

Aus der Fachklinik Hornheide  
Direktor: Priv. Doz. Dr. Dr. med. G. Brodner

# **Schnellschnittdiagnostik bei malignen Tumoren der Haut**

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

vorgelegt von  
Hatice Beckering, geb. Eser  
aus Reyhanli/Türkei  
2003

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

**Dekan:** Herr Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

**1. Berichterstatter:** Herr Univ.-Prof. Dr. L. Suter

**2. Berichterstatter:** Herr Univ.-Prof. Dr. M. Hundeiker

**Tag der mündlichen Prüfung:** 04.12.2003

**Aus der Fachklinik Hornheide  
Direktor: Priv. Doz. Dr. Dr. G. Brodner**

**Referent: Herr Univ.- Prof. Dr. L. Suter**

**Koreferent: Herr Univ.-Prof. Dr. M. Hundeiker**

### **Zusammenfassung**

## **Schnellschnittdiagnostik bei malignen Tumoren der Haut**

Beckering, Hatice

Durch Schnellschnittuntersuchungen kann der Operateur während eines Eingriffs Informationen über die Diagnose und Ausdehnung eines operierten Tumors bekommen. Wie sicher sind Schnellschnittuntersuchungen bei malignen Tumoren der Haut? Welche Parameter beeinflussen die Richtigkeit der Schnellschnittdiagnosen? Warum werden Schnellschnitte falsch, nicht oder nicht sicher diagnostiziert?

874 von einem Untersucher während eines Jahres im Schnellschnitt begutachtete Biopsien von der Haut und dem darunter liegenden Weichgewebe wurden unter Berücksichtigung der nachträglich am Paraffinschnitt gestellten Diagnosen ausgewertet.

87,4 % der Schnellschnittdiagnosen waren richtig und 3,2 % falsch. Bei 6,9 % der Biopsien wurde keine sichere und bei 0,6 % keine Diagnose gestellt. Bei 32,1 % der falsch gestellten Diagnosen war die Dignität richtig angegeben und bei 90 % der nicht sicher gestellten Diagnosen wurde sie richtig vermutet. Richtige Diagnosen wurden häufiger gestellt bei Rändern und Nachexcisaten im Vergleich zu eigentlichen Biopsien, bei mittelgroßen Operationsfeldern im Vergleich zu größeren und kleineren, bei tumorfreien Biopsien im Vergleich zu solchen, die Tumor enthielten, bei Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Melanomen und bei Melanomen ab 1 mm Dicke im Vergleich zu dünneren Melanomen. Bei 93,8 % der untersuchten Melanome wurde richtig angegeben, ob der Tumor dünner oder dicker war als 1 mm. Falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen waren auf die schlechte Erkennbarkeit polymorpher und / oder atypischer Zellen (27,7 % der falsch, nicht oder nicht sicher diagnostizierten Schnellschnitte) oder pagetoider Zellen beziehungsweise melanozytärer Nester in der Epidermis (18,1 %), auf die schwierige Abgrenzung kleinerer Tumorkomplexe von Hautanhangsgebilden (10,6 %), auf ungleichmäßige Verteilung des Tumors in der Probe (10,6 %) und auf die schwierige Abgrenzung kleinerer Tumorzellkomplexe von entzündlichem Infiltrat (9,6 %) zurückzuführen.

Aufgrund der Resultate dieser Arbeit kann die Schnellschnittdiagnostik von Hauttumoren als brauchbare Methode angesehen werden. Zu diesem Thema findet man in der Literatur nur relativ wenige Arbeiten. Einige, aber nicht alle Fragestellungen dieser Arbeit wurden auch in den publizierten Untersuchungen bearbeitet. Die publizierten Resultate stimmen mit denen in dieser Dissertation dargestellten meist überein, bei Melanomen wurden jedoch von anderen Autoren weniger Schnellschnitte nicht oder nicht sicher beurteilt.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2003

Meinen Eltern

## **Inhaltsverzeichnis:**

### **Verzeichnis der Abkürzungen**

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Maligne Tumoren der Haut .....	1
1.1.1	Das Basalzellkarzinom .....	1
1.1.1.1	Definition und Epidemiologie .....	1
1.1.1.2	Klinik und Histologie .....	2
1.1.1.3	Prognose und Stadieneinteilung .....	3
1.1.1.4	Diagnostik .....	3
1.1.1.5	Therapie .....	4
1.1.1.5.1	Mikrographische Chirurgie .....	4
1.1.1.5.1.1	Die Mohs-Methode .....	5
1.1.1.5.1.2	Die Randstreifen-Methode .....	6
1.1.1.5.1.3	Die „Münchener Methode“ .....	6
1.1.1.5.2	Konventionelle Chirurgie .....	7
1.1.1.5.3	Kryotherapie .....	7
1.1.1.5.4	Die Strahlentherapie .....	8
1.1.1.5.5	Lokale Chemo- und Immuntherapie .....	8
1.1.1.5.6	Photodynamische Therapie .....	8
1.1.1.5.7	Systemische Chemotherapie .....	9
1.1.2	Das Plattenepithelkarzinom .....	9
1.1.2.1	Definition und Epidemiologie .....	9
1.1.2.2	Klinik und Histologie .....	10
1.1.2.3	Prognose und Stadieneinteilung .....	11
1.1.2.4	Diagnose .....	14
1.1.2.5	Therapie .....	15
1.1.2.5.1	Mikrographische Chirurgie .....	15
1.1.2.5.2	Konventionelle Chirurgie .....	15

1.1.2.5.3	Kryotherapie.....	16
1.1.2.5.4	Strahlentherapie.....	16
1.1.2.5.5	Lokale Chemotherapie .....	16
1.1.2.5.6	Systemische Chemotherapie .....	17
1.1.2.5.7	Multimodale Therapie .....	17
1.1.3	Das maligne Melanom .....	17
1.1.3.1	Definition und Epidemiologie.....	17
1.1.3.2	Klinik.....	19
1.1.3.3	Prognose und Stadieneinteilung.....	19
1.1.3.4	Diagnose.....	21
1.1.3.5	Therapie.....	21
1.1.3.5.1	Adjuvante operative Therapie .....	21
1.1.3.5.2	Palliative operative Therapie.....	22
1.1.3.5.3	Strahlentherapie.....	23
1.1.3.5.4	Chemotherapie .....	24
1.1.3.5.5	Immuntherapie und Immunchemotherapie .....	24
1.1.4	Kutane Lymphome.....	25
1.1.4.1	Definition .....	25
1.1.4.2	Klassifikation .....	25
1.1.4.2.1	T-Zell-Lymphome der Haut.....	26
1.1.4.2.1.1	Mykosis fungoides .....	26
1.1.4.2.1.2	Sezary-Syndrom.....	26
1.1.4.2.1.3	CD30 + großzellige T-Zell-Lymphome der Haut.....	26
1.1.4.2.2	B-Zell-Lymphome der Haut.....	27
1.1.4.3	Stadieneinteilung.....	27
1.1.4.4	Diagnose.....	29
1.1.4.5	Therapie.....	29
1.1.4.5.1	Operative Therapie.....	30
1.1.4.5.2	Phototherapie.....	30
1.1.4.5.3	Immuntherapie .....	30
1.1.4.5.4	Chemotherapie .....	31
1.1.4.5.5	Strahlentherapie.....	31

1.1.5	Sonstige maligne Tumoren der Haut.....	32
1.2	Die Bedeutung der Schnellschnittdiagnostik für die Behandlung von Hauttumoren .....	32
1.3	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	33
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>35</b>
2.1	Schnellschnitte .....	35
2.2	Paraffinschnitte .....	35
2.2.1	Herstellung der Paraffinblöckchen.....	35
2.2.2	Fixiervorgang der Präparate im Automaten .....	36
2.3	Spezialfärbung.....	36
2.4	Statistische Absicherung der Ergebnisse .....	37
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1	Diagnosen im Gesamtkollektiv .....	38
3.2	Art des untersuchten Gewebes im Gesamtkollektiv .....	40
3.3	Richtige, falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnitt-diagnosen im Gesamtkollektiv .....	40
3.4	Richtige, falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnell- schnittdiagnosen bei Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen .....	46
3.5	Richtige, falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen bei malignen Melanomen .....	46
3.6	Gründe für falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen.....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1	Zusammenfassende Beurteilung der hier dargestellten Ergebnisse .....	59
4.2	Lassen sich die Ergebnisse verallgemeinern? .....	59



4.3	Ergebnisse im Gesamtkollektiv.....	60
4.4	Ergebnisse bei Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen.....	60
4.5	Ergebnisse bei malignen Melanomen .....	60
4.6	Gründe für falsche sowie nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen .....	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>89</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
ALM	Akrolentiginöses Melanom
BCG	Bazillus-Calmette-Guerin
BHD	Carmustin, Hydroxyurea, Dacarbacin
BOLD	Bleomycin, Vincristin, Dacarbazin, Lomustin
CD	Cluster of differentiation
cGy	Zentigray
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTCL	Kutane T-Zell-Lymphome
d.h.	Das heißt
DBTC	Dacarbacin, Carmustin, Tamoxifen, Cisplatin
DNA	Desoxiribonucleid acid
DTIC	Dacarbazin
DVP	Dacarbazin, Vindesin, Cisplatin
ELND	Elektive Lymphknotendisektion
Fc	Fragment crystallizable
Gy	Gray
h	Stunde
HE	Hämatoxylin-Eosin
I.E.	Internationale Einheit
J	Joule
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kV	Kilovolt
LAK-cells	Lymphokin-aktivierte Killerzellen

LMM	Lentigo maligna Melanom
M	Metastase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MBq	Mega-Becquerel
MeV	Mega Elektronen Volt
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
mm	Millimeter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
m-RNA	Messenger- ribonucleid acid
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTA	Medizinisch Technische Assistentin
N	Nodulus
n	Anzahl
nm	Nanometer
NM	Noduläres Melanom
OCT	Optimal cutting temperature
pCBCL	Primäres kutanes B-Zell-Lymphom
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
pT	Posttherapeutisch
PUVA	Psoralen und UVA
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
T	Tumor
UCM	Nicht klassifizierbares Melanom
UICC	Unio internationalis contra cancrum
UV-Exposition	Ultraviolett (e Strahlen)- Exposition
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel

## **1 Einleitung**

### **1.1 Maligne Tumoren der Haut**

#### **1.1.1 Das Basalzellkarzinom**

##### **1.1.1.1 Definition und Epidemiologie**

Das Basalzellkarzinom ist ein lokal destruierender Tumor und in Mitteleuropa einer der häufigsten malignen Tumoren. Die Inzidenz beträgt 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Das Erkrankungsalter liegt derzeit im Durchschnitt bei 60 Jahren mit einer Tendenz zum früheren Erkrankungsalter. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. 80% der Basalzellkarzinome sind im Kopf-Halsbereich lokalisiert. In der Regel tritt keine Metastasierung auf, das heißt seltener als 1:1000, jedoch kann das Basalzellkarzinom schrankenlos wachsen und durch Destruktion lebenswichtiger Strukturen des Kopf-Halsbereiches zum Tode führen [126]. Ätiologische Faktoren sind insbesondere eine genetische Disposition mit geringer Hautpigmentierung sowie UV-Exposition der Haut. Basalzellkarzinome treten in wenig oder nicht vorgeschädigter Haut auf. Das Tumorwachstum beginnt in der Regel ohne Präkanzerose. Eine Auslösung durch Arsen ist beschrieben. Das Risiko einer Manifestation wird bei langandauernder medikamentöser Immunsuppression erhöht. Assoziierte Syndrome für das Basalzellkarzinom sind Xeroderma pigmentosum, Basalzellnävussyndrom [78, 191] und Albinismus.

## 1.1.1.2 Klinik und Histologie

Basalzellkarzinome sind oft durch ein charakteristisches Bild zu Beginn der Erkrankung zu erkennen. Sie beginnen als flach erhabene, halbkugelige, umschriebene, gelblich-rötliche Läsionen mit perlschnurartigem Randsaum. Im späteren Verlauf entstehen daraus häufig Erosionen mit Ulzerationen. Histologisch stammt das Basalzellkarzinom von den Zellen der Basalzellschicht der Epidermis oder der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel ab.

Folgende Unterformen des Basalzellkarzinomes werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) histologisch unterschieden:

- Multifokales superfizielles Basalzellkarzinom (superfiziell multizentrisch)
- Solides noduläres Basalzellkarzinom
- Adenoides noduläres Basalzellkarzinom
- Zystisches noduläres Basalzellkarzinom
- Infiltratives Basalzellkarzinom, nicht sklerosierend, sklerosierend (desmoplastisch, morpheaartig)
- Fibroepitheliales Basalzellkarzinom
- Basalzellkarzinom mit adnexoider Differenzierung, follikulär, ekkrin
- Basosquamöses Karzinom
- Keratotisches Basalzellkarzinom
- Pigmentiertes Basalzellkarzinom
- Basalzellkarzinom beim Basalzellnävussyndrom
- Mikronoduläres Basalzellkarzinom

Mischformen dieser Typen sind häufig. Auch ein Vermischen mit einem Plattenepithelkarzinom ist möglich. Die höchste Malignität besitzt wegen seines hohen Lokalrezidivrisikos der infiltrative Typ.

### **1.1.1.3 Prognose und Stadieneinteilung**

Das Basalzellkarzinom wächst sehr langsam über Monate bis Jahre und kann in ulzerierende Läsionen (ulcus rodens) übergehen, die auch durch lokale Zerstörung tiefe Gewebsstrukturen miteinbeziehen können. Ein Basaliom kann daher nur durch lokale Zerstörung lebenswichtiger Strukturen zum Tode führen, etwa Arrosionen von Arterien oder Eindringen in die Schädelkapsel.

Die Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation (Unio internationalis contra cancerum) ist für das Basalzellkarzinom wertlos, da die T-Klassifizierung (Tumor) zu grob ist und die Kategorien N (Nodus) und M (Metastase) praktisch nicht vorkommen.

Eine Beurteilung der Therapiequalität ist durch Angabe folgender Parameter möglich:

- Klinische Tumorgöße (horizontaler Tumordurchmesser)
- Lokalisation
- Basaliomtyp
- Histologische Tiefenausdehnung (vertikaler Tumordurchmesser)
- Therapeutischer Sicherheitsabstand (bei Resektion bzw. bei Radiatio oder Kryotherapie)
- Resektionsränder mikroskopisch im Gesunden oder nicht im Gesunden

### **1.1.1.4 Diagnostik**

Die Diagnose des Basalzellkarzinoms wird gewöhnlich klinisch gestellt [146]. Notwendig ist die histologische Sicherung durch Inzisionsbiopsie, Exzisionsbiopsie oder therapeutische Exzision. Eine hochauflösende Ultraschalldiagnostik kann zur präoperativen Diagnostik unter Umständen notwendig sein [92]. Die subklinische Ausbreitung des Tumors lässt sich mit der Sonographie oft nicht zuverlässig feststellen [8]. Pigmentierte Basalzellkarzinome können mittels Auflichtmikroskopie differentialdiagnostisch abgeklärt werden [117].

Bei destruierenden Basalzellkarzinomen wird die Ausbreitungsdiagnostik notwendigerweise mittels Computertomographie (CT) oder Magnet Resonanz Tomographie (MRT) durchgeführt. Lymphknotenonographie, Röntgen-Thorax, CT des Abdomens werden bei Verdacht auf eine Metastasierung in die Lymphknoten oder in innere Organe durchgeführt.

### **1.1.1.5 Therapie**

Standardtherapie des Basalzellkarzinoms ist die operative Therapie und anschließende histologische Absicherung. Eine Nachoperation bis zum Nachweis von tumorfreien Schnitträndern sollte immer durchgeführt werden [51]. Die Behandlungsergebnisse der verschiedenen Verfahren sind sehr unterschiedlich, da das Basalzellkarzinom einen destruierenden Charakter hat und sein Wachstum oft prätherapeutisch unerkennbar bleibt [32, 33].

#### **1.1.1.5.1 Mikrographische Chirurgie (Lückenlose Randschnitthistologie)**

Das Basalzellkarzinom ist gekennzeichnet durch asymmetrische, meist sehr schmalsträngige subklinische Ausläufer bis mehrere Zentimeter in horizontaler Richtung [28, 30]. Durch die mikrographische Chirurgie kann mit hoher Sicherheit (99-99,5 %) eine dauerhafte Heilung erreicht werden [29, 98, 115, 152, 156]. Bei der mikrographischen Chirurgie wird der Tumor sparsam mit einem Sicherheitsabstand von 2-4 mm exzidiert, topographisch markiert und anschließend die gesamte Exzision-saußenfläche lückenlos histologisch aufgearbeitet. Subklinische Ausläufer können somit topographisch zugeordnet werden. Nachexzisionen können bis zur tumorfreien Außenfläche durchgeführt werden. Zu empfehlen ist dieses Verfahren insbesondere bei Rezidiven und bei Tumoren in problematischer Lokalisation oder bei invasiv wachsenden Tumortypen [25, 148, 151, 159]. Entwickelt wurden Methoden für Kryostatschnitte (z.B. nach Mohs) und auch für Paraffinschnitte (z.B. Randschnitttechnik

nach Breuninger). Diese Methoden gehen mit einer lückenlosen Schnitttrandkontrolle und Reduzierung des Sicherheitsabstandes einher. Von Vorteil ist des weiteren bei dieser Methode, dass wegen der hohen diagnostischen Sicherheit gesunde Haut geschont werden kann und nur entsprechend der histologisch ermittelten Tumordinfiltration exzidiert wird. Auf diese Weise werden sowohl die Sicherheit als auch das kosmetische Resultat berücksichtigt.

