte der Betroffenen eine Nachresektion erhielten. An Rumpf und Extremitäten geht man mit einer weiteren chirurgischen Intervention nach ‚R1‘ offensichtlich zurückhaltender um. Es ist augenscheinlich, dass diejenigen Basalzellkarzinome eher nachreseziert werden, die sich an UV-Licht exponierten Körperstellen befinden, da dort die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht ist.

Grundsätzlich ist die Rezidivrate bei Basalzellkarzinomen eher gering. Das findet seine Bestätigung auch in den Studienergebnissen. Hier waren insgesamt 6 % der Patienten von einem Rezidiv betroffen. Nach Einbeziehung des Alters der Probanden in die Betrachtungen der Rezidiventwicklung stellten sich keine signifikanten Unterschiede heraus. Hinsichtlich der Lokalisation der Basalzellkarzinome ist auffällig, dass der überwiegende Anteil mit 64 % im Kopfbereich entsteht. Das wiederum bestätigt das therapeutische Vorgehen nach einer festgestellten ‚R1‘-Exzision in diesem Bereich. Hier finden, wie bereits erläutert, die meisten Nachresektionen statt. Zusätzlich scheint sich hiermit die UV-Strahlung als größter Risikofaktor zu bestätigen. Betrachtet man nun noch die histologischen Subtypen bezüglich ihrer Rezidivneigung, so führt wiederum das noduläre Basalzellkarzinom mit einem prozentualen Anteil von 83 % an der Gesamtrezidivzahl. Ob dieser Fakt allgemein gültig ist, oder ob dieser hohe prozentuale Anteil auf dem gehäuften Auftreten der nodulären Erscheinungsform beruht, kann hier nicht nachgewiesen werden.

Einen wichtigen Aspekt in der Auswertung der Studiendaten, die die Wirkung bzw. Ergebnisse der neuen 3D-Histologie nach Bollmann hinsichtlich ihrer genauen Bestimmung von Residualtumoren bewerten soll, kommt der Betrachtung des diagnostizierten Residualtumors und der späteren Entwicklung eines Rezidivs zu. Bei der histologischen Aufarbeitung der Basalzellkarzinomexzidate spielt die lückenlose Randbeurteilung die wichtigste Rolle, unter anderem hinsichtlich einer Nachresektion und der Abschätzung der Rezidivgefahr. Die Qualität einer histo-pathologischen Aufbereitungsmethode misst man an der aufgetretenen Rezidivquote nach histologisch ‚bestätigter‘ Residualtumorfreiheit, das heißt, man betrachtet die falsch-negativ diagnostizierten Fälle. Diesbezüglich weist die 3D-Histologie nach Bollmann eine Rezidivquote von 3,2 % auf. Das Ergebnis liegt über der für die 3D-Histologien angegebenen Rezidivquote von 1,8%. Für die Tübinger Torte gibt es in der Literatur sogar Angaben von 0,5-1,5 % bezüglich des Auftretens von Rezidiven. Diese Werte entstammen allerdings Vergleichsstudien, die mit größerer Probandenzahl durchgeführt wurden. Letzteres ist auch für die neue 3D-Methode nach Bollmann in Betracht zu ziehen, um hier einen direkten Vergleich anstellen zu können. Der Beweis einer Überlegenheit dieser Methode gegenüber den derzeit etablierten konnte aufgrund der vergleichsweise geringen Zahl der Probanden hier nicht erbracht werden.

Desweiteren war von Interesse herauszufinden, in welcher Form die chirurgische Nachresektion bei histologisch gesichertem Residualtumor die Rezidivquote beeinflusst. Die Patienten, die in dieser Situation eine weitere chirurgische Intervention erhielten, bei denen folglich ein Zustand im Sinne von ‚R0‘ hergestellt worden ist, weisen eine Rezidivrate von 33 % auf. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass die Patienten, bei denen keine Nachexzision nach ‚R1‘ stattfand, doppelt so viele Rezidive entwickelten. Dieses Ergebnis unterstreicht die Aussage der derzeitigen Therapie der Wahl, das heißt, die tumorfreie Exzision des Basalzellkarzinoms ist die Voraussetzung für den höchsten kurativen Erfolg. Allerdings muss man die grundsätzlich niedrige Rezidivrate von insgesamt 6 % mit in diese Betrachtung einbeziehen. Fokussiert man den Prozentsatz der Rezidive ohne Nachresektion genauer, er liegt bei 5,2 %, fällt auf,

dass sich dieser noch in einem medizinisch vertretbaren Rahmen bewegen kann. Die Gefahr, in diesem Fall ein Rezidiv zu entwickeln, ist zwar definitiv größer als bei erfolgter Nachresektion, kann aber im Einzelfall für den Patienten das geringere Risiko darstellen, zum Beispiel wenn der Patient in keinem guten Allgemeinzustand ist oder das Basalzellkarzinom an einer schwierigen chirurgischen Stelle liegt oder eine plastische Deckung des nachresezierten Defekts kompliziert ist. Auch die psychische Belastung für den Patienten sollte man in die Entscheidung mit einbeziehen. Die Option, auf eine Nachresektion zu verzichten, gibt es bei dem hier betrachteten Basalzellkarzinom nur, weil die Rezidivrate, ebenso wie die Metastasierungsrate an sich gering ist. Es ist folglich nach der Exzision des Basalzellkarzinoms für den Einzelfall zu entscheiden, welche jeweilige weitere Therapie der Wahl festzulegen ist.

Zum direkten Vergleich der in Deutschland etablierten 3D-Histologien mit der 3D-Histologie nach Bollmann werden, neben der Rezidivrate, zum Einen der chirurgische Aufwand und zum Anderen der histo-pathologische Aufwand mit in die Betrachtungen einbezogen. Der chirurgisch notwendige Aufwand ist am geringsten bei der 3D-Histologie nach Bollmann und der Tübinger Torte. Bei beiden sind die Anforderungen an den Chirurgen gleich, mit einem minimalen Sicherheitsabstand zwischen 2-4mm wird das Basalzellkarzinom ‚en bloc‘ exzidiert. Das chirurgische Trauma ist bei diesen beiden Methoden am geringsten, weshalb sie auch speziell für Risikopatienten geeignet sind. Der plastische Rekonstruktionsbedarf findet bei der 3D-Histologie nach Bollmann und der Tübinger Torte seine minimale Ausprägung. Andere Verfahren der etablierten 3D-Histologien, wie zum Beispiel die La Galette Methode, erfordern die zusätzliche Resektion von Randschnitten, die dadurch einen höheren Aufwand bedingen. Zuerst muss der Chirurg mehrere Schnitte tätigen, zudem kostet die doppelte Blutstillung und die Versorgung der größeren Wunde mehr Zeit. Im Vergleich zur konventionellen Chirurgie sind alle 3D-Histologien gewebesparend, demzufolge für den Patienten weniger belastend und bei schwierigen Basalzellkarzinomlokalisationen einsetzbar. Limitierend sind jeweils die Größen der Exzidate, so dass hier nach wie vor die konventionellen Methoden ihren Einsatzbereich haben.

Aus Sicht des Pathologen ist die 3D-Histologie nach Bollmann den gängigen Verfahren überlegen, da der Pathologe das Exzidat lediglich einmal in der Mitte schneiden muss. Bei der Tübinger Torte müssen zusätzlich Randschnitte und die Basis zugeschnitten und eingebettet werden, was sich Aufwand erhöhend auswirkt. Bei der La Galette Methode bekommt der Pathologe bereits das Basalzellkarzinomexzidat und gesonderte Randschnitte, die er weiter bearbeiten muss. Auch das wirkt sich Aufwand steigernd aus. Bezieht man jetzt zusätzlich den Arbeitsaufwand der Medizinisch Technischen Assistenten mit ein, so ist dieser bei der 3D-Histologie nach Bollmann aufgrund der kompletten 3D-Durchstufung des Exzidates leicht erhöht, bleibt aber kostenneutral, weswegen er hier im Vergleich nur gering ins Gewicht fällt.

Die Rezidivrate lag in der durchgeführten Studie mit 3,2 % über den Rezidivraten der Vergleichsmethoden, zu deren Feststellung allerdings größere Studien geführt haben. Eine Generalisierung der Ergebnisse der Studie für die gesamte Bevölkerung ist hier nicht möglich, da keine Normalverteilung vorliegt. Auch hierfür ist eine breiter angelegte Studie notwendig.

Hinsichtlich der Kosten sind alle Verfahren der 3D-Histologien teurer als die konventionelle Histologie. Dieser Vorteil relativiert sich bzw. kehrt sich ins Gegenteil um, da die Rezidivraten der konventionellen Methode gegenüber denen der 3D-Histologien wesentlich erhöht sind und damit sehr hohe Folgekosten entstehen.

Zusammenfassend bleibt hier festzustellen, dass hinsichtlich des geringen Aufwandes sowohl für den Chirurgen als auch für den Pathologen die 3D-Histologie nach Bollmann einen Vorteil aufweist. Zusätzlich ist sie die erste Methode, die eine

dreidimensionale histologische Darstellung des Tumorexzidates erlaubt. Diese erfolgt dagegen bei allen gängigen Verfahren in 2D-Technik. So würde man bei Exzisionen in schwierigen chirurgischen Bereichen, wie z.B. im Gesicht, geneigt sein, der 3D-Histologie nach Bollmann den Vorzug zu geben. Die Frage, ob der dafür notwendige Aufwand für ein Basalzellkarzinom, dessen Rezidivraten auch ohne dieses spezielle Feature sehr niedrig sind, gerechtfertigt ist, kann an dieser Stelle nicht abschließend beantwortet werden. Es sollte geprüft werden, ob das Verfahren aufgrund der Möglichkeit, echte 3D-Rekonstruktionen des Tumors zu erstellen, für andere maligne Hauttumore einsetzbar ist.

Abschließend bleibt festzustellen, dass bezüglich der Kostenunterschiede und Komplikationen im Vergleich der verschiedenen Verfahren nicht genügend Beweise für die Überlegenheit einer der betrachteten Methoden gefunden werden konnte. Die Ergebnisse der Studie und die Vergleiche der 3D-Histologie nach Bollmann mit den verschiedenen Verfahren, rechtfertigen jedoch eine weiterführende Studie auf diesem Gebiet.

VI. Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom, das sich sowohl aus Zellen der äußeren Haarwurzelscheide als auch aus epidermalen Basalzellen der Haut entwickelt, zählt zu den häufigsten malignen Erkrankungen des Menschen weltweit und ist der häufigste Tumor der Haut mit einem Anteil von 80 % bei den nichtmelanozytären Hautkrebsarten. Die Inzidenz ist steigend, während sich die Mortalitätsrate umgekehrt proportional entwickelt. Das Basalzellkarzinom metastasiert äußerst selten ($<1:1000$). Es entsteht nach heutigem Kenntnisstand weitgehend nicht auf der Basis von Präkanzerosen, sondern als Folge diverser Risikofaktoren, wobei der UV-Strahlung die höchste Bedeutung zukommt.

Der wirksame, kurative Ansatz ist die vollständige Beseitigung des Basalzellkarzinoms. Hierfür ist die chirurgische Exzision und die histologische Aufbereitung die Therapie der Wahl. Es stehen unterschiedliche Verfahren zur Wahl, wobei die Mikrographische Chirurgie, auch unter mikroskopisch kontrollierter Chirurgie bekannt, die wichtigste Rolle spielt. Die entscheidende Bedeutung kommt der lückenlosen histologischen Aufbereitung des Basalzellkarzinomexzidates zu. Da sich die Tumoren häufig in chirurgisch schwierigem Gebiet befinden, ist eine genaue Projektion von Resttumorausläufern des Exzidates auf den chirurgischen Situs von enormer Wichtigkeit. Dafür ist eine 3D-Rekonstruktion des Tumors und seiner Schnittränder von großem Vorteil.

Bei den heute üblichen histologischen Verfahren ist das OP-Exzidat zwar drei dimensional, dessen histologische Aufbereitung ist aber nur zwei dimensional möglich. Hier stellt die 3D-Histologie nach Bollmann einen neuen Ansatz dar.

Die vorliegende Arbeit hat als Ziel, die 3D-Histologie nach Bollmann zu untersuchen und mit den etablierten zu vergleichen. Als Grundlage dient eine Studie mit 308 Patienten. Die Exzidate von Basalzellkarzinomen der 308 Patienten wurden nach ihrer Histologie, des Auftreten von Residualtumoren, einer dann erfolgten Nachresektion und ihres Rezidivverhaltens analysiert. Dabei wurden sowohl soziodemografische Patientendaten wie Alter, Geschlecht, als auch Tumorlokalisation und der histologische Subtyp des jeweiligen Basalzellkarzinoms betrachtet.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die heute üblichen Methoden der histopathologischen Aufbereitung bereits gute Grundlagen zur Prognosestellung und bei Randständigkeit des Tumors zur Nachexzision für den Chirurgen bieten. Allerdings können sie noch keine umfassende 3D-Darstellung leisten. Das kann die 3D-Histologie nach Bollmann. Der Einsatz dieser Methode ist möglich bei Basalzellkarzinomen mit einer Größe von 16mm in der Breite und 25 mm in der Länge. Die Überlegenheit auf histo-pathologischem Gebiet, konnte in der durchgeführten Studie aufgrund des Auftretens von Rezidiven nach erkannter tumorfreier Resektion nicht bewiesen werden. Die histologisch als falsch-negativ diagnostizierten Patienten lagen mit einem prozentualen Anteil von 3.2 % über der Fehlerquote bei Studien zu den derzeit üblichen 3D-Methoden. Allerdings sind die hier zum Vergleich herangezogenen Studien mit einer minimalen Probandenzahl von 1.500 Patienten wesentlich breiter angelegt als die hier zugrunde liegende. So muss eine Untersuchung für die Überlegenheit bezüglich des Erkennens einer existierenden Tumorfreiheit der Basalzellkarzinomränder einer größeren Vergleichsstudie überlassen werden. Unbestritten ist, dass eine 3D-Rekonstruktion des Tumors nur bei der 3D-Histologie nach Bollmann möglich ist. Betrachtet man den dafür notwendigen Aufwand aus Sicht des Chirurgen und des Pathologen, so vereint die 3D-Histologie nach Bollmann die Vorteile der etablierten 3D-Histologien, bei denen entweder der Chirurg (z.B. La Galette) oder der Pathologe (z.B. Tübinger Torte) einen Mehraufwand im Vergleich zur 3D-Histologie nach Bollmann hat. So würde man bei Exzisionen in schwierigen chirurgischen Bereichen, wie z.B. im Gesicht, geneigt sein, der 3D-Histologie nach Bollmann den Vorzug zu geben.