#### **1.1.1.5.1.1 Die Mohs-Methode**

Die chirurgische scheibenförmige Exzision des Tumors muß so durchgeführt werden, dass ein flaches Präparat entsteht [48, 169, 193]. Das Präparat muß so entfernt werden, dass die Ränder zwischen der oberflächlichen Epidermis und der Ebene, die sich aus dem tiefsten Punkt des Präparates und dem Epidermisrand bildet, spitzwinkelig zulaufen. Das Skalpell wird hierbei in einem Winkel von 45° zur Hautoberfläche angesetzt. Kreisförmige Präparate sollten in zwei oder mehrere Stücke geschnitten werden, damit die Aufarbeitung der Schnitte erleichtert wird [182, 193]. Bei der Einbettung der Präparate bzw. der Präparatstücke werden zur Tiefe reichende Areale mit dem Epidermisrand in die gleiche Ebene gebracht, um die gesamte Fläche in einem einzigen histologischen Schnitt beurteilen zu können [49, 182, 186]. Dabei wird das Präparat so lange gepreßt, bis diese gewünschte Fläche erreicht ist [21, 85, 86, 122, 136]. In dieser Ebene erfolgt der Kryostatschnitt. Da nur die äußere Schicht aussagekräftig ist, müssen die ersten Schnitte gelingen. Weitere Schnitte sind nicht aussagekräftig, da sie fast immer Tumorgewebe enthalten. Von Bedeutung ist, dass sich im histologischen Schnitt der äußeren Ebene kein Tumorgewebe zeigt. Entzündlich verändertes Gewebe, das häufig den Tumor umgibt, kann Tumorzellen kaschieren. Um ein Rezidiv zu vermeiden, betonen einige Autoren, dass auch dieses Gewebe entfernt werden sollte [60, 61].



#### **1.1.1.5.1.2 Die Randstreifen-Methode „Tübinger Torte“**

Der zirkuläre Hautschnitt wird senkrecht zur Epidermisoberfläche geführt. Der Winkel zwischen dem senkrechten Schnitt und der Ebene der gesamten Basis sollte 90° betragen. Der kranialste Punkt des Präparates wird mit einem Faden markiert. Von diesem Punkt aus wird im Uhrzeigersinn der Rand des gesamten Präparates ringförmig abgetrennt und in mehrere etwa gleich große, schmale Segmente zerschnitten. Normalerweise enthalten diese Einzelfragmente Epidermis, Dermis und Fettgewebe. Senkrecht zur Epidermisebene werden Parallelschnitte hergestellt. Daraus kann die ganze Tiefe des Präparates beurteilt werden. Da auch bei dieser Methode nur die ersten Schnitte interessieren, müssen diese gelingen. Weitere Schnitte sind nicht nötig. Analog zur Mohs-Methode darf sich im histologischen Schnitt weder Tumorgewebe noch eine starke Entzündung zeigen [115].

#### **1.1.1.5.1.3 Die „Münchener Methode“**

Das Excidat wird gewöhnlich als kreisförmiges, im Idealfall zylinderförmiges Präparat entnommen, welches Epidermis, Dermis und Fettgewebe enthält. Bei dieser Methode hat die Form des Präparates keinen Einfluß auf die labortechnische Bearbeitung. Das Excidat wird von unten nach oben aufgearbeitet, bei parallel zur Hautoberfläche verlaufender Schnittführung. Es werden so viele Schnitte angefertigt, bis der epidermale Rand in seinem gesamten Umkreis erfaßt ist. Im Mikroskop kann die Ausdehnung des Tumors nach allen Seiten und zur Tiefe kontrolliert werden. Sollte Tumorgewebe in einem Schnitt bis an den Rand des Präparates reichen, wird an dieser Stelle nachexzidiert [115].

**1.1.1.5.2 Konventionelle Chirurgie**

Bei der konventionellen Chirurgie müssen auch bei kleineren Tumoren größere Sicherheitsabstände von 3-10 mm eingehalten werden, ohne damit aber die höhere Sicherheit der mikrographischen Chirurgie zu erreichen. Kleinere solide Tumoren unter 5 mm können mit alleiniger Querschnittuntersuchung in engen Schnittebenen untersucht werden. Hierbei beträgt die Rezidivrate 1-2 %. Bereits klinisch basaliomverdächtige und vollständig exzidierte Läsionen sollten immer einer Schnitttrandbeurteilung unterzogen werden, z. B. mittels serieller Stufentechnik bearbeitet worden sein [35]. Große tiefreichende Excidate können oft nicht lückenlos nach einer der beschriebenen Methoden (Mohs, Tübinger Torte, Münchner-Methode) aufgearbeitet werden: Die oft unebenen Ränder lassen sich nicht in eine Ebene bringen. Durch die große Zahl erforderlicher Schnitte wird die lückenlose Kontrolle sehr aufwändig. Für diese Präparate hat sich die Aufarbeitung in Scheiben bewährt, nachdem die Ränder vorher mit verschiedenen Farben markiert wurden [55]. Die Farbmarkierung wird in einer Skizze dokumentiert. Während des Eingriffs kann der Operateur Schnellschnitte anfertigen lassen, die ihm einen Überblick über die Tumorausdehnung geben. In der Regel sind die Schnellschnittuntersuchungen nicht so lückenlos wie bei der Mohs-Methode, sie benötigen aber weniger Zeit.

**1.1.1.5.3 Kryotherapie**

Die Kryotherapie kann bei gut abgrenzbaren, nicht zu großen, oberflächlichen Tumoren als Alternative zur Operation eingesetzt werden. Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff wird als Kontakt- oder offenes Sprayverfahren bei - 196 °C durchgeführt. Die Ergebnisse sind mit denen der konventionellen Chirurgie vergleichbar, wenn entsprechende Sicherheitsabstände eingehalten werden [84, 156, 157, 188].

#### **1.1.1.5.4 Die Strahlentherapie**

Die Heilungschancen bei dieser Methode sind mit denen der konventionellen chirurgischen Behandlungen vergleichbar [57, 127, 156, 157, 164, 165, 167]. Die Indikation für eine Strahlentherapie ist bei Inoperabilität, bei mangelnder Belastbarkeit des Patienten und postoperativem mikroskopischem oder makroskopischem Resttumor gegeben.

Bestrahlungstechnik:

Die Standardbehandlung ist die Röntgenoberflächenbestrahlung. Der sichtbare Tumor wird mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm bestrahlt. Das umliegende gesunde Gewebe wird durch Bleimasken geschützt. Die Einzeldosis beträgt zwischen 3,5 und 5 Gy. Die Gesamtdosis liegt zwischen 45-85 Gy [180].

#### **1.1.1.5.5 Lokale Chemo- und Immuntherapie**

Einsatzbereich der lokalen Chemo- oder Immuntherapie ist das multiple Basalzellkarzinom. Das Zytostatikum 5-Fluorouracil wird topisch täglich für 4-6 Wochen in einer Konzentration von 1-5 % als Creme oder Salbe appliziert. Die hyperproliferativen Anteile der epidermalen Kanzerose werden vom 5-Fluorouracil selektiv angegriffen. Allerdings kann auch die gesunde Haut Irritationen aufzeigen [187]. Intraläsionale Behandlung mit Typ-I-Interferon kann bei 50-90 % der Basalzellkarzinome bei drei mal wöchentlichen Injektionen mit 1-3 Mio I.E. über drei Wochen zu einer klinischen Rückbildung führen [150, 174]. Auch der Immunmodulator Imiquimod wurde für die lokale Immuntherapie von Basalzellkarzinomen verwendet [17, 19, 168, 171, 175].

#### **1.1.1.5.6 Photodynamische Therapie**

Oberflächliche Basaliome können erfolgreich auch mit der photodynamischen Therapie behandelt werden: Tumorgewebe nimmt topisch applizierte Delta-

Aminolaevulinsäure bevorzugt auf und wandelt diese in Protoporphyrin IX, einen Photosensibilisator, um. Durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 635 nm wird der photosensibilisierte Tumor zerstört [190].

#### **1.1.1.5.7 Systemische Chemotherapie**

Die Behandlung erfolgt mit Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen) oder mit 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin am ersten Tag und 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil als kontinuierliche Infusion vom ersten bis zum fünften Tag alle drei Wochen) [109, 126]. Die Remissionsrate beträgt bei dieser Chemotherapie mehr als 50 %, die Remissionen dauern allerdings nur wenige Monate.

### **1.1.2 Das Plattenepithelkarzinom**

#### **1.1.2.1 Definition und Epidemiologie**

Das Plattenepithelkarzinom ist ein maligner Tumor, der lokal destruierend wächst und selten metastasiert. Das Plattenepithelkarzinom ist in Mitteleuropa der zweithäufigste maligne Hauttumor. Seine Inzidenz beträgt 25-30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Bevorzugte Lokalisation ist bis zu 90 % das Gesicht. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Eine Metastasierung tritt nur bei 5 % der Fälle auf. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt bei Metastasierung 25-50 %. Die Letalität ist insgesamt gering. Todesursachen sind entweder lokale, destruierende Infiltrationen lebenswichtiger Strukturen des Kopf-Halsbereiches durch den Tumor oder seine regionären Metastasen oder eine Fernmetastasierung. Für die Ätiologie spielen eine genetische Disposition mit lichtempfindlicher Haut und die UV-Belastung der Haut eine Rolle [173]. Plattenepithelkarzinome gehen fast immer aus einer Präkanzerose hervor [132] oder entstehen auf einer vorgeschädigten Haut: Strahlennarbe, Lupus vulgaris, Condylomata acuminata [137].

Das Unterlippenkarzinom als Karzinom des Übergangsepithels zeigt eine vergleichbare Prognose wie das Plattenepithelkarzinom der Haut und unterscheidet sich von diesem auch nicht im biologischen Verhalten [26, 31].

### **1.1.2.2 Klinik und Histologie**

Infiltrative Plattenepithelkarzinome können sich aus geröteten Flecken oder hyperkeratotischen Herden entwickeln, die histologisch Keratosen oder in situ Karzinomen entsprechen. Krustenauflagerungen oder Ulzerationen werden oft beim Plattenepithelkarzinom gefunden. Plattenepithelkarzinome wachsen infiltrierend und destruktiv. Ein Plattenepithelkarzinom in situ besitzt keine normal geschichtete Architektur der Epidermis und zeigt zelluläre Atypien. Das Plattenepithelkarzinom in situ an der Haut wird auch als Morbus Bowen bezeichnet, das an der Übergangsschleimhaut wird Erythroplasie Queyrat genannt. Das Carcinoma in situ kann im Randbereich in einen subklinischen Anteil übergehen, der manchmal viele Millimeter betragen kann. Ein posttherapeutisch zurückgelassener Anteil kann zu einem Rezidiv führen. Invasive Plattenepithelkarzinome bestehen aus atypischen epithelialen Tumorzellen, die über die Epidermis hinaus bis zur Dermis reichen. Die Zellen neigen wie die Zellen des Stratum spinosum der Epidermis zur Verhornung und bilden sog. Hornperlen. Die Diagnose wird histologisch gestellt.

### 1.1.2.3 Prognose und Stadieneinteilung

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen**

Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in der größten Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Diese Einteilung nach der TNM-Klassifikation (Tab. 1) erscheint sehr vereinfacht und reicht für die Prognoseschätzung nicht aus. Die rein klinische Klassifizierung wird durch weitere histologische Parameter ergänzt. Diese Klassifizierung kommt durch die pTNM-Kategorie zum Ausdruck. Als zusätzlicher Parameter zählt der Grad der Differenzierung (Grading). Dieser wird postoperativ durch die histologische Untersuchung festgestellt und in vier Grade eingeteilt (Tab. 2).

Das Tumorstadium wird mit Hilfe der TNM Klassen definiert (Tab. 3).

**Tabelle 2: Histopathologisches Grading von invasiven Plattenepithelkarzinomen**

UICC 1987		Broders	Anteil undifferenzierter Tumorzellen
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden		
G1	Gut differenziert	Grad I	< 25 %
G2	Mäßig differenziert	Grad II	< 50 %
G3	Schlecht differenziert	Grad III	< = 75 %
G4	undifferenziert	Grad IV	> 75 %

Als weiterer histopathologisch erfaßbarer Parameter zur Festlegung der posttherapeutischen (pT) Klasse wurde die Tumordicke vorgeschlagen [27, 34, 90]. Dadurch kann das Metastasierungsrisiko besser beurteilt werden.

Neuere Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Tumordicke von 5 mm für klinische Belange günstiger ist als eine solche von 6 mm [34]. T1-Tumoren bis 5 mm Tumordicke besitzen eine Fünf-Jahresüberlebensrate von 80 %, T2-Tumoren von 5-10 mm Tumordicke eine Fünf-Jahresüberlebensrate von 68 %. Das eigentliche Plattenepithelkarzinom der Haut kommt in mehreren eigenständigen Formen vor. Sie beruhen auf verschiedenen Differenzierungsmustern [123], die auch in der aktuellen histologischen Klassifikation der WHO zum Ausdruck kommen [89]:

- Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom der Haut (aggressives Verhalten)
- Akantholytisches (adenoides) Plattenepithelkarzinom der Haut
- Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung
- Lymphoepitheliomartiges Plattenepithelkarzinom der Haut
- Verruköses Plattenepithelkarzinom der Haut (relativ gutartig).

Letzteres wächst zwar invasiv, setzt aber keine Fernmetastasen. Dazu gehören ebenfalls das Epithelioma cuniculatum, die orale floride Papillomatose und die so genannten Riesencondylomata (Buschke-Löwenstein).

Das Keratoakanthom muß vom invasiven Plattenepithelkarzinom abgegrenzt werden. Zwar weist es histologische Ähnlichkeiten auf, nimmt jedoch einen eher gutartigen Verlauf. Trotz des schnellen Wachstums besitzt das Keratoakanthom eine spontane Rückbildungstendenz. Charakteristisch sind die Ausbildung eines zentralen Hornpfropfes, gute Abrenzung gegenüber der Dermis und die seltene Metastasierung.

Der Einfluß der Tumorlokalisierung des Plattenepithelkarzinoms wird nicht einheitlich beurteilt. Die etwas schlechtere Prognose bei Lokalisation an der Helix (ca. 10 % Metastasen) und im Unterlippenrot (ca. 8 %) gegenüber 5-6 % in anderen Lokalisationen kann auf einer frühzeitigen Infiltration tieferer Strukturen, etwa Knorpel und Muskel beruhen. Inwieweit vorhandene Hautläsionen wie Verbrennungsnarben, Fisteln oder Radioderme einen Einfluß auf die weitere Prognose haben, ist noch unklar.

In jedem Fall verschlechtert sich die Prognose bei Immunsupprimierten, Organtransplantierten oder Patienten nach hochdosierter Chemotherapie.

Auch Lokalrezidive gelten als prognostisch ungünstiges Zeichen [62, 183]. Ob das Lokalrezidiv selbst zu dieser Verschlechterung beiträgt oder ein Zeichen der Malignität des Tumors ist, bleibt dabei unklar.



**Tabelle 3: Stadieneinteilung von Plattenepitel-Karzinomen**

<b>Stadiengruppierung ( UICC 1987 )</b>		<b>TNM-Klassifikation</b>	
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Folgende zwölf Angaben zum Tumor sind notwendig für die Einschätzung der Prognose und zur Sicherung der Therapiequalität [124]:

- Lokalisation
- Tumordicke
- Histologischer Tumortyp
- Histologischer Differenzierungsgrad
- Infiltrationstiefe
- Klinische Tumorgroße
- Primär-oder Rezidivtumor
- Präexistente Hautläsion
- Immunsuppressive Therapie beim Patienten
- Ausbreitungsstadium
- Resektionsränder mikroskopisch im Gesunden / nicht im Gesunden
- Therapeutischer Sicherheitsabstand

#### **1.1.2.4 Diagnose**

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Die anschließende histologische Begutachtung ist obligat. Je nach Größe des Tumors und therapeutischem Ansatz wird mittels Incisionsbiopsie, Excisionsbiopsie oder therapeutischer Excision das Tumormaterial gewonnen. Eine Ultraschalldiagnostik zur Abgrenzung des Tumors kann je nach Tumortyp heran-

gezogen werden, ist allerdings wenig zuverlässig [7, 76, 91]. Ab einer Tumordicke von  $> 2$  mm ist bei dem Plattenepithelkarzinom eine Lymphknotenultraschalluntersuchung des Lymphabstromgebietes mit der Suche nach Lymphknotenmetastasen notwendig. Weitere Diagnostik mittels CT bzw. MRT ist bei infiltrierend und destruierend wachsenden Karzinomen erforderlich. Die üblichen organspezifischen Untersuchungen sollten nur bei klinischem Verdacht auf eine Fernmetastasierung durchgeführt werden. Für das langfristige Behandlungsziel ist die prätherapeutische bzw. präoperative Photodokumentation oder Zeichnung des ursprünglichen Tumorbettes unerlässlich, damit im Falle einer Strahlenbehandlung das primäre Tumorbett vollständig in das Zielvolumen integriert werden kann. Das klinische Verhalten des Tumors wird durch eine immunsuppressive Therapie stark beeinflusst.

### **1.1.2.5 Therapie**

#### **1.1.2.5.1 Mikrographische Chirurgie**

Eine dauerhafte lokale Heilung kann mit relativ hoher Sicherheit (88–96 %) durch die mikrographische Chirurgie erreicht werden [34, 158, 183].