Bezüglich der Kostenunterschiede und Komplikationen im Vergleich der verschiedenen Verfahren konnten nicht genügend Beweise für eine generelle Überlegenheit einer der betrachteten Methoden gefunden werden. Die Ergebnisse rechtfertigen jedoch eine fortführende Studie zur 3D-Histologie nach Bollmann. Das Verfahren ist aufgrund der Möglichkeit, echte 3D-Rekonstruktionen des Tumors zu erstellen, hinsichtlich seiner Einsetzbarkeit auch für andere Hauttumore zu prüfen.

VII. Literaturverzeichnis

1. Adams EL, Price NM (1979) Treatment of basal-cell carcinomas with a carbon-dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol* 5:803-806
2. Anargyrou S, Breuninger H (1993) Kann die 20 MHz-Sonographie die subklinische Infiltration von malignen epithelialen Tumoren prätherapeutisch erkennen. *Zbl Haut Geschlechtskr* 162:205-206
3. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. (1997) Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy. Results of a randomized study. *Br J Cancer* 76:100-6
4. Batchelor RJ, Stables GI (2006) An audit of the management of cutaneous squamous cell carcinoma according to the multiprofessional guidelines. *Br J Dermatol* 154:1202-1203
5. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H (2004) Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 329: 705
6. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC (2007) Interventions of basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1. Art.No: CD003412.DOI:10.1002/14651858
7. Beer TW, Shepherd P, Theaker JM (2000) Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 37: 218-223
8. Berekoven L, Eckert W, Ellenrieder P (1987) Marktforschung: Methodische Grundlagen und praktische Anwendung. Gabler Verlag, Wiesbaden: 162-172, 216-219
9. Berlin J, Katz KH, MD, Helm KF et al. (2002) The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *Am Acad Dermatol*. 46: 549-553
10. Bialy HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD (1992) The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 26: 754-756
11. Bieß B, Drepper H (1982) Zusammenarbeit zwischen Operateur und Pathohistologen in der Diagnostik von Gesichtstumoren. In: *Maligne Epitheliome der Gesichtshaut, Fortschritte der Kiefer-Gesichts-Chir.*, Band 17: 53-55
12. Bortz J (1993) *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer Verlag, Berlin: 114-115
13. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G (2002) Local control of primary Merkel cell carcinoma: Review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 47: 885-892

14. 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
15. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N et al. (2007) Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol* 56: 125-143
16. Braeunig M, Fitch R (1994) *WinSTAT - Benutzerhandbuch*. Greulich Software, Cambridge (USA)
17. Braun-Falco O, et al. (2005) *Dermatologie und Venerologie*. Springer Berlin: 1250-1258
18. Breuninger H (1984) Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 10:724-728
19. Breuninger H (1987) Probleme und Planung der Exzision grosser Basaliome. *Z Hautkr* 62:269-279
20. Breuninger H (1993) Mikrographische Chirurgie. Die Therapie, die dem lokalen Infiltrationsverhalten des Basalioms gerecht wird. In: Petres J, Lorsch P (eds) *Das Basaliom*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer
21. Breuninger H (1997) Micrographic surgery of malignant skin tumors: a comparison of the frozen technique with paraffin sectioning. *Facial Plast Surg* 13:79-82
22. Breuninger H (2001) Basaliome garantiert entfernen. In: *Medical Tribune*. Aug.51/52: 36
23. Breuninger H (2009) Operative Management of acral skin tumors. *Hautarzt*, 60 7: 556-560
24. Breuninger H, Dietz K (1991) Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 574-578
25. Breuninger H, Flad P, Rassner G (1989) Untersuchungen über das Tiefenwachstum der Basaliome. *Z Hautkr* 64:191-196
26. Breuninger H, Holzschuh J (1994) Die lückenlose histologische Darstellung der Schnittträger eines Hauttumorexzisates (3-D-Histologie) in einer Schnittebene mittels der 'Flundertechnik'. *Akt. Dermatol* 20: 7-10
27. Breuninger H, Konz B, Burg G (2007) Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. *Dtsch Ärzteblatt* 104(7): A 427-32
28. Breuninger H, Mors U, Rassner G (1988) Untersuchungen zur Operationsradikalität bei Basaliomen mittels der histologischen Schnitttrandkontrolle von Tumorexzisaten. *Pathologe* 9:153-157

29. Breuninger H, Pesch M, Dietz K, Rassner G (1992) Quantitative Analyse der Rezidivierung bzw. Spontanregression von in situ belassenen Basaliomanteilen. *Hautarzt* 43:561-565
30. Breuninger H, Rassner G, Schaumburg-Lever G, Steitz A (1989) Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnittrandkontrolle (3-D-Histologie). *Hautarzt* 40:14-18
31. Breuninger H, Schaumburg-Lever G (1988) Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 154:167-171
32. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP (1997) Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 79:915-919
33. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Schlagenhauff B, Stroebel W, Rassner G (1999) Patterns of local horizontal spread of melanomas. Consequences for surgery and histopathologic investigation. *Am J Surg Pathol* 23(12): 1493-8
34. Breuninger H, Schaumburg-Lever G (1998) Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 154: 167-171
35. Breuninger H, Schippert W, Blak B, Rassner G (1989) Untersuchungen zum Sicherheitsabstand und zur Exzisionstiefe in der operativen Behandlung von Basaliomen. Anwendung der dreidimensionalen histologischen Untersuchung bei 2016 Tumoren. *Hautarzt* 40:693-700
36. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD et al. (2006) Kurzleitlinie: Basalzellkarzinom der Haut. *J Dtsch Dermatol Ges* 4:441-443
37. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD et al. (2006) Kurzleitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. *J Dtsch Dermatol Ges* 4: 260-262
38. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Schwippen V, Werner J, Garbe C (2005) Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom. In: Garbe C (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York:1-11
39. Breuninger H, Flad P, Rassner G (1989) Untersuchungen über das Tiefenwachstum der Basaliome. *Z Hautkr* 64:191-196
40. Breuninger H (1984) Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 10: 724-728
41. Breuninger H, Schaumburg-Lever G (1988) Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 154:167-171