Die therapeutische Sicherheit ist nicht so hoch wie beim Basalzellkarzinom, bedingt durch ein mögliches diskontinuierliches Tumorstadium. Gegenüber konventionellen Verfahren liegt die therapeutische Sicherheit eindeutig höher. Gelegentlich ist über die tumorfreien Schnittflächen hinaus noch eine zusätzliche Sicherheitsresektion von 5 mm erforderlich. Technische Einzelheiten der mikrographischen Chirurgie sind die gleichen wie beim Basalzellkarzinom.

#### **1.1.2.5.2 Konventionelle Chirurgie**

Die konventionelle Chirurgie hat ein Rezidivrisiko von 5–53 % [158], auch bei Vergrößerung des Sicherheitsabstandes von mehr als 1 mm [124]. Eine adjuvante Lymphadenektomie

nektomie hat sich nicht durchgesetzt, auch nicht bei Tumoren mit höherem Metastasierungsrisiko. Bei Befall von regionären Lymphknoten ist allerdings eine radikale Lymphadenektomie der jeweiligen Region durchzuführen.

#### **1.1.2.5.3 Kryotherapie**

Die Kryotherapie ist besonders geeignet bei der Präkanzerose, dem Morbus Bowen und der Erythroplasie Queyrat. Die Ergebnisse entsprechen denen beim Basalzellkarzinom.

#### **1.1.2.5.4 Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie erzielt weniger gute Ergebnisse als die mikrographische Chirurgie. Die Indikation zur Strahlentherapie wird bevorzugt dann gestellt, wenn chirurgisch ein ungünstiges kosmetisches Resultat zu erwarten ist. Eine Indikation für eine Strahlentherapie besteht weiterhin bei Inoperabilität, geringer Belastbarkeit des Patienten, postoperativ mikroskopisch oder makroskopisch erkennbarer non in sano-Resektion bei Primär- als auch Redizivtumoren. Für Karzinome der Hautanhangsgebilde gilt dies ebenfalls [54]. Der Mindestsicherheitsabstand beträgt 10 mm. Die Einzeldosis beträgt 3,5 - 5 Gy 3 - 6 mal pro Woche, die Gesamtdosis 60 – 85 Gy [180].

#### **1.1.2.5.5 Lokale Chemotherapie**

Die lokale Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom entspricht der beim Basalzellkarzinom.

### **1.1.2.5.6 Systemische Chemotherapie**

Eine Indikation zur Chemotherapie besteht bei inoperablen und metastasierten Plattenepithelkarzinomen. Die Zielsetzung ist palliativ. Bei der Standardbehandlung mit Methotrexat als Monotherapie betragen die Remissionsraten ca. 20–40 % und liegen bei Polychemotherapie-Schemata bei 50–90 %. Hinsichtlich der Überlebenszeit bieten die kombinierten Schemata keine Vorteile. Ist das Ziel eine lebensverlängernde palliative Behandlung, dann sollte in erster Linie die Methotrexat-Monotherapie angewandt werden. Sollen Tumoren zur Rückbildung gebracht werden, wird die Polychemotherapie empfohlen. Beim metastasierten Plattenepithelkarzinom wurden auch Behandlungen mit Interferon-alpha, z.T. in Kombination mit synthetischen Retinoiden durchgeführt. Mit dieser Behandlung konnten Krankheitsverläufe stabilisiert und einige Remissionen erzielt werden [135].

### **1.1.2.5.7 Multimodale Therapie**

Diese Therapieschemata beruhen auf der Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie. Umfangreiche Erfahrungen liegen hier nur für Tumoren im Kopf- und Halsbereich vor. Die kombinierte Anwendung von Chemo- und Radiotherapie hat sich gegenüber der sequentiellen Anwendung als überlegen erwiesen. Eine Kombination von Cisplatin, 5-Fluorouracil und Strahlentherapie erwies sich als besonders wirksam [6, 64].

## **1.1.3 Das maligne Melanom**

### **1.1.3.1 Definition und Epidemiologie**

Das maligne Melanom ist einer der malignesten Tumoren des Hautorgans. Selten kommt er auch an Uvea und Retina des Auges, Hirnhäuten und Schleimhäuten vor.

Seine Inzidenz ist weltweit im Anstieg, besonders stark in den geographischen Regionen mit intensiver Sonneneinstrahlung [11, 14, 72, 81, 131, 153, 162, 170]. Mit einer Verdoppelung der Inzidenz wird innerhalb von 10 - 15 Jahren gerechnet [65, 67, 93]. In Zentraleuropa erkrankten zu diesem Zeitpunkt 10–15, in den Vereinigten Staaten von Amerika 15–20 und Australien 30–50 von 100.000 Einwohnern pro Jahr an einem malignen Melanom [72, 105, 154]. In den meisten Industrieländern wird die Diagnose des malignen Melanoms immer früher gestellt, so dass die Tumordicken bei der Erst-diagnose im Durchschnitt geringer sind [71, 74]. Der wichtigste Faktor, der ein malignes Melanom auszulösen vermag, ist das UV-Licht [4, 69, 70, 96, 118]. Die höchste Inzidenz von Melanomen findet sich daher in Australien. Allerdings nicht allein die kumulativ eingestrahlte UV-Energie ist der bestimmende karzinogene Faktor, sondern auch die Abruptheit, mit der die Sonnenergie einwirkt. Bei chronischer Sonnenexposition filtert die permanente Bräunung einen beträchtlichen Teil der kumulativen UV-Belastung aus; dies ist jedoch nicht der Fall, wenn der sonnenungewohnte Körper intermittierend massiv der Sonne ausgesetzt wird.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Rasse: weiße Menschen sind besonders gefährdet und Menschen mit einer schwarzen Hautfarbe sind so gut wie ungefährdet. Von Bedeutung ist ferner eine familiäre Belastung: Es gibt so genannte „Melanomfamilien“, innerhalb derer das Auftreten von Melanomen vererbt zu werden scheint.

Maligne Melanome entstehen überwiegend „de novo“ in klinisch unauffälliger Haut. 25 % der Melanome entwickeln sich aus vorbestehenden Naevuszellnaevi [176]. Das ist seltener als früher angenommen. Das Risiko, dass in großen congenitalen Naevuszellnaevi maligne Melanome auftreten, wird mit 5-10 % angegeben. Aber auch auf kleineren congenitalen Naevuszellnaevi können sich maligne Melanome entwickeln [99]. Ob toxische, medikamentöse, mikrobielle, endokrine, soziale und andere potenzielle Kofaktoren ein malignes Melanom auslösen können, wird kontrovers diskutiert. Schließlich gibt es noch die Geschlechtsdisposition: Melanome sind häufiger bei Frauen zu finden; allerdings zeigt sich in den letzten Jahren eine Angleichung der Inzidenz mit einer deutlichen Zunahme bei Männern [162].

**1.1.3.2 Klinik**

Klinisch und histologisch werden folgende Melanomtypen unterschieden [45]:

1. Superfiziell spreitendes Melanom (SSM); prozentuale Häufigkeit ca. 60 %
2. Noduläres Melanom (NM); prozentuale Häufigkeit ca. 20 %
3. Lentigo maligna Melanom (LMM); prozentuale Häufigkeit ca. 10 %
4. Akrolentiginöses Melanom (ALM); prozentuale Häufigkeit ca. 5 %
5. Nicht klassifizierbares Melanom / Mischformen und Sonderformen (UCM); prozentuale Häufigkeit ca. 5 %

Generell sind die Melanome ziemlich gleichmäßig über den Körper verteilt. Bei den Männern beobachtet man eine relative Häufung am Stamm und bei den Frauen eine solche an den unteren Extremitäten [ 22, 101, 162, 178].

**1.1.3.3 Prognose und Stadieneinteilung**

Die Prognose und die Stadieneinteilung (Tab. 4) werden von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt. Der wesentliche Faktor ist hierbei das Stadium, in dem die Therapie des Melanoms durchgeführt wird. Verbessert hat sich hingegen die Prognose insofern, als die Melanome durchschnittlich viel häufiger in früheren, prognostisch günstigen Stadien diagnostiziert werden. Die Prognose ist weiterhin abhängig von histologischen Kriterien wie der primären Tumordicke nach Breslow, vom Clark-Level, dem histologischen Typ, Ulzerationen und vom Mitoseindex, d.h. der mitotischen Aktivität der Tumorzellen, gemessen als Zahl der Mitosen pro mm<sup>2</sup> [142, 160]. Durch Multiplikation von Mitoseindex und Tumordicke errechnet sich der prognostische Index nach Schmoeckel und Braun-Falco [160], der weitere prognostische Aussagen zulässt. Auch Tumorzellantigene werden als prognostische Faktoren diskutiert [142, 143]. Von geringerer prognostischer Bedeutung sind folgende Faktoren: Melanome bei Männern zeigen ein etwas aggressiveres Verhalten als bei Frauen. Ulzerierte, exophytische Melanome sind aggressiver als gleich dicke Tumoren ohne diese Charakteristika. Ein

weiterer wesentlicher prognostischer Punkt ist die Abwehrlage des Organismus. Patienten unter 50 Jahren haben bei lokal beschränkten Melanomen eine bessere Prognose als ältere Patienten [45, 56, 66, 73, 103, 141, 162].

**Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation (UICC 1987 und gleichlautend 1997 mit den 8-Jahres-Überlebensraten)**

Stadium	Primärtumordicke	Clarklevel	Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen	8-Jahres-Überlebensrate
Ia	PT1 ( $\leq 0,75$ mm)	Level II	N0	M0	> 90 %
Ib	PT2 ( $> 0,75-1,5$ mm)	Level III	N0	M0	> 70 %
II	PT3 ( $> 1,5-4$ mm)	Level IV	N0	M0	< 70 %
III	PT4 ( $> 4$ mm) jedes pT	Level V	N0	M0	< 50 %
			N1, N2	M0	< 20 %
IV	jedes pT		jedes N	M1	< 5%

*Ergänzung zur Tabelle 4*

pT	Primärtumor
pT 3a	Tumordicke $> 1,5$ mm bis 3 mm
pT 3b	Tumordicke $> 3$ mm bis 4 mm
pT 4a	Tumordicke $> 4$ mm und / oder Infiltration der Subkutis
pT 4b	Satellitenmetastasen innerhalb von 2 cm vom Primärtumor
N	regionäre Lymphknotenmetastasen
N0	keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastase(n) $\leq 3$ cm Durchmesser
N2	regionäre Lymphknotenmetastase(n) $> 3$ cm Durchmesser und oder Intransitmetastase(n) (in der Haut bis zur ersten Lymphknotenstation)
N2a	regionäre Lymphknotenmetastasen $> 3$ cm Durchmesser
N2b	Intransitmetastasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Hautfern- und / oder Lymphknotenfernmetastasen
M1b	viszerale Metastasen

### **1.1.3.4 Diagnose**

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch histologische Untersuchung nach vollständiger Excision des Tumors.

Die histologische Diagnose wird ergänzt durch die Bestimmung des Clark-Levels, der Tumoreindringtiefe in die einzelnen Hautschichten und der vertikalen Tumorausdehnung nach Breslow, beides hochsignifikante prognostische Parameter [24, 44].

### **1.1.3.5 Therapie**

Die Therapie des Primärtumors ist grundsätzlich eine chirurgische. Diese erfolgt tiefenwärts bis zur Muskelfaszie und nach allen Seiten mit einem Sicherheitsabstand, der von der Tumordicke abhängt: bei in-situ Melanomen und Tumoren  $\leq 1$ mm beträgt er 1cm, bei dickeren Melanomen 2-3 cm. Bei Lokalisationen im Gesicht und anderen anatomisch schwierigen Regionen ist die radikale Entfernung meist nur mit Kompromissen möglich und jedenfalls eine sehr eingreifende Operation. Hierbei kann das Unterschreiten des Sicherheitsabstandes zu einer erhöhten Rate von Satellitenmetastasen führen. Die heute üblicherweise durchgeführten Eingriffe mit kleineren Sicherheitsabständen ermöglichen Defektverschlüsse durch lokale Lappenplastik in Lokalanästhesie [10, 12, 14, 75, 107, 133, 141].

#### **1.1.3.5.1 Adjuvante operative Therapie**

Die Annahme, dass die Erstmetastasen maligner Melanome bevorzugt die regionären Lymphknoten befallen, führte bei Melanomexzisionen mit mittlerem und hohem Metastasierungsrisiko dazu, dass prophylaktisch eine elektive Lymphknotendisektion (ELND) angeschlossen wurde. Hiedurch sollte eine lymphogene Metastasierung frühzeitig unterbrochen werden [13, 129, 133, 166].



Wegen des fraglichen Nutzens und der hohen Komplikationsrate wird die ELND als obsolet betrachtet [15]. Die Sentinel-Lymphonodektomie ist ein minimal-invasives Verfahren zum Nachweis von Mikrometastasen in den regionären Lymphknoten. Die Melanompatienten im klinischen Stadium I erhalten eine intradermale Injektion eines radioaktiven Tracers ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium Nanokolloid, applizierte Dosis ca. 50 MBq) um den Primärtumor und sein erstes Abflussgebiet, wodurch diese dargestellt und anschließend extirpiert werden können. Sollte es sich histopathologisch um Tumorabsiedelung handeln, erfolgt die regionäre Ausräumung der gesamten Lymphknotenregion. Ob durch diese Therapie die Gesamtüberlebenszeit der Melanompatienten verlängert wird, ist noch unklar [9, 10, 166].

#### **1.1.3.5.2 Palliative operative Therapie**

Satelliten- und / oder Intransit-Metastasen werden operativ im Gesunden entfernt. Liegt eine lymphknotenbenachbarte Lage vor, ist zusätzlich die Kontinuitätsdissektion zu erwägen. Bei lymphknotenferner Lage wird die diskontinuierliche Lymphadenektomie empfohlen [47, 63, 87, 104, 177].

Im Bereich von Extremitäten kann durch die hypertherme Zytostatikaperfusion das tumorbefallene Gebiet vom Körperkreislauf isoliert und in diesem Bereich eine hohe Zytostatikakonzentration erreicht werden, ohne toxische systemische Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. Der Therapieeffekt wird durch die Kombination von Chemotherapie und Hyperthermie mit Gewebetemperaturen bis 41,5 °C erhöht [79, 94, 120, 179].

Bei multiplen Hautmetastasen wird durch Kryochirurgie möglicherweise eine lang anhaltende Vollremission erzielt [23, 82].

### 1.1.3.5.3 Strahlentherapie

Die Behandlung der ersten Wahl für primäre Melanome der Haut ist zwar die Operation, doch das maligne Melanom gilt heute als strahlensensibler Tumor. Okkulte Intransit-Metastasen können mit einer Strahlentherapie nicht beseitigt werden. Bei Melanomen bis 1 mm Tumordicke kommen derartige Metastasen selten vor. Die Bestrahlung dieser dünnen Melanome dürfte bei Patienten ab 60 Jahren nicht ungünstiger sein als die Operation. Bei Melanomen über 1 mm Tumordicke oder bei jüngeren Betroffenen kann die Strahlentherapie für Melanome im Gesicht empfohlen werden, wenn Kontraindikationen für eine Operation vorhanden sind. Am Rumpf und den Extremitäten sollte, wenn möglich, immer operiert werden, da nicht selten instabile Radioderme, besonders nach Bestrahlung größerer Felder entstehen können. Bewährt hat sich eine Röntgenweichstrahltherapie mit einer 3 bis 6 mal pro Woche applizierten Einzeldosis von 3,5 bis 5 Gy und einer Gesamtdosis von 80 Gy für invasive primäre Melanome und 70 Gy für in situ-Melanome [181].

Melanome der Haut können auch mit schnellen Elektronen behandelt werden, die durch Einschalten eines Absorbers bereits an der Hautoberfläche die volle Dosis erreichen. Auch Primärtumoren mit einer Dicke über 20 mm sind mit schnellen Elektronen behandelbar. Nachteile gegenüber den weichen Röntgenstrahlen sind die unscharfe Feldgrenze und höheren Kosten. Bei Melanomen der Aderhaut kann die Strahlentherapie mit einer lokalen Heilungsrate von 96 % gegenüber der Enukleation als Therapie der Wahl angesehen werden [121].

Gelegentlich wird die Strahlentherapie bei metastasierten malignen Melanomen als palliative Maßnahme erwogen. Solche Maßnahmen können sinnvoll sein, wenn einzelne Metastasen stärkere Beschwerden verursachen oder besonders schnell wachsen, z.B. Knochenmetastasen mit drohenden Frakturen oder Hirnmetastasen mit Kopfschmerzen und motorischen Ausfällen.

#### **1.1.3.5.4 Chemotherapie**

Die Chemotherapien werden bei Vorliegen von Fernmetastasen überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten eingesetzt. Unbehandelt versterben die Patienten mit Fernmetastasierung innerhalb von 4 bis 8 Monaten. Bei 1 bis 2 % der Betroffenen kann die Chemotherapie langanhaltende Tumorremissionen, möglicherweise sogar kurativen Erfolg erzielen [3, 68, 112, 116, 185]. Metastasen der Haut, Weichteile, Lymphknoten und Lunge sprechen besser auf eine Chemotherapie an als viscerale, Skelett- oder Hirnmetastasen [106]. Die Monotherapie mit Dacarbazin (DTIC) mit Ansprechraten zwischen 14 und 33 % gilt als Standardtherapie [42, 83, 102]. Bei Frauen scheint die zusätzliche Gabe des Östrogenantagonisten Tamoxifen eine Erhöhung der Remissionsraten bei DTIC-therapierten Melanompatienten zu bewirken [46]. Bei Hirnmetastasen wird alternativ Fotemustin eingesetzt [100, 114, 119]. Höhere Ansprechraten zwischen 25 und 55 % und eventuell verlängerte Überlebensdauer, verbunden mit höherer Toxizität, können durch Polychemotherapien, z.B. das BHD-, BOLD-, DVP- oder DBTC-Schema, erreicht werden.

#### **1.1.3.5.5 Immuntherapie und Immunchemotherapie**

In der Pathogenese maligner Melanome haben immunologische Faktoren einen großen Einfluß [15, 38, 41, 128, 130]. Es gibt zahlreiche Versuche, den Tumorverlauf immunmodulatorisch zu beeinflussen. Biologische Substanzen wie BCG (Bazillus-Calmette-Guerin), Pharmaka wie Levamisol, Thymusextrakte usw. zeigen keine Erfolge [11, 37]. Durch den Einsatz von Zytokinen ist die rezidivfreie Überlebenszeit bei den behandelten Patienten signifikant höher [113]. Überprüft wird weiterhin der mögliche Nutzen einer palliativen Immuntherapie mit Interleukin-2 in Kombination mit Lymphokin-aktivierten Killerzellen (LAK-cells) oder tumorinfiltrierenden Lymphozyten.

Die klassische Chemotherapie kann durch Zugabe von Zytokinen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, teils mit Erhöhung der Remissionsrate, führen [68, 111, 121,

144, 185]. Bisherige Ergebnisse können ein routinemäßiges Verfahren bei Melanompatienten derzeit noch nicht rechtfertigen [102, 116].

## 1.1.4 Kutane Lymphome

### 1.1.4.1 Definition

Kutane Lymphome sind eine heterogene Gruppe von neoplastischen Erkrankungen, die durch klonale Proliferation von Lymphozyten in der Haut entstehen. Pathogenetisch sind sie als Neoplasien des Immunsystems aufzufassen [59].

### 1.1.4.2 Klassifikation

Die kutanen Lymphome werden aufgrund der EORTC-Klassifikation in T-Zell-Lymphome und B-Zell-Lymphome unterschieden [40, 189]. T-Zell-Lymphome sind hinsichtlich ihres klinischen Verhaltens und ihrer Prognose meist aggressiver als kutane B-Zell-Lymphome. Kutane T-Zell-Lymphome finden sich meist generalisiert am Integument, während die kutanen B-Zell-Lymphome häufiger als solitäre Läsionen in Erscheinung treten.

Die Klassifikation der WHO ist in Tabelle 5 wiedergegeben.

**Tabelle 5: Klassifikation nach WHO**

1. Kutane T-Zell-Lymphome	Mycosis fungoides
	Sézary-Syndrom
	Pagetoide Retikulose (M. Woringerkollop)
	Adultes T-Zell-Lymphom / Leukämie
2. Kutane B-Zell-Lymphome	
3. Kutanes Plasmozytom	
4. Pleomorphe Varianten kutaner Lymphome	Immunoblastisches T-Zell-Lymphom
	Großzelliges anaplastisches Lymphom
5. Hautbefall bei Leukämien	

**1.1.4.2.1 T-Zell-Lymphome der Haut****1.1.4.2.1.1 Mykosis fungoides**

Die Mykosis fungoides ist das häufigste maligne Lymphom. Der klinische Verlauf zeigt in der Initialphase ein langsam progredientes „ekzemartiges“ Patch-Stadium, welches in das Plaque-Stadium übergeht, in dem die Läsionen dicker und somit palpabel werden. Im weiteren Verlauf bildet sich das Tumorstadium aus, das durch hellrote oder braun-rote Knoten mit möglichen Ulzerationen gekennzeichnet ist. Die Erkrankung kann auch ohne Einhaltung dieser drei Stadien gleich primär das Tumorstadium der Mykosis fungoides erreichen [39].

**1.1.4.2.1.2 Sezary-Syndrom**

Das Sezary-Syndrom ist gekennzeichnet durch Erythrodermie mit Pruritus, Lymphknotenschwellungen sowie atypischen Lymphozyten (Sezary-Zellen) bei einer Leukozytose im Blut. Die Erkrankung ist die leukämische Variante der Mykosis fungoides. Die Leukozytenzahl liegt meist zwischen 10.000 und 50.000. Typisch sind nicht therapierbare Palmoplantar-Keratosen und eine diffuse Alopezie. Die Prognose ist schlechter als bei der Mykosis fungoides.

**1.1.4.2.1.3 CD30 + großzellige T-Zell-Lymphome der Haut**

Histologisch unterscheiden sich die CD30 + großzelligen T-Zell-Lymphome der Haut nicht von den nodalen CD30 + anaplastischen Lymphomen. Die nodalen Lymphome weisen jedoch eine äußerst ungünstige Prognose auf. Die CD30 + T-Zell-Lymphome der Haut haben im Gegensatz dazu einen günstigen Krankheitsverlauf.

#### **1.1.4.2 B-Zell-Lymphome der Haut**

Ein primäres kutanes B-Zell-Lymphom (pCBCL) liegt vor, wenn eine extrakutane Manifestation über 6 Monate durch histologische Untersuchungen sowie bildgebende Verfahren ausgeschlossen werden kann [189]. Bei den pCBCL werden indolente, intermediär aggressive und provisorische Entitäten unterschieden [189]. Das häufigste pCBCL ist das folliculäre Keimzentrumzelllymphom, gefolgt vom Immunozytom und dem Marginalzonenlymphom. Diese drei Entitäten werden den indolenten pCBCL zugeordnet. Solche Lymphome manifestieren sich am Stamm und Kopf in Form erythematöser Plaques und Knoten, die später auch ulzerieren können. Insgesamt ist die Prognose bei diesen Erkrankungen gut, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 97–100 % [189].

Von diesen unterscheidet sich klinisch das großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität, das den intermediär aggressiven pCBCL zugeordnet wird. Ein Lymphknotenbefall ist häufig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 58 %. Alle hier beschriebenen pCBCL exprimieren das CD20-Oberflächenmolekül, ein ideales Zielmolekül für die Immuntherapie.

#### **1.1.4.3 Stadieneinteilung**

Zur Stadieneinteilung der kutanen Lymphome wird die TNM-Klassifikation verwendet (Tab. 6). Diese hat auch eine gewisse prognostische Bedeutung [59]. In den Stadien Ia - IIa hat das T-Zell-Lymphom in der Regel eine sehr gute Prognose mit Überlebenszeiten von ca. 10-20 Jahren. Im Stadium III beträgt die zu erwartende Überlebenszeit nur noch 3 Jahre. Für die kutanen Lymphome der Haut gibt es noch keine allgemein gültige TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung. Eine TNM-Klassifikation der T-Zell-Lymphome wurde 1987 von Kerl und Sterry vorgeschlagen. Auf dieser Klassifikation beruht der UICC-Vorschlag zur Klassifikation von 1993 (Tab. 7).

Tabelle 6: TNM-Klassifikation

Kategorie	Definition
<b>T: Haut</b>	
T0	Klinisch und/oder histologisch verdächtige Veränderungen
T1	Ekzematöse Herde, Plaques: < 10 % Körperoberfläche
T2	Ekzematöse Herde, Plaques: > 10 % Körperoberfläche
T3	Tumoren (mehr als einer)
T4	Erythrodermie
<b>N: Lymphknoten</b>	
N0	Klinisch keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL
N2	Klinisch keine palpablen Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms
<b>B: Peripheres Blut</b>	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (< 5 %)
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (> 5 %)
<b>M: Viscerale Organe</b>	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung

Tabelle 7: UICC-Vorschlag zur Klassifikation kutaner T-Zell-Lymphome

Kategorie	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Begrenzte Plaques, Papeln oder ekzematöse Herde, weniger als 10 % der Körperoberfläche einnehmend
T2	Disseminierte Plaques, Papeln oder erythematöse Herde, 10 % oder mehr der Körperoberfläche einnehmend
T3	Tumoren (einer oder mehrere)
T4	Generalisierte Erythrodermie
<b>N: Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Regionäre Lymphknoten nicht befallen
N1	Regionäre Lymphknoten befallen
<b>M: Nichtregionärer extrakutaner Befall (Fernmetastasen)</b>	
MX	Nichtregionärer extrakutaner Befall kann nicht beurteilt werden
M0	Kein nichtregionärer extrakutaner Befall
M1	Nichtregionärer extrakutaner Befall

#### **1.1.4.4 Diagnose**

Nach einer klinischen Untersuchung mit Erhebung eines genauen Hautbefundes und Palpation aller Lymphknotenstationen, empfiehlt sich eine Probeexzision eines unbehandelten klinisch verdächtigen Hautareals. Ein Präparat für die Routine-Paraffin-Histologie und ein unfixiertes Gefrierpräparat sollten entnommen werden. Sinnvoll kann je nach Fragestellung auch der Einsatz bildgebender Untersuchungen wie Sonographie, Röntgen oder CT sein. Beim B-Zell-Lymphom ist die Immunelektrophorese aus dem Serum oder dem Urin durchzuführen, möglicherweise auch eine Beckenkammbiopsie. Beim T-Zell-Lymphom wird außerdem das Blut auf Sezary-Zellen untersucht. Mit Hilfe von molekularbiologischen Untersuchungen kann Monoklonalität auf DNA-, m-RNA- und Proteinebene nachgewiesen werden, wobei die T-Zellrezeptor- bzw. Immunglobulingene und Genprodukte analysiert werden. Die Southernblot Technik kann bei Läsionen mit einem sehr dichten lymphozytären Infiltrat angewandt werden. Die Sensitivität dieser Methode ist oft nicht ausreichend, so dass Methoden mit Einsatz der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) eingesetzt werden müssen.

#### **1.1.4.5 Therapie**

Die kutanen malignen Lymphome stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, so dass allgemeingültige Richtlinien für ihre Behandlung nicht zur Verfügung stehen. Außerdem liegen fast keine kontrollierten prospektiven Studien vor, die sichere Aussagen über Dosis, Dauer oder effektive Therapiekombinationen erlauben. Auf jeden Fall muss die Therapie kutaner T-Zell-Lymphome abgegrenzt werden von der Therapie kutaner B-Zell-Lymphome [58].



**1.1.4.5.1 Operative Therapie**

Eine operative Therapie kann bei solitären Läsionen von pleomorphen CTCL und bei solitären Läsionen von B-Zell-Lymphomen indiziert sein. In diesem Falle empfiehlt sich ein Sicherheitsabstand von 5 bis 10 mm. In beiden Fällen kann die Operation gelegentlich kurativ wirken.

**1.1.4.5.2 Phototherapie**

Bei der Behandlung der indolenten T-Zell-Lymphome der Haut ist die Phototherapie mit PUVA (Psoralen und UVA) eine äußerst bedeutende Therapiemaßnahme [97]. Die Dosierung besteht aus 5-Methoxypsoralen 1,2 mg/kg KG oder 8-Methoxypsoralen 0,8-1,2 mg/kg KG zwei Stunden vor UVA in einer Intensität von 0,5-6,0 J/cm<sup>2</sup>, 3 mal wöchentlich eventuell in Kombination mit 0,5-1,0 mg Acitretin / kg KG (Re-PUVA). Für die Behandlung von CTCL im Stadium III hat sich die extrakorporale Photophoresis etabliert. Dabei wird nach Aufnahme von Psoralen Blut entnommen, mittels Zentrifugation aufgetrennt in Serumfraktionen, rote Blutkörperchen und weiße Blutkörperchen. Die Erythrozyten und die Serumfraktion werden sofort reinfundiert. Die weißen Blutkörperchen werden in Gegenwart des im Serum vorhandenen Psoralens mit UV-Licht bestrahlt.

**1.1.4.5.3 Immuntherapie**

Therapieerfolge wurden mit Retinoiden, Interleukin-2 und Interferon erzielt, die wahrscheinlich eine Immunmodulation bewirken [59].

Das Medikament Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) ist ein gentechnisch hergestellter, monoklonaler chimärer Antikörper gegen das humane Oberflächenmolekül CD-20. Bei Bindung des Antikörpers an die B-Zelle wird über seinen Fc-Teil eine Zytolyse durch Aktivierung des Komplementsystems ausgelöst. Außerdem bindet der Antikörper mit

seinem Fc-Teil an Effektorzellen, wie z.B. Makrophagen und Natürliche-Killerzellen. So kann auch eine zellvermittelte zytotoxische Reaktion mit nachfolgender Apoptose ausgelöst werden [52].

Das Nebenwirkungsspektrum von Rituximab umfasst während der Verabreichung Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Urtikaria, Schleimhautschwellungen, Harnsäureerhöhung, Juckreiz und bronchospastische Reaktionen. Aufgrund der hohen Kosten sollte Mabthera<sup>®</sup> jedoch erst bei Versagen der Standardtherapie angewendet werden. Eine Regredienz von initialen pCBCL unter Antibiose wurde beschrieben, weshalb diese Therapieform zu Beginn einer jeden Behandlung empfohlen werden kann [43].

#### **1.1.4.5.4 Chemotherapie**

Nach den vorliegenden Erfahrungen kann durch die Chemotherapie keine Heilung erzielt werden. Deshalb bleibt diese Maßnahme als palliative Behandlung fortgeschrittenen Krankheitsstadien vorbehalten.

#### **1.1.4.5.5 Strahlentherapie**

Für lokalisierte kutane Lymphome ist die Röntgenweichstrahltherapie mit 20-50 kV eine nebenwirkungsarme und effiziente Methode. Auch größere Lymphome mit einem Durchmesser von 10 cm und mehr lassen sich der Bestrahlungsbehandlung zuführen. Gut kombinieren lässt sich die Strahlentherapie mit einer systemischen Gabe von Interferon, Retinoid, Methotrexat oder Chemotherapie [16].

Bei der Mykosis fungoides im fortgeschrittenen Stadium kann durch eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen bei einem Teil der Patienten eine langanhaltende Remission erreicht werden. Es wurden in der Regel 30 bis 40 Gy in einer Fraktionierung zwischen 1,5 bis 2,0 Gy, 3 bis 4 mal pro Woche als Ganzhautelektronentherapie appliziert. Um einen palliativen Effekt zu erzielen, können in fortgeschrittenen Stadien auch Behandlungen mit einer Dosierung von 1500 bis 3000 cGy eingesetzt werden [50].

Sind unter 10 % des Körpers betroffen, kann jedoch auch noch unter kurativer Zielsetzung therapiert werden [147]. Diese Technik ist allerdings sehr aufwändig und benötigt einen Linearbeschleuniger, der schnelle Elektronen mit einer Energie von 4-18 MeV erzeugt.

### **1.1.5 Sonstige maligne Tumoren der Haut**

Folgende seltene maligne Tumoren der Haut sind bekannt:

- Maligne vaskuläre Tumoren, u.a. das Angiosarkom und das Kaposi-Sarkom [161].
- Maligne Bindegewebstumoren, u.a. Dermatofibrosarkoma protuberans [36].
- Das kutane neuroendokrine Karzinom (Merkelzellkarzinom) [88]
- Maligne Tumoren der Hautanhangsgebilde [1, 2, 149]

## **1.2 Die Bedeutung der Schnellschnittdiagnostik für die Behandlung von Hauttumoren**

Die Schnellschnittdiagnostik ist die histologische Untersuchung von Gewebeproben unmittelbar nach der Entnahme noch während der laufenden Operation. Für die Schnellschnittdiagnostik werden histologische Schnitte von gefrorenem Gewebe angefertigt. Das weitere operative Vorgehen wird vom histologischen Befund abhängig gemacht, der dem Operateur innerhalb kürzester Zeit zur Verfügung steht. Durch die Schnellschnittuntersuchung wird die vor der Operation klinisch gestellte Diagnose überprüft. Außerdem kann damit festgestellt werden, ob der bösartige Tumor im Gesunden entfernt wurde. Für den Patienten kann das bedeuten, dass man ihm eine zweite Operation und die psychisch sehr belastende Wartezeit bis zur Paraffinschnittdiagnose ersparen kann [140]. Eine entscheidende Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz der Schnellschnittdiagnostik ist die Anfertigung der Präparate durch eine sehr routinierte Medizinisch Technische Assistentin (MTA). Sie sollte mit den Schwierigkeiten und Fehlerquellen der Methode vertraut sein. Die zutreffende Interpretation der Präpa-

rate erfordert langjährige Erfahrung des Untersuchers mit der Differentialdiagnose und den Besonderheiten der Schnellschnittdiagnostik [140].

### **1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Im Zeitraum vom 01.10.2000 bis zum 30.09.2001 wurden 874 Biopsien von der Haut und dem darunterliegenden Weichgewebe (Subcutis, Muskeln und Fascien) in der Fachklinik Hornheide im Schnellschnitt von einem einzelnen Untersucher, dem Doktorvater, begutachtet. Lymphknotenbiopsien wurden nicht berücksichtigt. Anschließend wurden von allen 874 Biopsien Paraffinschnitte angefertigt. Diese Arbeit wertet die Schnellschnittdiagnosen dieses Untersuchers retrospektiv aus und vergleicht sie mit den Paraffinschnittdiagnosen.