42. Bücken R (1993) Statistik für Wirtschaftswissenschaftler. Oldenburg Verlag GmbH, München: 63-67
43. Burg G, Braun-Falco O (1973) Chemochirurgie des Basalioms. Dtsch Ärztebl 79(36): 2303-2312
44. Burg G, Hirsch R, Konz B, Braun-Falco O (1975) Histographic surgery. Accuracy of visual assessment oft the margins of basal-cell epithelioma. Dermatol Surg Oncol. 1: 21-25
45. Buschmann W (1999) Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion. Weiterentwicklung der Kryochirurgie in Ophthalmologie und Dermatologie. Stuttgart; New York: Thieme
46. Casson P (1980) Basal cell carcinoma. Clin Plast Surg 7:301-311
47. Clinical Trials gov. (ongoing) Basal cell carcinoma recurrence after Mohs Surgery. Northwestern University, Illinois: NCT 00882791
48. Cohen LM, McCall MW, Zax RH (2009) Mohs micrographic surgery for lentigo maligna melanoma. A follow-up study. Dermatol Surg 1998; 24: 673-677 Leitlinie MKC 11/14
49. Cook J, Zitelli JA (1998) Mohs micrographic surgery. A cost analysis. J Am Acad Dermatol 39: 698-703
50. Conley J (1974) Cancer of the skin of the nose. Ann Otol Rhinol Laryngol 83:2-8
51. De Silva SP, Dellon AL (1985) Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. J Surg Oncol 28:72-74
52. Dinehart SM, Dodge R, Stanley WE, Franks HH, Pollack SV (1992) Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery. J Dermatol Surg Oncol 18: 560-566
53. Drake LA, Ceilley RI, Comelison RL, Dobes WA, Dorner W, Goltz RW, Lewis CW, Salasche SJ, Turner ML, Graham GF (1992) Guidelines of rare for basal cell carcinoma. The American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. J Am Acad Dermatol 26: 117-120
54. Drepper H (1963) Die systematische histologische Kontrolle des Tumorbettes als Fortschritt bei der operativen Entfernung des tiefgreifenden Gesichtskrebses der Haut Hautarzt 14:420-423
55. Dubin N, Kopf AW (1983) Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. Arch Dermatol 119: 373-377
56. Eberle FC, Schippert W, Trilling B, Röcken M, Breuninger H (2005) Cosmetic results of histographically excision of non-melanoma skin cancer in the head an neck region. JDDG 3: 109-112

57. Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD (1995) Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 75: 699-704
58. Friedmann HI, Williams T, Zamora S, Al-Assaad ZA (1997) Recurrent basal cell carcinoma in margin-positiv tumors. *Ann Plast Surg* 38: 232-235
59. Garbe C (1997) Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (eds) *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: 40-56
60. Garbe C Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (1997) (Hrsg) *Dermatologische Onkologie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
61. Garcia L, Nagore E, Llombart B et al. (2006) Basal cell carcinoma of the nasolabial fold: an apparently "benign" tumour that often needs complex surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:926-930
62. Gassenmaier G, Kiesewetter F, Schell H, Zinner M (1990) Wertigkeit der hochauflösenden Sonographie 81r die Bestimmung des vertikalen Tumordurchmessers beim malignen Melanom der Haut. *Hautarzt* 41:360-364
63. Geisse J, Caro I, Lindholm J et al. (2004) Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 50:722-733
64. Geronemus RG, Reyes BA (1991) Laser surgery in the treatment of skin cancer. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, et al (Eds.) *Cancer of the Skin*. Philadelphia: Saunders, pp 470-483
65. Gilbody JS, Aitken J, Green A (1994) What causes basal cell carcinoma to be the commonest cancer. *Aust J Public Health* 18: 218221
66. Giuffrida TJ, Jimenez G, Nouri K (2003) Histologic cure of basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 49:483-486
67. Gloster HM, Harris KR, Roenigk RK (1996) A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 35: 82-87.
68. Goette DK. Topical chemotherapy with 5-Fluorouracil. A review (1981) *J Am Acad Dermatol* 4: 633-636.
69. Gorlin RJ (1987) Nevoid basal-cell carcinoma Syndrome. *Medicine Baltimore* 66:98-113
70. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A (1999) Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 354: 723-729

71. Gregory RO, Goldman L (1986) Application of photodynamic therapy in plastic surgery. *Lasers Surg Med* 6:62-66
72. Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW (1995) Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1347-1350
73. Hafner J, Schütz K, Morgenthaler W, Steiger E, Meyer V, Burg G (1999) Micrographic Surgery (Slow Mohs) in cutaneous sarcomas. *Dermatology* 198: 37-43
74. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P (1986) Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 37:33-34
75. Harrison PV (1994) Shave excision for basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 20: 350
76. Heenan PJ, Elder DJ, Sobin LH (1996) Histological typing of skin tumours. 26. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer
77. Hoffmann K, Stucker M, ei Gammal S, Altmeyer P (1990) Digitale 20-MHz-Sonographie des Basalioms im b-scan. *Hautarzt* 41:333-339
78. Hoffmann K, Stücker M, el-Gammal S, Winkler K, Altmeyer P (1991) Digitale 20 MHz-Sonographie des Basalioms in der präoperativen Diagnostik. In: Meigel W, Lengen W, Schwenzer G (eds) Diagnostik und Therapie maligner Melanome. Diesbach, Berlin: 59-64
79. Holzschuh J, Breuninger H (1996) Eine histologische Aufarbeitungstechnik von Hauttumorexzisaten zur lückenlosen Schnittrandkontrolle. *Pathologe* 17:127-129
80. Hruza GJ (1994) Mohs micrographic surgery local recurrences. *J Dermatol Surg Oncol* 20:573-577
81. Humphreys TR, Malhotra R, Scharf MJ, Marcus SM, Starkus L, Calegari K (1998) Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ with a high-energy pulsed carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 134: 1247-1252
82. Jahn V, Breuninger H, Garbe C, Maassen MM, Moehrle M (2006) Melanoma of the nose: prognostic factors, three-dimensionel histology, and surgical strategies. *Laryngoscope* 116(7): 1204-11
83. Jahn V, Breuninger H, Garbe C, Moehrle M (2006) Melanoma of the ear: prognostic factors and surgical strategies. *BJD* 154: 310-318
84. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, Lowe L (1997) Usefulness of staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: The square procedure *J Am Acad Dermatol* 37: 758-64.