Im einzelnen werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie häufig waren die Schnellschnittdiagnosen richtig?
2. Wie häufig waren die Schnellschnittdiagnosen falsch?
3. Bei welchem Prozentsatz der falschen Diagnosen war richtig angegeben, ob eine gutartige oder bösartige Veränderung vorlag?
4. Wie oft wurde keine Diagnose gestellt?
5. Wie oft wurde keine sichere Diagnose gestellt?
6. Bei welchem Prozentsatz der nicht sicher gestellten Diagnosen wurde richtig vermutet, ob eine gutartige oder bösartige Erkrankung vorlag?
7. Sind falsche sowie nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen seltener bei Randschnitten und NachExcidaten im Vergleich zu den eigentlichen Biopsien?
8. Wurde die Schnellschnittdiagnose häufiger falsch bzw. nicht oder nicht sicher gestellt, wenn die Biopsie Tumor enthielt im Vergleich zu tumorfreien Biopsien?
9. Sind falsche oder nicht bzw. nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen häufiger bei großen Operationsfeldern im Vergleich zu kleinen Operationsfeldern?

10. Ist bei bestimmten Tumortypen eher mit einer falschen oder nicht bzw. nicht sicher gestellten Schnellschnittdiagnose zu rechnen?
11. Welche Gründe für falsche oder nicht bzw. nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen können angegeben werden?
12. Wie häufig konnte durch die Schnellschnittuntersuchung richtig angegeben werden, ob ein primäres malignes Melanom dünner oder dicker war als 1 mm?
13. Wie kann aufgrund dieser Ergebnisse die Qualität der Schnellschnittdiagnostik beurteilt werden ?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Schnellschnitte**

Schnellschnitt-Untersuchungen werden prinzipiell mit der Gefriertechnik ohne vorherige Fixation durchgeführt. Die Gewebeproben werden in Tissue-Tek Optimal cutting temperature (OCT) 4583 medium eingefroren. Der Hersteller ist Sakura Finetek Europe BV (Zouterwoude, Niederlande).

Die Ultrakryostaten erlauben 3 - 5  $\mu$  dicke Schnitte am schnell tiefgefrorenen Gewebe. Diese Schnitte wurden nach nur kurzer Fixation in Alkohol mit Hämatoxylin-Eosin behandelt und dann mikroskopisch untersucht [142].

### **2.2 Paraffinschnitte**

#### **2.2.1 Herstellung der Paraffinblöckchen**

Die entnommenen Gewebeproben gelangen nach Fixation in Formalin direkt in die histologische Abteilung, in der sie zugeschnitten und in Plastikkapseln in das VIP-Fixier- und Einbettungsgerät gehängt werden.

### 2.2.2 Fixiervorgang der Präparate im Automaten

**Tabelle 8: Fixiervorgang**

Formalin	4 %	2 h 40 °C
Formalin	4 %	2 h 40 °C
Alkohol	70 %	30 min 40 °C
Alkohol	70 %	30 min 40 °C
Alkohol	96 %	30 min 40 °C
Alkohol	96 %	1 h 40 °C
Alkohol	abs	1 h 40 °C
Alkohol	abs	1 h 40 °C
Xylol		1 h 40 °C
Xylol		1 h 40 °C
Histo-Comp	56	45 min 59 °C
Histo-Comp	56	45 min 59 °C
Histo-Comp	56	45 min 59 °C
Histo-Comp	56	45 min 59 °C

### 2.2.3 Herstellung der Paraffin-Schnitte für die histologische Untersuchung

Von den Paraffinblöcken werden mit dem Autocut 2040 von Reichert Jung Schnitte von 2 – 3 µm Dicke hergestellt, die im mit Eiweißglycerin und Spülmittel behandelten Wasserbad (50 °C) auf Objektträger gezogen werden. Routinemäßig wird von jedem Schnitt eine HE-Färbung angefertigt.

### 2.3 Spezialfärbung

Die Quincke Reaktion [18] stellt sowohl zwei- wie dreiwertiges Eisen dar. Das dreiwertige Eisen wird zuvor mit Ammoniumsulfid zur zweiwertigen Form reduziert, wobei ein schwarzgrünes Eisensulfid entsteht, welches in einem weiteren Schritt zu Turnbolls Blau überführt werden kann. Das Eisen färbt sich leuchtend blau, die Kerne rot.

Die Quincke Reaktion:

1. Schnitte entparaffinieren und in Wasser bringen.
2. 1 - 24 h in eine frisch zubereitete 10 %ige Lösung von gelbem Ammoniumsulfid einstellen
3. Spülen in Aqua dest.; untersucht man jetzt, ist Eisen schwarzgrün.
4. 10 - 20 min in eine frisch hergestellte Mischung von gleichen Teilen einer 20 %-igen wässrigen Kaliumferrizyanidlösung und 1 %-iger Salzsäure einstellen
5. Spülen in Aqua dest.
6. Gegenfärbung der Kerne, z.B. mit Kernechtrot.
7. Abspülen, entwässern und über Xylol in Balsam einschließen.

#### **2.4 Statistische Absicherung der Ergebnisse**

Unterschiede in den Daten der Abbildungen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (Vierfeldertafel) gesichert [20].

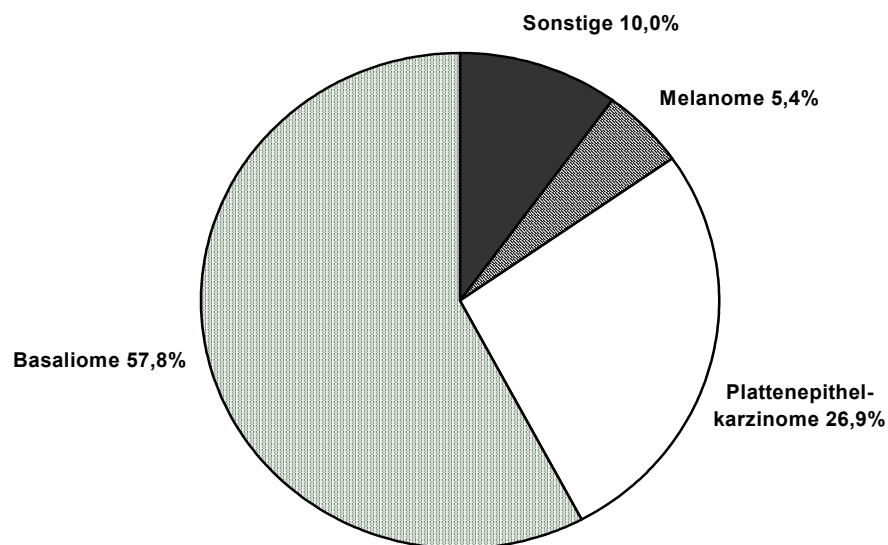


### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Diagnosen im Gesamtkollektiv

Alle Gewebeproben außer Rändern und Nachexcidaten werden im folgenden „eigentliche Excidate“ genannt.

Als „grundsätzliche Diagnosen“ werden bei Rändern und Nachexcidaten die an den vorher beurteilten eigentlichen Excidaten gestellten Diagnosen bezeichnet, auch wenn der entsprechende Randschnitt oder das Nachexcidat tumorfrei war (Abb. 1). Bei eigentlichen Excidaten war die am Paraffinschnitt gestellte Diagnose die grundsätzliche Diagnose. Mehr als 3/4 der grundsätzlichen Diagnosen lauteten Basaliom oder Plattenepithelkarzinom nur ein geringer Teil Melanom. Die übrigen Diagnosen sind in Tabelle 9 aufgeschlüsselt



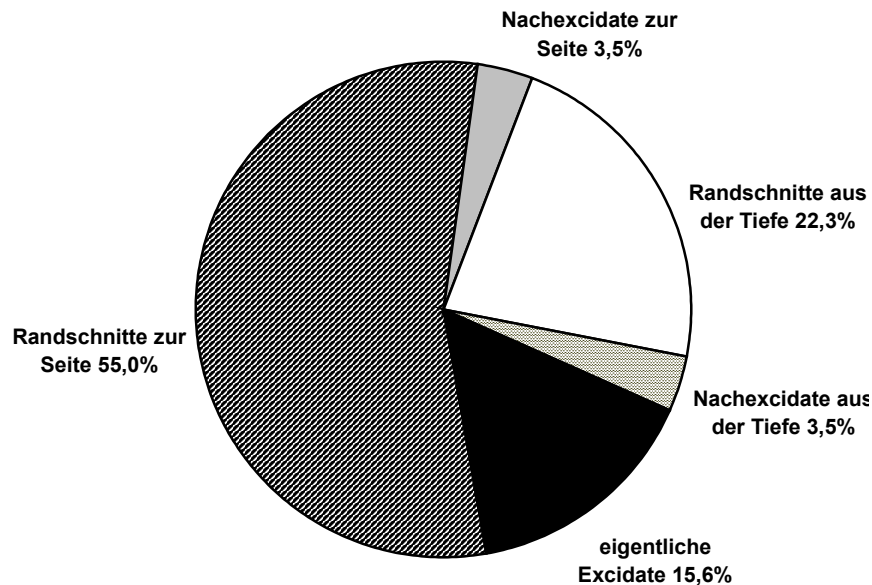
**Abb. 1:** Grundsätzliche Diagnosen bei 874 Schnellschnitten. Bei tumorfreien Randschnitten und Nachexcidaten wurden die am eigentlichen Excidat gestellten Diagnosen berücksichtigt.

Tabelle 9: Sonstige Diagnosen

Diagnose	Anzahl	% der Gesamtmenge
Schweißdrüsenkarzinom	27	3,1
Praecanceröse Keratose	5	0,6
Angiosarkom	1	0,1
Histiocytom	1	0,1
Verruca vulgaris	1	0,1
Basalzellpapillom	3	0,3
Naevuszellnaevus	5	0,6
Lentigo solaris benigna	1	0,1
Haemangiom	3	0,3
Zyste	1	0,1
Narbe	14	1,6
Granulomatöse Folliculitis	1	0,1
Haematom	1	0,1
Viruspapillom	1	0,1
Maligner Misch tumor	1	0,1
Endometriose	1	0,1
Ewing Sarkom	1	0,1
Chalazion	1	0,1
Tumorfreie Biopsie	18	2,1
Summe	87	10,0

### 3.2 Art des untersuchten Gewebes im Gesamtkollektiv

Mehr als die Hälfte der 874 Schnellschnittuntersuchungen wurden an Randschnitten durchgeführt. Nachexcidate aus der Tiefe wie zur Seite kommen gleich häufig vor. Randschnitte aus der Tiefe wurden öfter untersucht als eigentliche Excidate (Abb. 2).



*Abb. 2:* Art des untersuchten Gewebes bei 874 Schnellschnitten

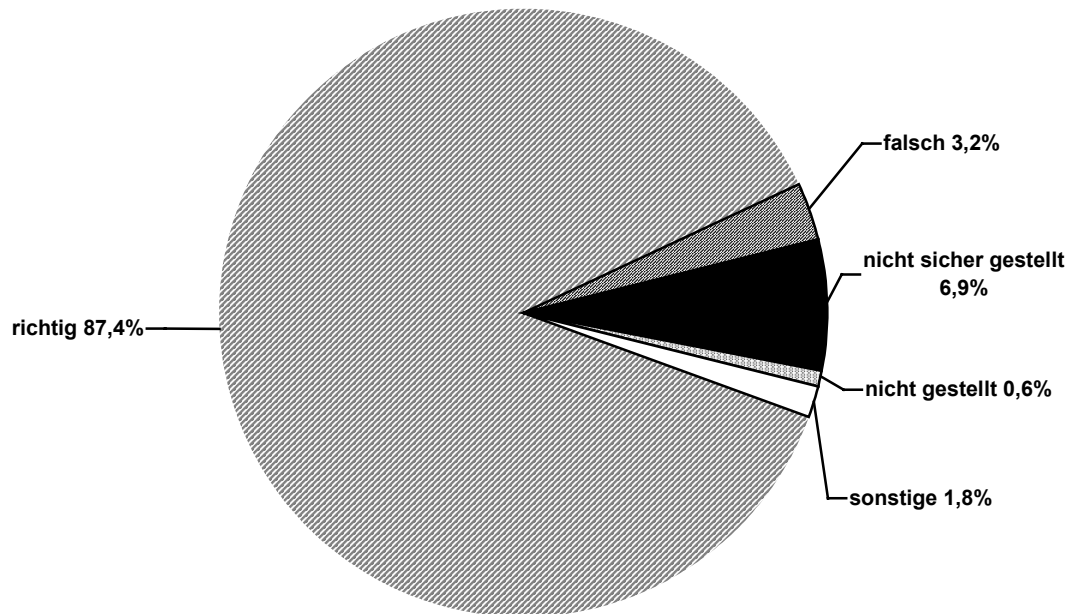
### 3.3 Richtige, falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnitt-diagnosen im Gesamtkollektiv

Die große Mehrzahl der gestellten Diagnosen wurde richtig gestellt, d.h. die ganz überwiegende Anzahl der Schnellschnitte führte zu zutreffenden Ergebnissen (Abb. 3). Bei 10 der 874 Fälle wurde im Schnellschnitt Tumor diagnostiziert, der Paraffinschnitt war aber tumorfrei und bei 6 Fällen konnte auch am Paraffinschnitt keine Diagnose gestellt werden. Diese 16 Fälle wurden bei den im folgenden beschriebenen Auswertungen nicht mehr berücksichtigt. Bei fast 1/3 der falsch gestellten Schnellschnittdiag-

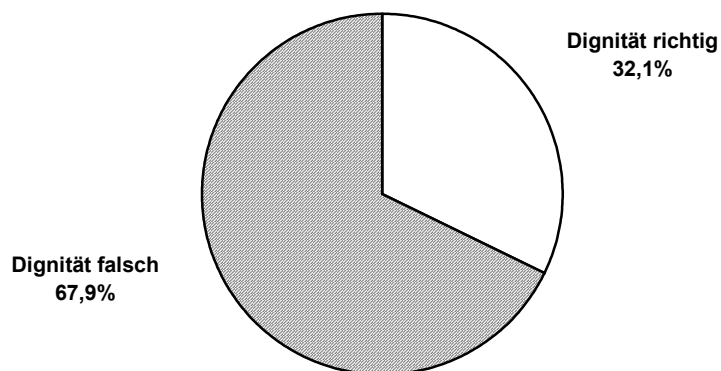
nosen wurde richtig angegeben, ob ein gutartiger oder bösartiger Tumor vorlag, d.h. die Dignität wurde richtig eingeschätzt (Abb. 4). Bei 90 % der nicht sicher gestellten Schnellschnittdiagnosen wurde die Dignität richtig vermutet (Abb. 5). Eigentliche Excidate wurden bei der Schnellschnittuntersuchung wesentlich häufiger nicht oder nicht sicher beurteilt als Ränder und Nachexcidate. Eine falsche Diagnose wurde bei eigentlichen Excidaten etwas seltener gestellt als bei Rändern und Nachexcidaten. Die falschen sowie die nicht oder nicht sicher gestellten Diagnosen sind bei den Randschnitten und Nachexcidaten zur Seite und bei denen zur Tiefe annähernd gleich häufig vorgekommen (Abb. 6).

Bei Schnellschnittuntersuchungen von 2,5 – 6 cm großen Operationsfeldern wurden weniger Diagnosen falsch sowie nicht oder nicht sicher gestellt als bei kleineren und größeren Feldern. Nur der Unterschied zu den kleineren Feldern war statistisch signifikant (Abb. 7).

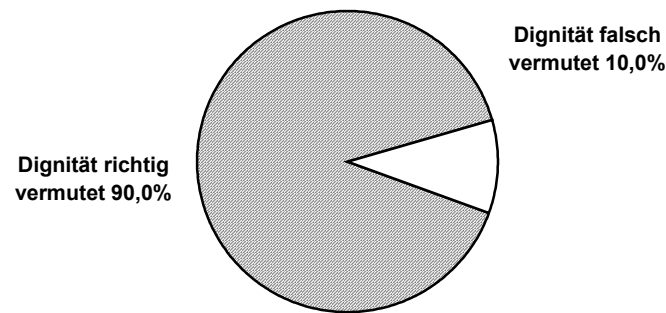
Die Diagnose wurde seltener falsch und nicht oder nicht sicher gestellt, wenn die Gewebsprobe keinen Tumor enthielt. Excidate mit Tumor wurden öfter falsch diagnostiziert. Auch der Prozentsatz der nicht oder nicht sicher gestellten Diagnosen war höher (Abb. 8).



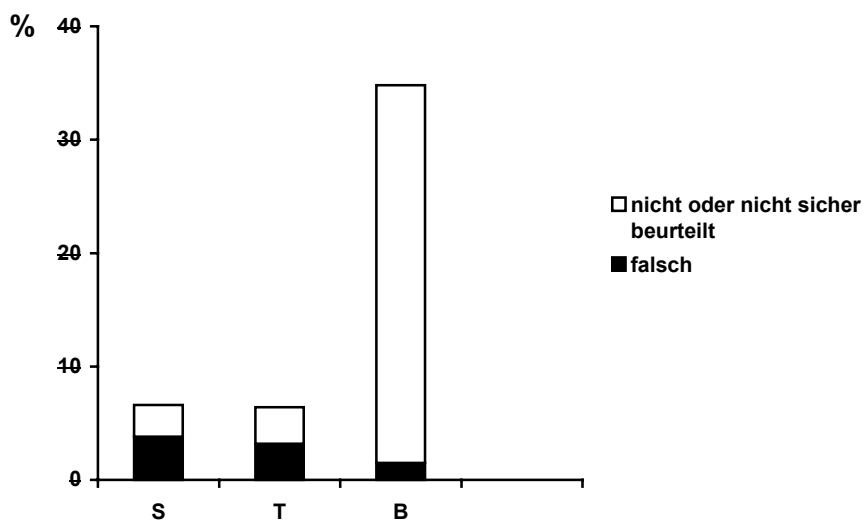
**Abb. 3:** *Prozentsatz der richtig, falsch, nicht sicher und nicht gestellten Schnellschnittdiagnosen im Gesamtkollektiv (n=874). Die Gruppe „sonstige“ beinhaltet 10 Fälle, bei denen im Schnellschnitt zweifelsfrei Tumor diagnostiziert werden konnte, der Paraffinschnitt aber tumorfrei war, sowie 6 Fälle, bei denen der Paraffinschnitt nicht eindeutig zu beurteilen war.*



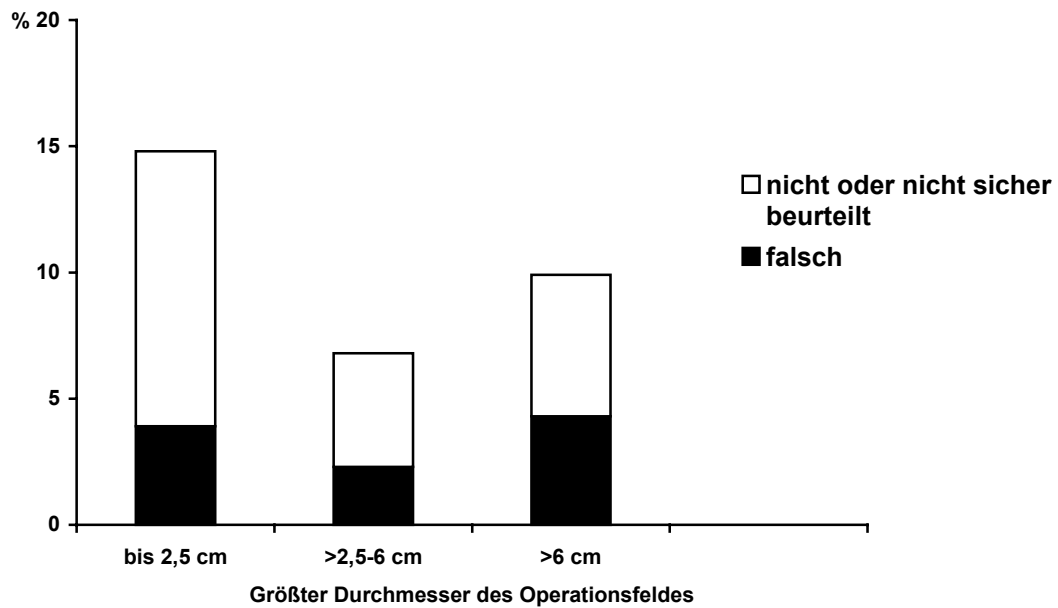
**Abb. 4:** *Falsch gestellte Schnellschnittdiagnosen (n=28). Richtige und falsche Angabe der Dignität.*



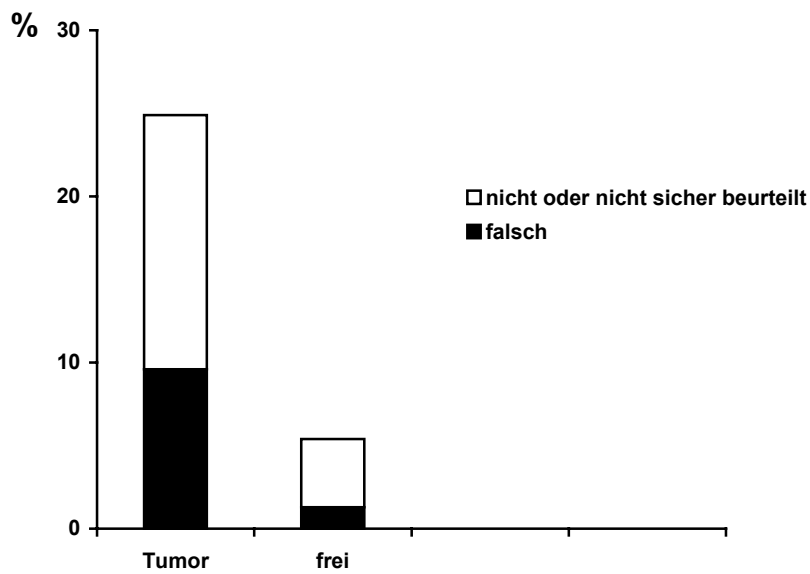
**Abb. 5:** Nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen ( $n = 60$ ); Richtige und falsche Vermutung der Dignität



**Abb. 6:** Prozentsatz der nicht oder nicht sicher bzw. falsch gestellten Schnellschnittdiagnosen in Randschnitten und Nachexcidaten zur Seite (S,  $n=504$ ), Randschnitten und Nachexcidaten zur Tiefe (T,  $n=219$ ) und in eigentlichen Biopsien incl. Probibiopsien (B,  $n=135$ ). Die Differenz zwischen Rändern und Nachexcidaten zur Seite und Tiefe (S+T) und eigentlichen Biopsien (B) war statistisch signifikant ( $\chi^2$ -Test:  $\chi^2=148,7$ , 2 Freiheitsgrade,  $p<0,01$ ). Zwischen Rändern und Nachexcidaten zur Seite (S) und Rändern und Nachexcidaten zur Tief (T) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.



**Abb. 7:** *Prozentsatz der nicht oder nicht sicher bzw. falsch gestellten Schnellschnittdiagnosen in Abhängigkeit vom größten Durchmesser des Operationsfeldes. Bei Randschnitten und Nachexcidaten wurde die Größe der vorausgegangenen eigentlichen Excision zugrunde gelegt. Die Differenz der Operationsfelder mit einem größten Durchmesser bis 2,5 cm zu den > 2,5 - 6 cm großen Operationsfeldern war statistisch signifikant ( $X^2$ -Test:  $X=7,84$ , zwei Freiheitsgrade,  $< 0,05$ ). Beide Gruppen zeigten keine statistisch signifikanten Differenzen zu den > 6 cm großen Operationsfeldern. Fallzahlen: bis 2,5 cm: 258; > 2,5 – 6 cm: 221; > 6 cm: 304.*

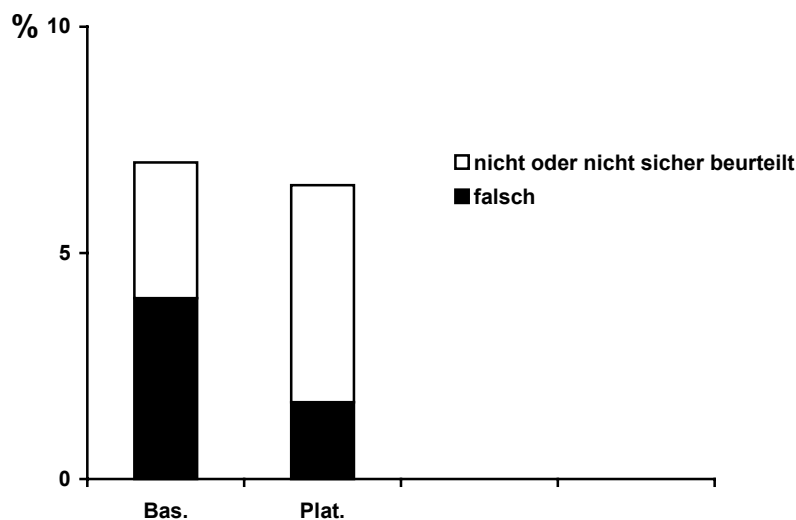


**Abb. 8:** *Prozentsatz falscher sowie nicht oder nicht sicher gestellter Schnellschnittdiagnosen bei Biopsien, die malignen Tumor im Paraffinschnitt enthielten (Tumor, n=209), sowie bei tumorfreien Randschnitten und Nachexcidaten (frei, n=629), die durchgeführt wurden, weil in der vorausgegangenen eigentlichen Biopsie Tumor nachgewiesen wurde. Die Differenz ist statistisch signifikant ( $X^2$ -Test:  $X^2$  67,27, zwei Freiheitsgrade,  $p < 0,01$ ).*



### 3.4 Richtige, falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnitt- diagnosen bei Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen

Bei Plattenepithelkarzinomen wurden Schnellschnitte seltener falsch, dafür aber häufiger nicht oder nicht sicher beurteilt. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Abb. 9).



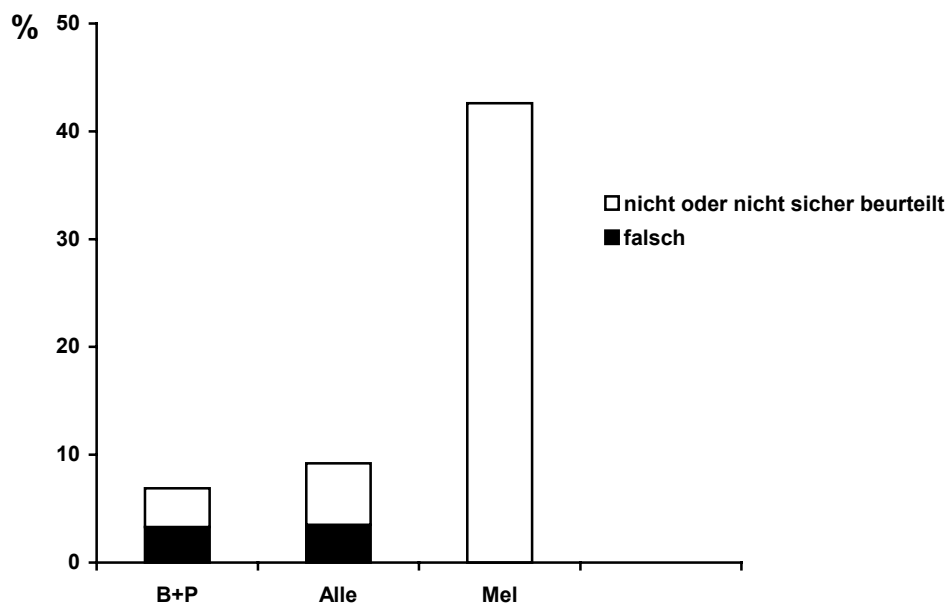
**Abb. 9:** *Prozentsatz nicht oder nicht sicher beurteilter und falscher Schnellschnittdiagnosen bei Basalzellkarzinomen (Bas, n=494) und Plattenepithelkarzinomen (Plat, n=231). Die Differenz war statistisch nicht signifikant ( $\chi^2=3,87$ , zwei Freiheitsgrade).*

### 3.5 Richtige, falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnitt- diagnosen bei malignen Melanomen

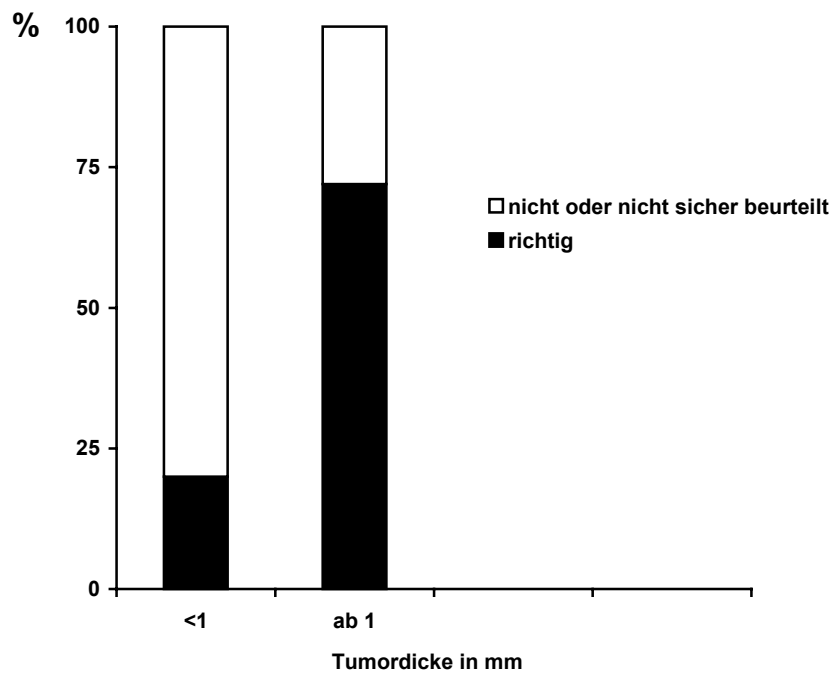
Schnellschnitte mit der grundsätzlichen Diagnose „malignes Melanom“ wurden signifikant häufiger nicht oder nicht sicher beurteilt als bei den grundsätzlichen Diagnosen „Basaliom oder Plattenepithelkarzinom“ (Abb. 10).

Nicht oder nicht sicher gestellte Diagnosen waren bei Melanomen mit einer Dicke von 1 mm und mehr seltener als bei dünneren Tumoren (Abb. 11).

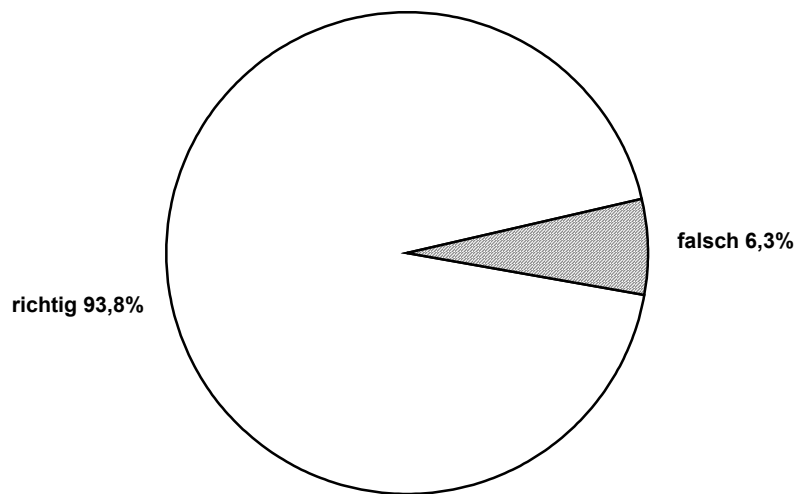
Bei 93,8 % der untersuchten Melanome konnte aufgrund des Schnellschnittes richtig angegeben werden, ob der Tumor 1 mm oder dicker war (Abb. 12).



**Abb. 10:** *Prozentsatz nicht oder nicht sicher beurteilter und falscher Schnellschnittdiagnosen bei Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen (B+P, n=725), bei allen Biopsien dieser Studie, bei denen die grundlegende Diagnose am Paraffinschnitt gestellt wurde, außer malignen Melanomen (alle, n=811) und bei malignen Melanomen (Mel, n=47). Die deutlich erkennbaren Unterschiede zwischen Basalzellkarzinomen plus Plattenepithelkarzinomen und Melanomen sowie zwischen Melanomen und allen übrigen Biopsien dieser Studie konnten statistisch nicht abgesichert werden, da wegen der geringen Fallzahl der Melanome die Voraussetzungen für einen  $X^2$ -Test nicht erfüllt waren.*



**Abb. 11:** *Prozentsatz richtiger sowie nicht oder nicht sicher gestellter Schnellschnittdiagnosen bei primären malignen Melanomen (ohne Ränder und Nachexcidate). Falsche Schnellschnittdiagnosen wurden bei Melanomen nicht gestellt. Fallzahlen: Tumordicke unter 1 mm: 23, Tumordicke ab 1 mm: 12. Bei zwei Melanomen war die Tumordicke nicht bekannt. Eine statistische Absicherung der Unterschiede war nicht möglich, da wegen der geringen Fallzahlen die Voraussetzungen für einen  $X^2$ -Test nicht erfüllt waren.*