85. Kagy MK, Amonette R (2000) The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 26: 577-578
86. Kähler WM (1994) SPSS für Windows-Datenanalyse unter Windows. Friedrich Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Braunschweig/ Wiesbaden: 160-163
87. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK et al. (1999) Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer* 81:555-559
88. Khandekar JD (1990) Complete response of metastatic basal cell carcinoma to cisplatin chemotherapy: a report on two patients. *Arch Dermatol* 126: 1660
89. Konz B (1975) Dermatomexzision multipler Rumpfhautbasaliome. *Hautarzt* 26: 647-650
90. Kopke LF, Konz B (1995) Mikrographische Chirurgie. Eine methodische Bestandsaufnahme. *Hautarzt* 46: 607-614
91. Koplín L, Zarem HA (1980) Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior and Management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plat Reconstr Surg* 65:656-664
92. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL (1988) Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 318: 1633-1637
93. Kreusch J, Rassner G (1991) Standardisierte auflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 42:77-83
94. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MB (2003) Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol* 3: 247-259
95. Lang PGJ, Maize JC (1986) Histologic evaluation of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. *J Am Acad Dermatol* 186-196
96. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R (2005) Basalcellcarcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia: II. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 53: 452-7
97. Leitlinie MKC Fassung 11. März 2009 12/14
98. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R (2005) Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia: I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 53: 253- 60

99. Leigh IM, Glover MT (1995) Skin cancer and warts in immunosuppressed renal transplant recipients. *Recent Results Cancer Res* 139:69-86
100. Lever WF, Schaumburg-Lever G (1990) *Histopathology of the skin*, 7th edn. Lippincott, Philadelphia
101. Levin H (1983) Cutaneous carcinoma of the head and neck: Management of massive and previously uncontrolled lesions. *Laryngoscope* 93:87-105
102. Lo JS, Snow SN, Reimer GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ (1991) Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 24:715-719
103. Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM (1990) External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 19:235-242
104. Mahoney MH, Joseph M, Temple CL. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. *J Surg Oncol* 2005; 1: 120-125.
105. Malion E, Dawber R (1996) Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. *Dermatol Surg* 22:854-8
106. Marchac D, Papadopoulos O, Duport G (1982) Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal cell carcinomas. *J Derm Surg Oncol* 8:379-387
107. Marcil I, Stern RS (2000) Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer. A critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 136:1524-30
108. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P, Levy E, Vossaert KA, Yadav S, Abadir M (1993) Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 28: 22-28
109. Marks R, Rennie G, Selwood TS (1988) Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1:795-797
110. Matthäus W (Hrsg) (1989) *Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung*. Leipzig: JA Barth
111. Miller DL, Weinstock MA (1994) Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol*. 30:774-8
112. Miller PK, Roenigk RK, Brodland DG, Randle HW (1992) Cutaneous micrographic surgery: Mohs procedure. *Mayo Clin Proc* 67: 971-980
113. Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O (1996) Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma--a review of the literature. *Acta Oncol* 35: 677-682
114. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H (2006) Conventional histology versus 3D-Histology in Lentigo maligna melanoma. *Brit J Dermatol* 1: 1-7

115. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H (2006) Conventional histology versus 3D-Histology in Lentigo maligna melanoma. *Brit J Dermatol*: 154: 453-459
116. Moehrle M (2003) Mikrographisch kontrollierte Chirurgie (3D-Histologie) beim Melanom. *JDDG* 1: 869-875
117. Mohs FE (1941) Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 42: 279-81
118. Morton CA (2003) The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: is PDT superior to standard treatments? *J Dermatolog Treat* 13 Suppl 1: S25-S29
119. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE (2002) Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 146: 552-567
120. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM (2001) Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 137: 319-324
121. Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA (2009) Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2. Art.No: CD007041. DOI:10.1002/14651858
122. Nevrkla E, Newton KA (1974) A survey of the treatment of 200 cases of basal cell carcinoma (1959-1996 inclusive). *Br J Dermatol* 91:429-433
123. Nieschlag R, Dichtl E, Hörschgen H (1991) *Marketing*. Duncker & Humboldt, Berlin: 736
124. Norusis, MJ (1993) *SPSS for Windows-Base System User's Guide*. SPSS Inc, USA: 199-203
125. Otley CC (2001) Non-melanoma skin cancer. Past Present and future. *Curr Probl Dermatol*: 109-113
126. Panizzon RG (1992) Die RSntgenweichstrahltherapie als Alternative bei älteren Patienten. In: Burg G, Hartmann, AA (Hrsg) *Onkologische Dermatologie*. Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer, S 263 - 267
127. Payne MJ (1966) Recurrent cancer of the skin. *Dermatol Digest* 63:67-71
128. Presser SE, Taylor JR (1987) Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 16:988-990
129. Ramm B, Hofmann G (1987) *Biomathematik*. Enke, Stuttgart
130. Randle HW (1996) Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient. *Dermatol Surg* 22:255-261

131. Reifenberger J, Ruzicka T. Basalzellkarzinom_ In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf HC, Landthaler M (2005) *Dermatologie und Venerologie*. Springer Heidelberg 51250-9
132. Reymann F (1980) Basal cell carcinoma of the skin. Recurrence rate after different types of treatment. A review. *Dermatologica* 161:217-226
133. Reymann F (1979) Treatment of basal cell carcinoma of the skin with 5-fluorouracil ointment. A 10-year follow-up study. *Dermatologica* 158:368-372
134. Rhodes LE, de Rie M, Enstöm Y, et al. (2004) Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 140: 17-23
135. Richmond JD, Davie RM (1987) The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 40:63-67
136. Riefkohl R, Pollack S, Georgiade GS (1985) A rationale for the treatment of difficult basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Ann Plast Surg* 15:99-104
137. Rigel DS, Robins P, Friedman J (1981) Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision. A recurrence index score. *J Dermatol Surg Oncol* 9:807-810
138. Robinson A, Herity B, Conroy R, Blake P, Prendiville B, Moriarty M (1989) Surgical treatment of skin cancer. *Ir Med J* 82:14-15
139. Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N (2007) Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 56:91-95
140. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG (1986) Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 12: 860-865
141. Ross AS, Schmultz CD (2006) Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 32:1309-1321
142. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL (1989) Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol* 15:315-328
143. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL jr. (1989) Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 15: 424-431
144. Rubin AI, Chen EH, Ratner D (2005) Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 353:2262-9

145. Sahl WJ (1995) Basal cell carcinoma: influence of tumor size an mortality and morbidity. *Int J Dermatol* 34:319-321
146. Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG. (1984) Observation on the inadequately excised basal cell carcinomas. *J Surg Oncol* 25: 79-80
147. Schmid-Ganz K, Eichmann A (1989) Rezidivhäufigkeit bei 396 chirurgisch behandelten Basaliomen. In: Breuninger H, Rassner G (eds) Fortschritte der operativen Dermatologie. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer Schubert H, Wolfram G, Güldner G (1979) Basaliomrezidive nach Behandlung. *Demratol Mschr* 165:89-96
148. Schubert H, Wolfram G, Güldner G (1979) Basaliomrezidive nach Behandlung. *Dermatol Mschr* 165:89-96
149. Schubert J (2000) Basaliome. *Mund Kiefer Chir* 4 (Suppl 1): 169-176
150. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. (2005) Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled Phase 3 study in Europe. *Br J Dermatol* 152:939-47
151. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B (2002) Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 147: 41-47
152. Seegenschmiedt MH, Oberste-Beulmann S, Lang E et al. (2001) Strahlentherapie des Basalzellkarzinoms. Lokale Kontrolle und kosmetisches Ergebnis. *Strahlenther Onkol* 177: 240-246
153. Shriner DL, McCoy DK, Golberg DJ, Wagner RF (1998) Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 39: 79-97
154. Shumack 5, Gebauer K, Quirk C et al. (2004) 5% imiquimod cream for the treatment of large superficial basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 140:1286-1287
155. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, Andres K, Amies M, Owens M (2002) Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 138: 1165-1171
156. 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
157. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ (1992) Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 18:549-554
158. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ (1991) Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 17:713-718

159. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ (1991) Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 17:720-726
160. Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, Niemann FHM, Neumann HAM (2004) Surgical excision vs Mohs micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 364: 1766-72.
161. Smith SP, Grande DJ (1991) Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17:26-30
162. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE (2001) A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 145: 467-471
163. Spiller WF, Spiller RF (1984) Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 11:808-814
164. Stasko T, Brown MD, Carucci JA et al. (2004) Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 30: 642-650
165. Steinkogler FJ, Scholda CD (1993) The necessity of long-term follow up after surgery for basal cell carcinomas of the eyelid. *Ophthalmic Surg* 24:755-758
166. Stenquist B, Wennberg AM, Gisslen H, Larko O (1992) Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 27:65-69
167. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E et al. (2002) Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 147:1227-1236
168. Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A et al. (2002) Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod. *Eur J Dermatol* 12: 569-572
169. Szeimies RM, Karrer S, Backer H (2005) Therapieoptionen bei epithelialen Hauttumoren. *Hautarzt* 56:430-440
170. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L (2002) Photodynamic therapy using topical methyl5-aminolevulinat compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 47: 258-262
171. Szeimies RM, Landthaler M (1995) Topische photodynamische Therapie in der Behandlung oberflächlicher Hauttumoren. *Hautarzt* 46:315-318

172. Szeimies RM, Landthaler M (2002) Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers. *Recent Results Cancer Res* 160:240-245
173. Taylor GA, Baarisoni D (1973) Ten years experience in the surgical treatment of basal cell carcinoma. *Brit J Surg* 60:522-525
174. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW (1999) Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Association of Dermatologists. Br J Dermatol* 141: 415-423
175. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH et al. (2000) Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 26:759-764
176. Thissen MRTM, Neumann MHA, Schouten LJ (1999) A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 135: 1177-1183
177. Tischendorf L (2004) Befund beim Basalzellkarzinom. Mythos und Realität. Vortrag 35. Jahrestagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich, Essen
178. Tromovitch TA, Stegmann SJ (1974) Microscopically controlled excision of skin tumors. *Arch Dermatol* 110: 231-232. 36.
179. Tsuji T, Otake N, Nishimura M (1993) Cryosurgery and topical fluorouracil: a treatment method for widespread basal cell epithelioma in basal cell nevus syndrome. *J Dermatol* 20:507-513
180. Tuppurainen K (1995) Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233:205-208
181. Turner R1, Leonard N, Malcolm AJ et al. (2000) A retrospective study of outcome of Mohs micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 142:752-757
182. Vinciullo C, Elliott T, Eraricis D, et al. (2005) Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for "difficult-to-treat" basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 152:765-72
183. Waldmann U, Wätzig V (1979) Zur Problematik der Basaliomrezidive nach chirurgischer Therapie. *Dermatol Monatsschr* 165:531-535
184. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, Svanberg K (2001) Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 144: 832-840

185. Weissmann I, Konz B, Burg G, Bönninger-Becker F (1981) Mikroskopisch kontrollierte (histographische) Chirurgie der Basaliome: Operatives Vorgehen und Behandlungsergebnisse. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer
186. Wennberg AM (2000) Basal cell carcinoma--new aspects of diagnosis and treatment. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 209: 5-25
187. Woerle B, Heckmann M, Konz B (2002) Micrographic surgery of basal cell carcinomas of the head. *Recent Results Cancer Res* 160:219-224
188. Wolf DJ, Zitelli JA (1987) Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 123: 340-344
189. Woolgar JA, Rippin JW, Taylor M, Browne RM (1987) The basal cell naevus syndrome. *Br J Hosp Med* 38:344-6,350
190. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. (2006) Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-control study. *Br J Cancer*. 94:743-51

VIII. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Schwering, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Akademischen Lehrkrankenhauses Marienhospital Euskirchen und außerplanmäßiger Professor für Chirurgie an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster, danke ich für die Überlassung des Themas und die unverzichtbare Hilfe.

Herrn Prof. Dr. med. R. Bollmann, Leiter des Pathologischen Institutes in Bonn-Duisdorf, möchte ich für die kompetente praktische und wissenschaftliche Anleitung während meiner Untersuchungen am Institut herzlich danken.

Meine Mutter, Elisabeth Larssen und mein Ehemann, Thorsten Persdorf waren mir bei der technischen Durchführung und Gestaltung der Arbeit eine unentbehrliche Hilfe.

IX. Lebenslauf

X. Anhang

Befund-Nr.	Eingangsdatum	Geschlecht	Alter	Tumor-Lokalisation	Histologie	Residualtumor (R0=1; R1= 2)	Nachresektion	Rezidiv
34118	07.12.1999	w	54	k.A.	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
3325	03.02.2000	w	60	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
6579	03.03.2000	w	76	Kopf	Solides plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
16329	13.06.2001	w	44	Rumpf	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
32096	01.01.2000	m	79	k.A.	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
12099	03.05.2001	w	78	k.A.	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
33794	03.12.1999	w	89	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	k.A.
35267	17.12.1999	w	57	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	2	nein	k.A.
8432	24.03.2000	w	77	k,A,	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
12561	09.05.2000	w	77	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
12135	04.05.2000	m	61	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
13036	12.05.2000	w	35	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
17519	03.07.2000	w	31	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	k.A.
17639	04.07.2000	w	82	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
21523	17.08.2000	m	60	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
25223	26.09.2000	m	74	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
25753	14.09.1999	w	59	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
30853	01.01.2000	m	82	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	nein
32503	22.11.1999	w	59	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
35201	16.12.1999	w	91	Kopf	metatypisches Basalzell-CA	2	ja	nein
7147	13.03.2000	m	49	Rumpf	k.A.	1	nein	nein
10611	13.04.2000	m	63	k.A.	plexiformes Basalzell-CA	2	ja	ja
10613	13.04.2000	m	80	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	nein
12200	04.05.2000	m	67	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
13238	15.05.2000	m	63	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
16393	19.06.2000	w	60	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	ja	nein
19872	28.07.2000	w	60	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
19146	20.07.2000	w	67	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
19307	21.07.2000	w	74	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	ja	nein
19308	21.07.2000	w	71	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein

19881	28.07.2000	w	75	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	2	ja	nein
20194	02.08.2000	m	80	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
20321	03.08.2000	m	52	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
20324	03.08.2000	w	71	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	ja
24308	14.09.2000	m	65	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
24311	14.09.2000	m	74	Kopf	adenoidzystisches Basalzell-CA	1	nein	nein
29823	10.11.2000	w	87	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
32807	07.12.2000	m	89	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	nein
1224	15.01.2001	w	60	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
1732	18.01.2001	w	75	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
2517	25.01.2001	m	65	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
6255	02.03.2001	m	71	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
14363	23.05.2001	m	75	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
16307	13.06.2001	w	76	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
16684	19.06.2001	w	82	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
16837	20.06.2001	w	53	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
17741	29.06.2001	m	41	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
19841	23.07.2001	m	73	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
20586	31.07.2001	m	87	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
25378	25.09.2001	w	63	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
25538	26.09.2001	w	81	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	nein
27365	17.10.2001	m	40	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
29361	07.11.2001	w	49	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	2	nein	nein
34045	21.12.2001	w	44	Hals	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	nein
1894	22.01.2002	w	46	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
11246	24.04.2002	w	54	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
11872	30.04.2002	w	71	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
18628	10.07.2002	m	75	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
12091	04.05.2000	m	63	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
32569	06.12.2000	m	72	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
26890	16.10.2000	w	70	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
29105	06.11.2000	m	71	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	k.A.
4999	16.02.2001	m	65	Hals	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.

6351	01.03.2000	m	58	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
15894	14.06.2000	w	44	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
17770	05.07.2000	w	79	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
22648	29.08.2000	m	35	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
23452	06.09.2000	m	83	Kopf	adenoides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
27937	25.10.2000	m	69	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
32097	01.12.2000	w	82	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
1800	19.01.2001	m	69	Extremität	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
23232	31.08.2001	m	94	Hals	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	ja
12250	04.05.2001	m	80	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
705	11.01.2000	m	40	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	ja
31519	27.11.2000	m	83	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
33058	11.12.2000	m	78	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
25508	26.09.2001	w	88	Extremität	solides Basalzell-CA	2	nein	ja
29401	08.11.2000	m	88	k.A.	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
10297	10.04.2001	w	86	Hals	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
6661	06.03.2000	m	83	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	nein
7376	14.03.2001	m	73	Kopf	adenoidzystisches Basalzell-CA	1	nein	nein
20264	03.08.2000	w	57	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
11333	25.04.2001	w	64	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
18268	05.07.2001	m	53	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
2040	23.01.2002	m	54	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
320	05.01.2001	w	77	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
8230	21.03.2001	m	78	Extremität	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
21168	08.08.2001	m	60	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
2369	25.01.2000	w	85	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
14193	24.05.2000	m	74	k.A.	k.A.	1	nein	k.A.
24189	13.09.2000	w	91	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
15360	07.06.2002	w	88	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
29058	06.11.2000	m	69	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
18448	12.07.2000	m	76	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
575	09.01.2001	m	69	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
16574	18.06.2001	m	81	Extremität	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.

33432	30.11.1999	m	80	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
11030	18.04.2000	w	69	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
11700	27.04.2000	m	66	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
13266	14.05.2001	w	58	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
13264	14.05.2001	m	71	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
27469	18.10.2001	m	63	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
30302	05.11.1999	w	81	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
21570	17.08.2000	m	40	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
13011	12.05.2000	w	91	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	nein
4155	13.02.2002	m	78	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
30279	01.01.2000	m	86	Kopf	sklerosierendes Basalzell-CA	1	nein	nein
31174	10.11.1999	m	72	Extremität	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
34239	08.12.1999	m	72	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
10410	12.04.2000	m	73	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	ja
11499	26.04.2000	m	86	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
13510	17.05.2000	w	95	Kopf	adenoidzystisches Basalzell-CA	1	nein	nein
21391	16.08.2000	w	88	Extremität	invasives Basalzell-CA	2	ja	nein
33212	12.12.2000	w	91	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
9673	04.04.2001	w	94	Extremität	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
11216	24.04.2001	w	82	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
14789	29.05.2001	m	45	Rumpf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
32116	04.12.2002	w	75	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	ja	nein
30110	01.01.2000	w	83	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	nein
19020	19.07.2000	m	77	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	nein
5679	22.02.2001	w	56	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	nein
11203	24.04.2001	w	75	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
34704	13.12.1999	m	70	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
27938	25.10.2000	m	53	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	nein
19090	15.07.2002	w	77	Hals	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
27099	15.10.2002	w	68	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	nein
13339	16.05.2000	w	84	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	k.A.
27158	18.10.2000	m	7	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
685	10.01.2001	w	60	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein

9286	30.03.2001	m	79	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	nein
15660	09.06.2000	m	85	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
412	08.01.2001	m	65	Extremität	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
18574	13.07.2000	w	84	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
19607	26.07.2000	m	87	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
1649	18.01.2001	w	69	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
11622	27.04.2000	m	81	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
22243	24.08.2000	m	87	k.A.	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
11041	23.04.2002	m	62	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	nein	nein
33048	26.11.1999	m	66	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	k.A.
13025	12.05.2000	m	65	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	k.A.
13623	18.05.2000	m	65	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
21370	16.08.2000	m	66	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
23587	07.09.2000	m	68	Kopf	adenoides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
26051	05.10.2000	m	75	k.A.	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
31199	23.11.2000	w	53	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
9281	30.03.2001	m	87	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
14091	21.05.2001	m	77	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
14209	22.05.2001	m	60	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
14670	28.05.2001	w	64	Extremität	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
18999	12.07.2001	w	64	k.A.	adenoides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
19548	18.07.2001	m	89	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
20121	25.07.2001	m	62	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
19881	23.07.2001	m	77	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
21176	08.08.2001	m	50	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
25420	25.09.2001	m	70	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
28057	24.10.2001	m	68	k.A.	adenoidzystisches Basalzell-CA	2	nein	k.A.
16618	20.06.2002	m	63	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
11299	20.04.2000	m	67	Extremität	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	k.A.
13620	18.05.2000	m	58	Kopf	adenoidzystisches Basalzell-CA	2	ja	k.A.
15937	14.06.2000	m	67	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
22661	29.08.2000	w	85	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
1835	19.01.2001	m	91	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	k.A.

3895	07.02.2001	m	62	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
9504	03.04.2001	m	78	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
16570	18.06.2001	m	75	Rumpf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
3652	06.02.2002	w	81	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
32904	25.11.1999	m	53	k.A.	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	nein
2772	28.01.2000	m	76	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
21249	15.08.2000	m	78	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
2561	28.01.2002	w	34	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	k.A.
14953	31.05.2000	m	65	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
30494	16.11.2000	m	82	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
8385	22.03.2001	w	54	Rumpf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
15259	06.06.2000	m	71	Extremität	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	k.A.
17895	06.07.2000	m	71	Extremität	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
26743	13.10.2000	w	51	k.A.	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	nein
2072	24.01.2000	w	77	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
13163	15.05.2000	m	61	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
19237	21.07.2000	w	78	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	nein	nein
11685	27.04.2001	w	67	Rumpf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
4681	15.02.2000	m	71	Rumpf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
18353	11.07.2000	w	73	Extremität	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
30304	01.01.2000	m	85	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
30427	01.01.2000	w	74	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	ja
12024	03.05.2000	w	63	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
30587	01.01.2000	w	82	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
30752	05.11.1999	w	65	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	ja
32217	18.11.1999	w	74	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
15304	06.06.2000	w	74	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
32676	23.11.1999	w	77	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
32956	25.11.1999	m	72	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
32957	25.11.1999	w	78	Kopf	metatypisches Basalzell-CA	1	nein	nein
33684	02.12.1999	w	71	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	nein
33693	02.12.1999	m	78	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
34300	08.12.1999	w	66	Hals	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.