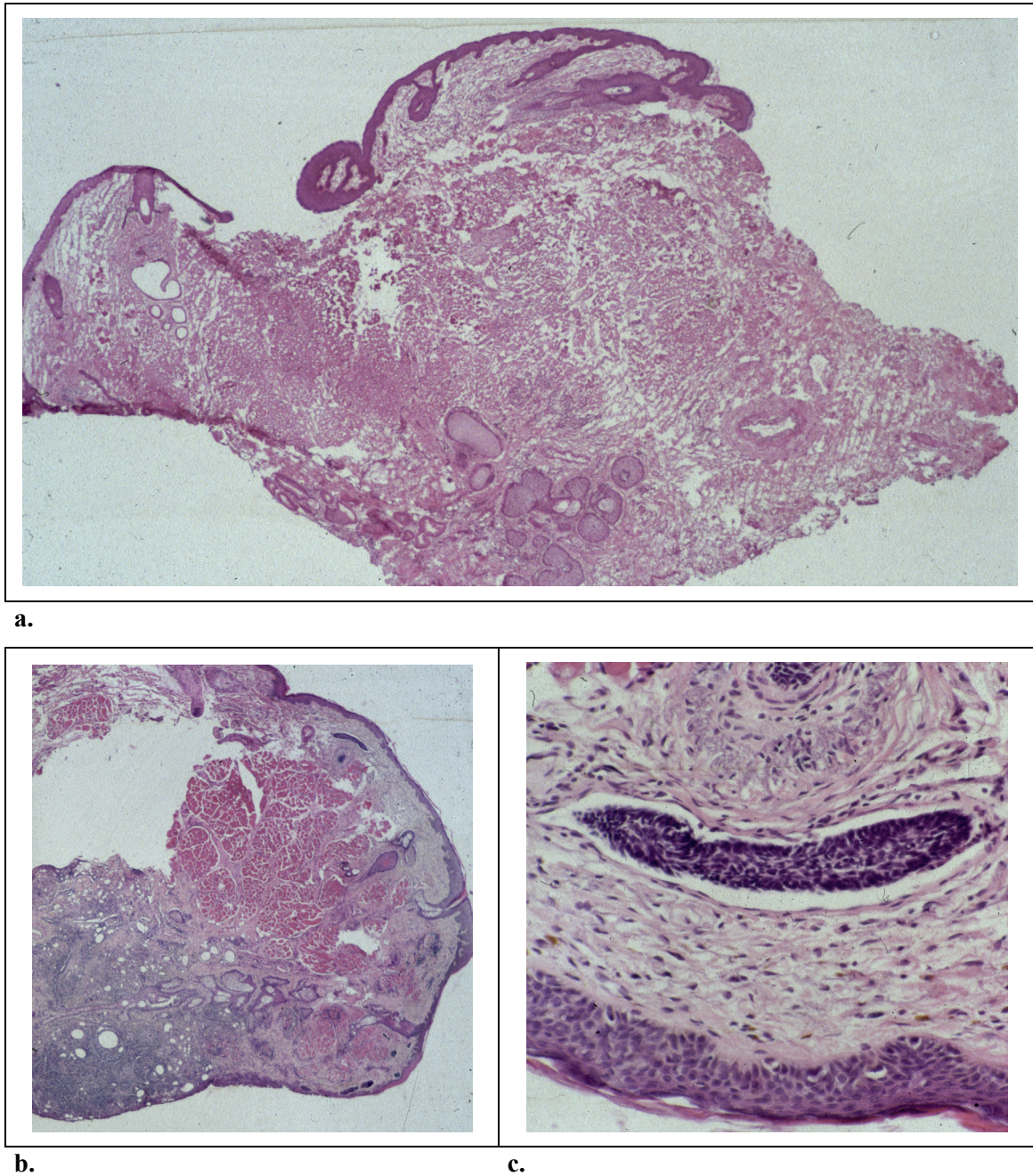
**Abb. 12:** *Zuverlässigkeit der Dickenmessung im Schnellschnitt bei primären malignen Melanomen: bei 30 von 32 Proben wurde bei der Schnellschnittuntersuchung richtig angegeben, ob der Tumor dicker oder dünner war als 1 mm. Die beiden in die Bezug auf die Dickenklasse falsch eingeordneten Proben waren 0,98 und 1,06 mm dick.*

### 3.6 Gründe für falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen

Bei der retrospektiven Betrachtung aller nicht richtig diagnostizierten Schnellschnitte und der entsprechenden Paraffinschnitte wurden folgende Gründe für falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Diagnosen gefunden:

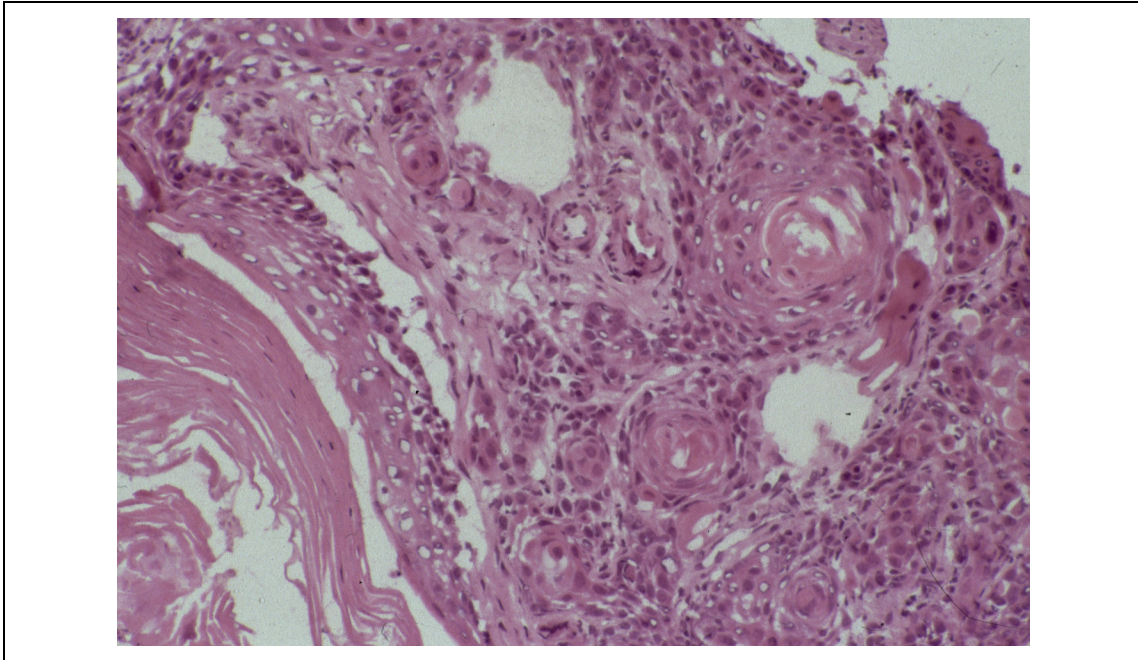
1. **Probenfehler:** Da der Tumor ungleichmäßig verteilt ist, enthält der Schnellschnitt keinen Tumor, während im Paraffinschnitt eindeutig Tumor erkennbar ist (Abb. 13). Da meist nur ein Schnellschnitt von einer Probe angefertigt wird, aber in der Regel mehrere Paraffinschnitte hergestellt werden, kommt der umgekehrte Fehler seltener vor: Der Schnellschnitt enthält eindeutig Tumor, der Paraffinschnitt ist tumorfrei. In einem Fall war ein kleines Hamartom nicht im Schnellschnitt, wohl aber in dem anschließend angefertigten Paraffinschnitt erkennbar.

2. **Zell- und Kernpolymorphie und / oder atypische Zellen** sind im Schnellschnitt oft weder eindeutig zu erkennen noch eindeutig auszuschließen. Meist sind die nachträglich angefertigten Paraffinschnitte diesbezüglich eindeutig zu beurteilen (Abb. 14 und 15).
3. **Mitosen** sind im Schnellschnitt gelegentlich weder eindeutig zu erkennen noch eindeutig auszuschließen. Meist sind die nachträglich angefertigten Paraffinschnitte diesbezüglich eindeutig zu beurteilen (Abb. 15).
4. **Teile von Hautanhangsgebilden** (Haarfollikel, Schweißdrüsen, Talgdrüsen) täuschen im Schnellschnitt Tumor vor oder erlauben im Schnellschnitt keinen eindeutigen Tumorausschluß (Abb. 16).
5. **Spezielle Untersuchungsmethoden** (Sonderfärbungen, immunhistologische Techniken) erlauben im Paraffinschnitt die Diagnose, wurden aber bei den Schnellschnitten mit Rücksicht auf den dafür erforderlichen Zeitaufwand und die damit verbundene Verlängerung der Operation nicht angewendet.
6. Der Tumor ist im Schnellschnitt vorhanden, in den Schnellschnitten **fehlen** aber für eine sichere Diagnose **wichtige Strukturen**, z.B. Pigment. Diese Strukturen lassen sich in den anschließend angefertigten Paraffinschnitten nachweisen, da sie in der Biopsie ungleichmäßig verteilt sind.
7. **Pagetoide Zellen und / oder melanozytäre Nester in der Epidermis oder reihenförmig angeordnete atypische Melanozyten in der Junktionszone** sind im Schnellschnitt nicht erkennbar oder nicht sicher auszuschließen (Abb. 17).
8. **Basaloide Zellnester**, die an der Epidermis hängen, sind im Schnellschnitt nicht oder nicht eindeutig erkennbar oder nicht sicher auszuschließen (Abb. 18).
9. **Sonstige für die Diagnose wichtige Strukturen** sind im Schnellschnitt vorhanden, aber nicht eindeutig erkennbar.

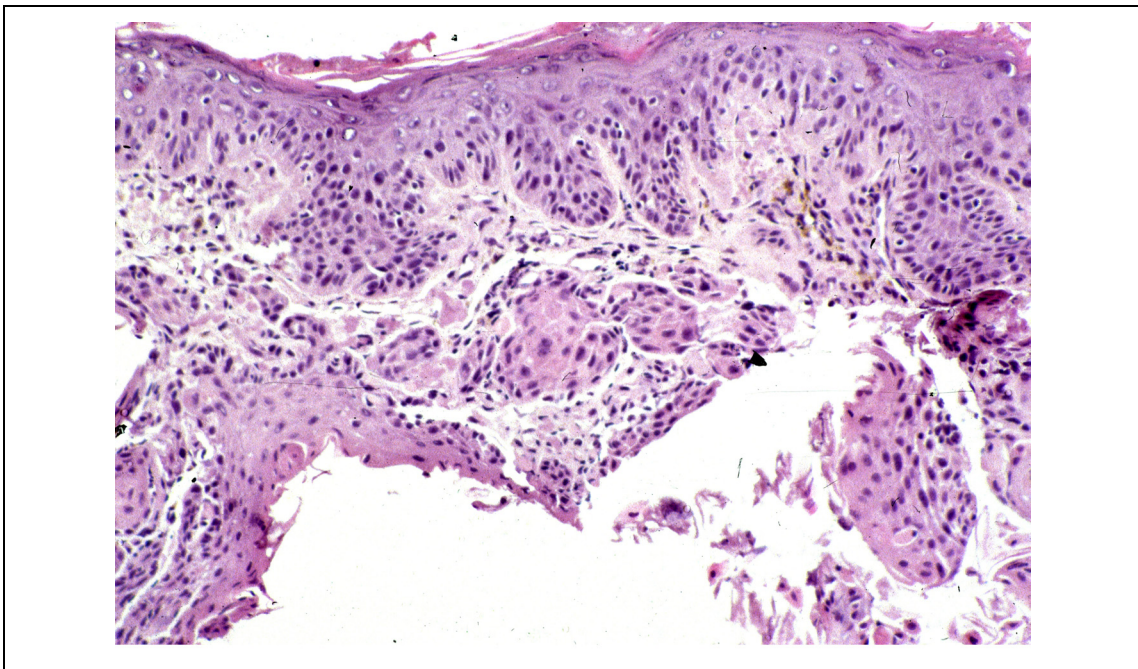


**Abb. 13:** Randschnitt von einem Basalzellkarzinom. **a:** Der Schnellschnitt ist tumorfrei. **b:** Der Paraffinschnitt enthält an zwei Stellen Basalzellkarzinom (Pfeile). **c:** Basalzellkarzinom aus dem Paraffinschnitt in höherer Vergrößerung. Der in kleinen Nestern wachsende Tumor war offenbar ungleichmäßig verteilt (Probenfehler).



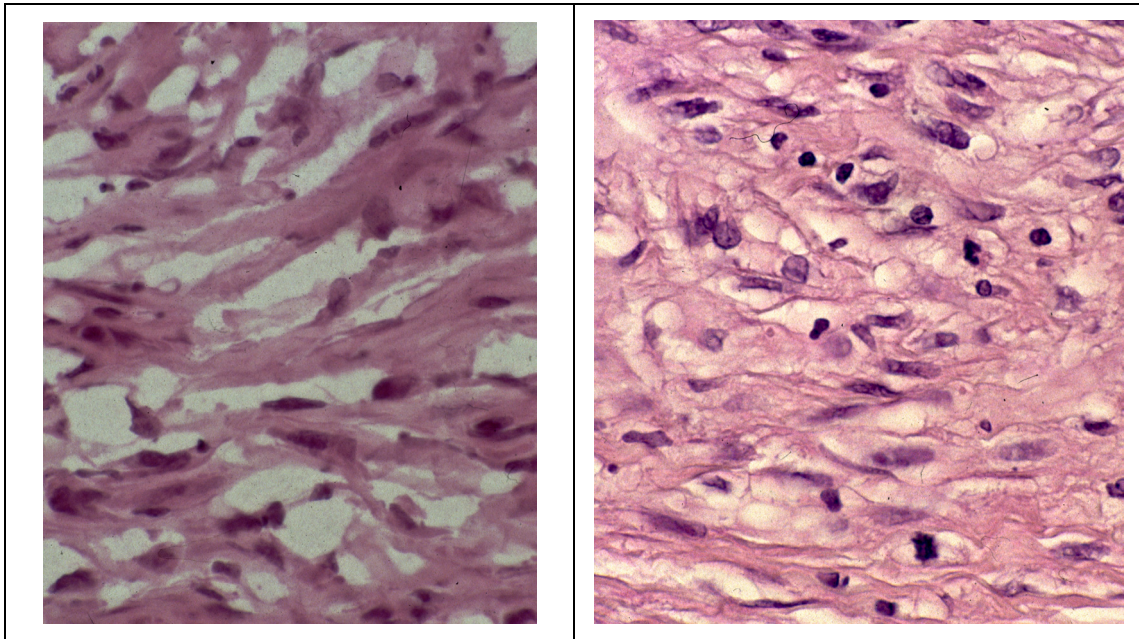


**a.**



**b.**

**Abb. 14:** Enthält diese Biopsie Plattenepithelkarzinom? **a:** Schnellschnitt: man erkennt polymorphe epitheliale Zellen und Verhornungszonen. Polymorphie diesen Ausmaßes wird im Schnellschnitt gelegentlich vorgetäuscht. Da der Schnitt nicht senkrecht zur Epidermisoberfläche geführt wurde, ließ sich nicht sicher ausschließen, dass im Schnellschnitt quer getroffene Epidermis mit Haarfollikeln dargestellt ist. **b:** Paraffinschnitt: Die erkennbare Polymorphie erlaubt eindeutig die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms. Am senkrecht zur Epidermisoberfläche geführten Paraffinschnitt erkennt man darüber hinaus, dass die epithelialen Nester frei im Corium liegen.

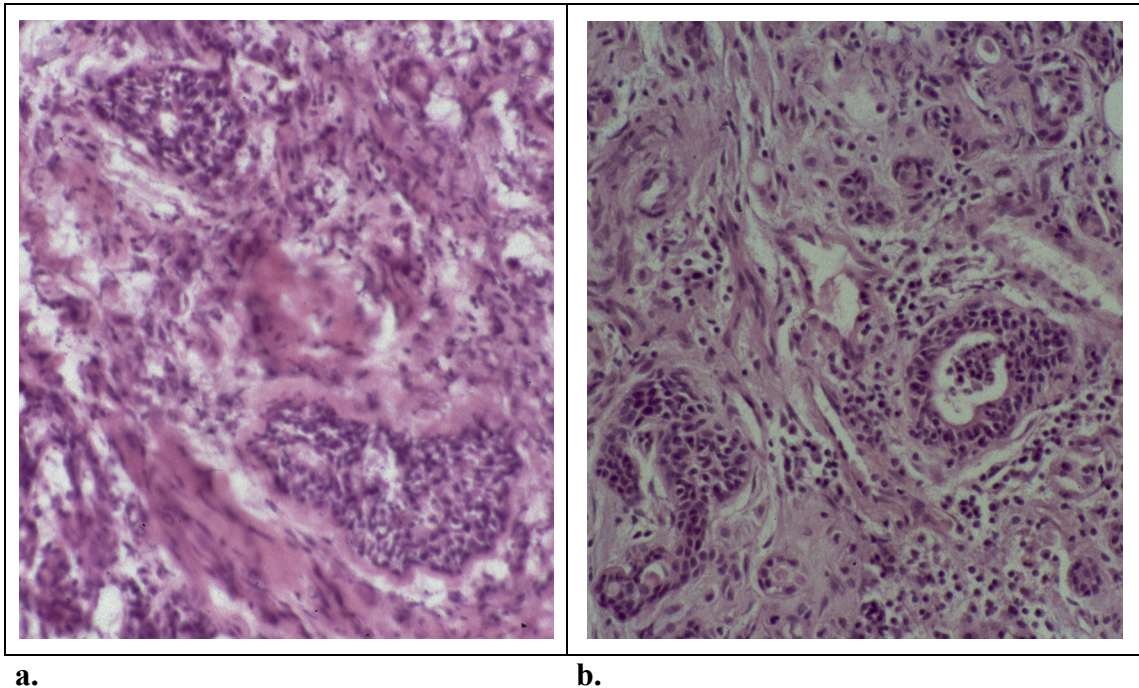


a.