34456	09.12.1999	m	85	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	nein
122	04.01.2000	w	44	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	nein
1030	13.01.2000	w	75	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
1544	18.01.2000	m	78	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
1832	20.01.2000	m	63	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
3098	01.02.2000	w	66	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	k.A.
3098	01.02.2000	w	66	Kopf	solides Basalzell-CA	2	k.A.	k.A.
14841	30.05.2000	w	67	Extremität	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
4217	10.02.2000	m	69	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
5483	22.02.2000	m	81	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
11050	18.04.2000	m	81	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
6379	01.03.2000	w	78	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	Ja
8343	23.03.2000	w	61	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
8344	23.03.2000	m	67	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
9842	06.04.2000	w	69	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
10021	07.04.2000	m	71	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
10782	14.04.2000	m	73	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
24663	19.09.2000	m	74	Extremität	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
11423	25.04.2000	w	89	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
4734	14.02.2001	w	90	Hals	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
11533	26.04.2000	m	63	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
11930	02.05.2000	m	74	Hals	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
12612	09.05.2000	m	65	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	nein
13385	16.05.2000	m	65	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
14245	24.05.2000	m	89	Kopf	sklerosierendes Basalzell-CA	1	nein	nein
14843	30.05.2000	m	74	Kopf	adenoidzystisches Basalzell-CA	1	nein	nein
15304	06.06.2000	w	74	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
15846	13.06.2000	w	50	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
12132	03.05.2001	w	51	Hals	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
12947	10.05.2001	m	78	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
16122	15.06.2000	w	88	Kopf	k.A.		nein	k.A.
17051	27.06.2000	w	62	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	Ja
17791	05.07.2000	w	82	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein

20329	03.08.2000	w	87	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
20330	03.08.2000	w	69	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
22121	23.08.2000	m	87	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
23370	05.09.2000	w	73	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	ja	nein
23773	08.09.2000	m	76	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
24055	12.09.2000	w	70	Hals	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
24058	12.09.2000	w	67	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
24317	14.09.2000	w	70	Kopf	solides Basalzell-CA	1	k.A.	nein
24317	14.09.2000	w	70	Kopf	adenoides Basalzell-CA	2	ja	nein
24319	14.09.2000	w	80	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	k.A.
24787	20.09.2000	m	52	Kopf	adenoidzystisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
26375	10.10.2000	w	68	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
26378	10.10.2000	m	67	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
29640	09.11.2000	w	71	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
29828	10.11.2000	m	80	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
30123	14.11.2000	m	83	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
30287	14.11.2000	w	74	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
30935	21.11.2000	m	75	Hals	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
30935	21.11.2000	m	75	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
31248	23.11.2000	w	83	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
31424	24.11.2000	m	67	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
31699	28.11.2000	m	73	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
31700	28.11.2000	w	77	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
32477	05.12.2000	m	64	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
32796	07.12.2000	w	79	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
33968	19.12.2000	w	73	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
34246	21.12.2000	m	64	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
752	10.01.2001	m	64	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
90	03.01.2001	m	70	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	1	nein	nein
3055	30.01.2001	m	94	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	nein	k.A.
3792	06.02.2001	w	67	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	ja
9807	05.04.2001	m	74	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
9974	06.04.2001	w	59	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein

12942	10.05.2001	m	86	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
13895	18.05.2001	m	76	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
14367	23.05.2001	w	69	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
14735	29.05.2001	m	78	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
15039	31.05.2001	m	87	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
15040	31.05.2001	w	40	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein
15796	08.06.2001	w	88	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
32500	06.12.2001	m	58	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
3145	01.02.2002	m	50	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
9041	04.04.2002	w	76	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
9217	05.04.2002	w	62	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
25592	28.09.2000	m	67	Extremität	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
8802	28.03.2002	w	78	Kopf	sklerodermiformes Basalzell-CA	2	nein	k.A.
32278	19.11.1999	w	57	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
1762	20.01.2000	w	68	Kopf	adenoidzystisches Basalzell-CA	1	nein	k.A.
8264	23.03.2000	m	63	Rumpf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
11378	25.04.2000	m	76	Extremität	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	k.A.
14632	29.05.2000	w	82	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
19226	21.07.2000	w	81	k.A.	solides Basalzell-CA	1	nein	k.A.
20273	03.08.2000	w	80	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	ja	k.A.
25095	25.09.2000	m	69	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	k.A.
28887	03.11.2000	m	60	Extremität	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
29877	13.11.2000	m	68	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
30510	17.11.2000	m	68	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
33456	14.12.2000	w	70	Kopf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
3396	02.02.2001	w	58	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
12400	07.05.2001	w	42	Extremität	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
14500	25.05.2001	w	66	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
17709	29.06.2001	m	50	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
19821	23.07.2001	w	65	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	nein
28265	26.10.2001	w	65	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein
20171	26.07.2001	w	89	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
20172	26.07.2001	w	62	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	ja	nein

31759	29.11.2001	m	63	Kopf	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
33356	14.12.2001	w	37	k.A.	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
8633	27.03.2002	w	55	Hals	sklerodermiformes Basalzell-CA	2	ja	nein
24796	19.09.2002	m	66	Rumpf	plexiformes Basalzell-CA	1	nein	nein
2625	27.01.2000	w	63	Kopf	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	nein
5484	22.02.2000	w	5	Kopf	adenoides Basalzell-CA	2	nein	nein
16822	23.06.2000	m	67	Kopf	solides Basalzell-CA	2	ja	nein
19861	28.07.2000	w	79	Kopf	invasives Basalzell-CA	2	nein	k.A.
30115	14.11.2000	m	55	Extremität	solides Basalzell-CA	2	nein	nein
30601	17.11.2000	m	44	Rumpf	multizentrisches Basalzell-CA	2	nein	nein
32789	07.12.2000	w	57	Kopf	ulzeriertes Basalzell-CA	2	nein	k.A.
5408	22.02.2000	w	69	Hals	multizentrisches Basalzell-CA	1	nein	nein
15555	08.06.2000	m	32	Rumpf	solides Basalzell-CA	2	nein	ja
33812	18.12.2000	m	54	Kopf	solides Basalzell-CA	1	nein	nein