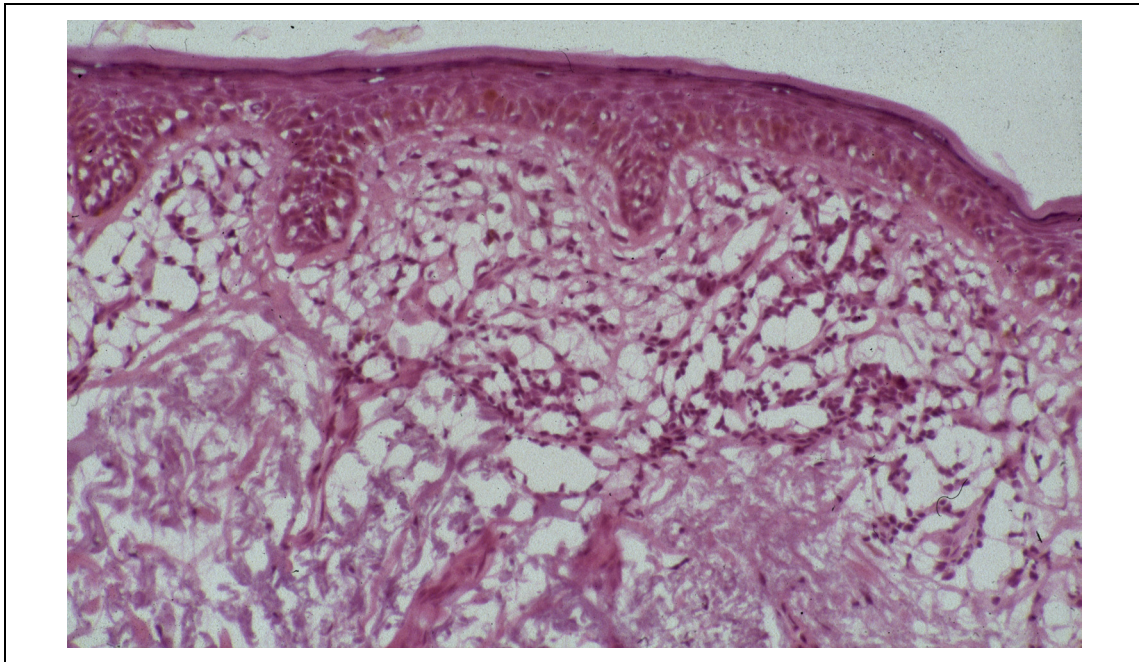
b.

**Abb. 15:** *Lag hier ein Rezidiv eines spindelzelligen Plattenepithelkarzinoms vor?*  
**a:** *Schnellschnitt: Man erkennt spindelige polymorphe, wahrscheinlich atypische Zellen. Ein maligner Tumor konnte vermutet, aber nicht sicher diagnostiziert werden, da eine Polymorphie und Atypie diesen Ausmaßes im Schnellschnitt gelegentlich vorgetäuscht wird.* **b:** *Paraffinschnitt: Eindeutig polymorphe Zellen und zusätzlich zwei Mitosen erlauben unter Berücksichtigung früherer Untersuchungsergebnisse dieses Tumors die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms.*

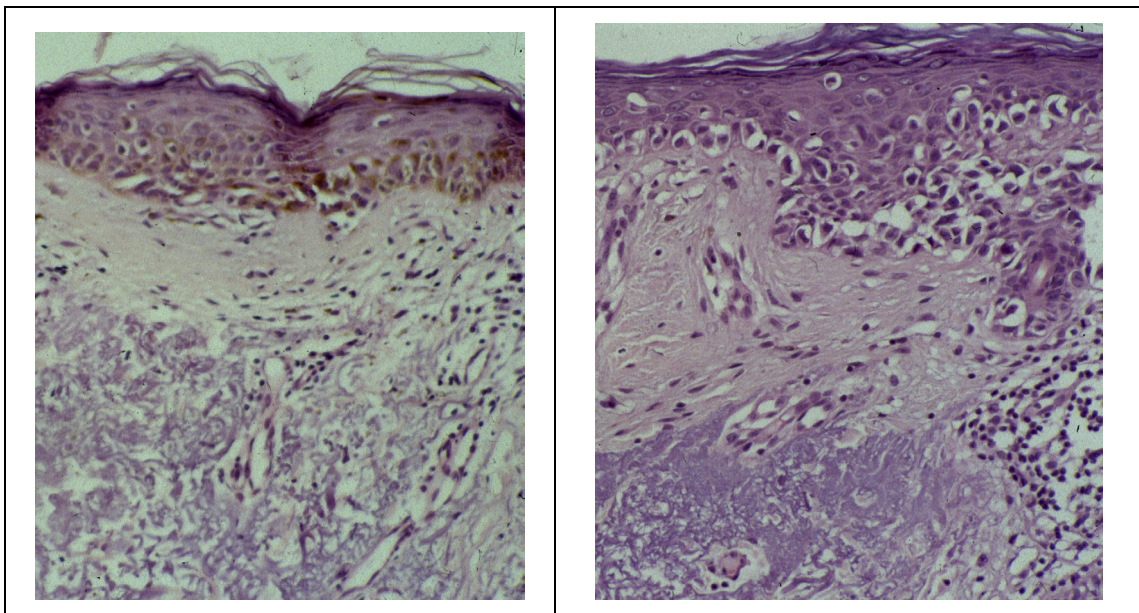




**Abb. 16:** *War dieser Randschnitt eines Basalzellkarzinoms tumorfrei? a:* Schnellschnitt: man erkennt epitheliale Strukturen, wahrscheinlich Teile von Schweißdrüsen. Einzelne Nester eines Basalzellkarzinoms ließen sich nicht sicher ausschließen. **b:** Paraffinschnitt: eindeutig Teile von Schweißdrüsen.



a.

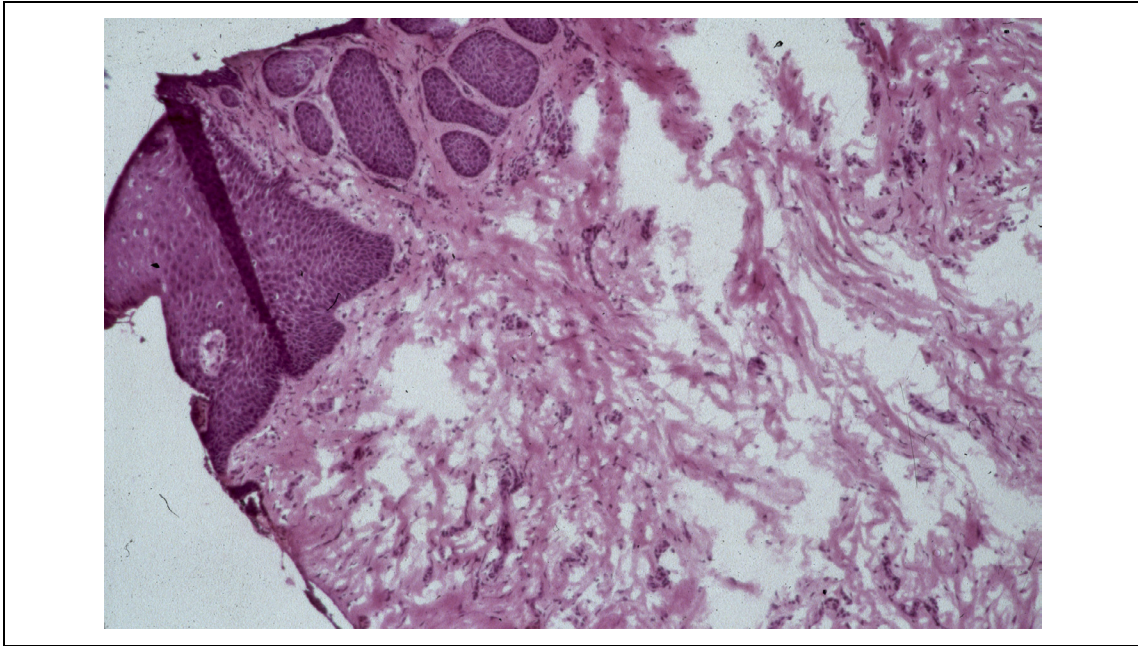


b.

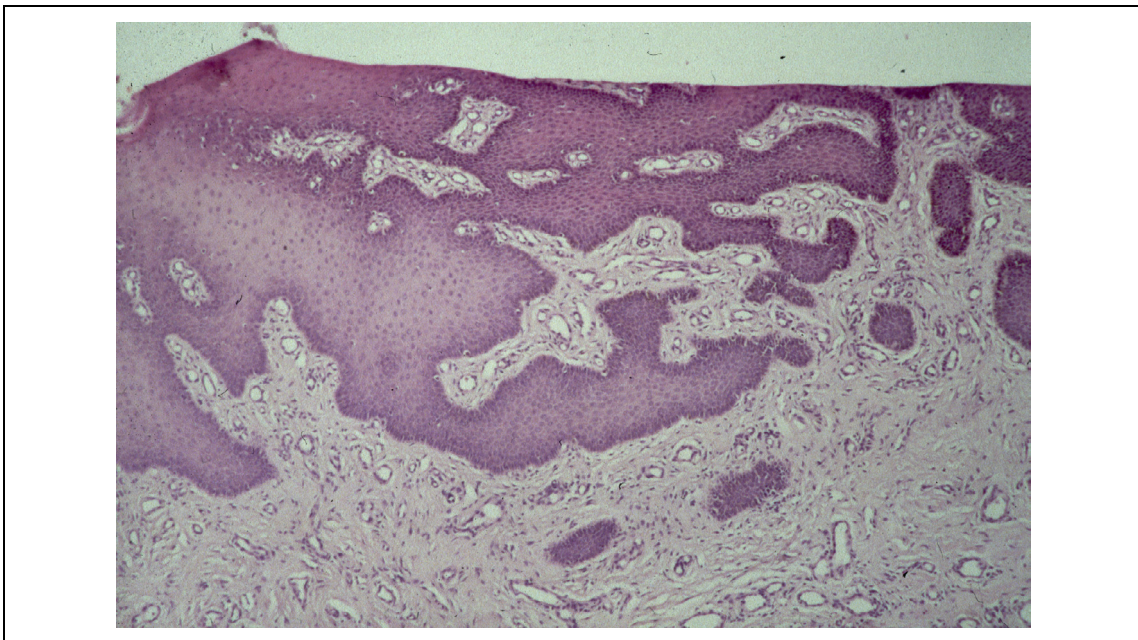
c.

**Abb. 17:** Enthält diese Biopsie malignes Melanom? **a:** Schnellschnitt: In der Epidermis sieht man wenig Pigment und einige Zellen mit hellem Zelleib, Melanozyten oder vakuolisierte Keratinozyten? Ein Melanoma in situ wurde vermutet, aber nicht diagnostiziert. **b:** Paraffinschnitt von der gleichen Scheibe, von der auch der Schnellschnitt hergestellt wurde: Man erkennt wenige in höheren Epidermisschichten liegende helle Zellen und einzelne atypische Melanozyten bandförmig an der Epidermis-Corium Grenze. **c:** Paraffinschnitt von einer anderen Scheibe: Man sieht zahlreiche bandförmig an der Epidermis-Corium Grenze liegende atypische Melanozyten und suprabasale pagetoide Melanozyten. Paraffinschnitt b legt die Diagnose eines Melanoma in situ nahe. Diese Diagnose kann auf Grund der Veränderungen in Paraffinschnitt c sicher gestellt werden.





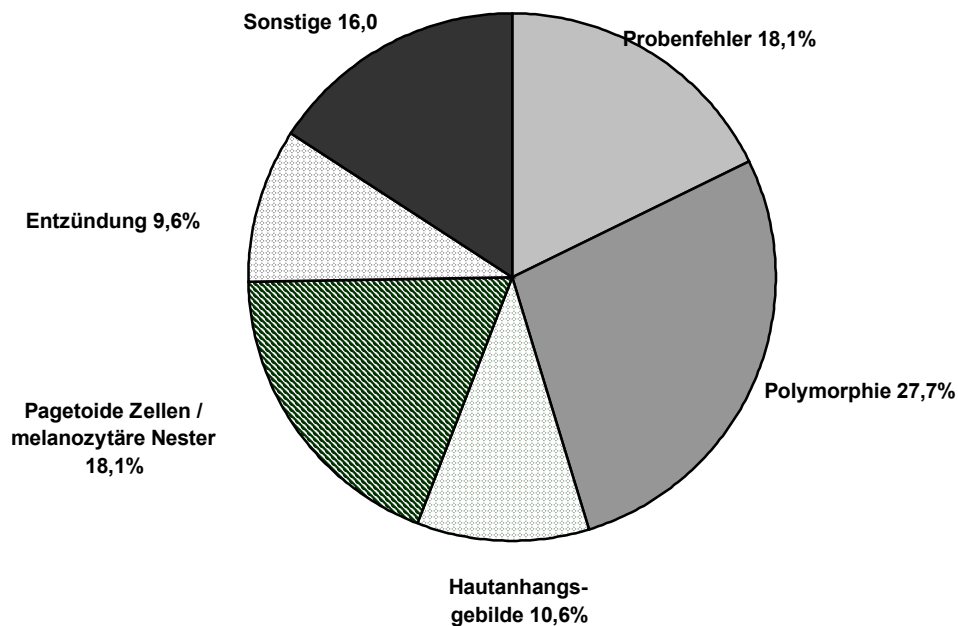
**a.**



**b.**

**Abb. 18 a:** Enthält dieser Randschnitt eines Basalzellkarzinoms Tumor?

**a:** Schnellschnitt: Man erkennt basophile Nester, die zu der Vermutung führten, dass der Randschnitt Tumor enthielt. Man muss aber auch an quer getroffene Epidermisausläufer denken, die sich wegen der geringer differenzierenden Färbung des Schnellschnitts nicht eindeutig von Basaliomnestern unterscheiden lassen. **b:** Paraffinschnitt: Man erkennt eindeutig schräg angeschnittene Epidermis mit Ausläufern. Auch die Ebene des Paraffinschnitts liegt nicht senkrecht zur Oberfläche der Epidermis.



**Abb. 19:** Gründe für falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen,  $n=94$

Vorhandene Zell- und Kernpolymorphie aber auch atypische Zellen, die einen Hinweis auf Malignität geben, waren relativ oft weder eindeutig zu erkennen noch eindeutig auszuschließen (Abb. 19). Die nachträglich angefertigten Paraffinschnitte waren dann diesbezüglich eindeutig zu beurteilen. Etwas seltener wurde ein Probenfehler beobachtet, d.h. im Schnellschnitt findet sich kein Tumor, während im Paraffinschnitt eindeutig Tumor erkennbar ist. Etwa gleich häufig wie der Probenfehler konnten pagetoide Zellen und / oder melanozytäre Nester in der Epidermis oder reihenförmig angeordnete atypischen Melanozyten in der Junktionszone im Schnellschnitte nicht erkannt oder nicht sicher ausgeschlossen werden. Etwas seltener lag der Grund für eine falsche oder nicht sichere Beurteilung darin, dass Teile von Hautanhangsgebilden im Schnellschnitt Tumor vortäuschten oder keinen eindeutigen Tumorausschluß erlaubten. Etwa gleich häufig waren Probleme bei der Unterscheidung von Tumor- und Entzündungszellen Ursache für falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen.

**Tabelle 10: Sonstige Gründe für falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen**

Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf die vorher (Seite 49 und 50) näher erläuterten Gründe

<b>Gründe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozentsatz d. falschen, nicht oder nicht sicher gestellten Schnellschnittdiagnosen (n=94)</b>
Zell- und Kernpolymorphie und atypische Zellen (2), kombiniert mit Mitosen (3) nicht vorhanden oder nicht einwandfrei zu beurteilen	3	3,2
Zell- und Kernpolymorphie (2), kombiniert mit pagetoiden Zellen und/oder atypischen melanozytären Nestern in der Epidermis und/ oder atypischen Melanozyten in der Junktionszone (7) nicht vorhanden oder nicht einwandfrei zu beurteilen	1	1,1
Spezielle Untersuchungsmethoden nicht durchgeführt (5)	1	1,1
Spezielle Untersuchungsmethoden nicht durchgeführt (5) und fehlende Strukturen im Schnellschnitt (6)	2	2,1
fehlende Strukturen im Schnellschnitt (6)	3	3,2
Basaloide Zellnester nicht eindeutig erkennbar (8)	2	2,1
Sonstige wichtige Strukturen nicht erkennbar (9)	2	2,1
Kontamination (10)	1	1,1
<b>Summe</b>	<b>15</b>	<b>16,0</b>

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassende Beurteilung der hier dargestellten Ergebnisse

Insgesamt ergibt sich aufgrund des relativ hohen Prozentsatzes richtiger Diagnosen ein günstiges Bild für die Schnellschnittdiagnostik. Bei 1/3 der falschen Diagnosen war die Dignität richtig eingeschätzt. Bei 90 % der nicht sicher gestellten Diagnosen wurde die Dignität wenigstens richtig vermutet. Ränder und Nachexcidate wurden häufiger richtig beurteilt als eigentliche Biopsien. Ebenso waren bei tumorfreien Excidaten die Diagnosen häufiger richtig als bei Proben mit Tumor. Bei Excidaten mit der grundsätzlichen Diagnose malignes Melanom wurde häufiger keine oder keine sichere Diagnose gestellt als bei allen anderen Biopsien. Die relativ hohe Zahl der in einem Jahr durchgeführten Schnellschnitte weist darauf hin, dass die Chirurgen die Schnellschnittdiagnostik bei Hauttumoren positiv eingeschätzt und davon Hilfe bei ihren Entscheidungen während der Operation erwartet haben. Diese Einschätzung wurde bereits 1963 von Hubert Drepper, dem langjährig leitenden Kiefer-Gesichtschirurgen der Fachklinik Hornheide, publiziert [55]. Die weit verbreitete Anwendung der Schnellschnitttechnik bei der Mohs-Chirurgie in den USA spricht ebenfalls für eine positive Einschätzung ihrer Effizienz [115, 163, 184].

### 4.2 Lassen sich die Ergebnisse verallgemeinern?

Grundsätzlich lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit nicht verallgemeinern. Es sind die Befunde eines einzelnen Untersuchers, die dieser in einem einzelnen Jahr erzielt hat. Auch die Ergebnisse mehrerer Untersucher aus der selben Klinik oder verschiedenen Kliniken oder Instituten, dürften nicht repräsentativ sein. Eine größere Erhebung, die ein repräsentatives Bild von der Art und Häufigkeit von Fehlern bei der Schnellschnittdiagnostik von Hauttumoren gibt, wäre relativ aufwändig und daher nicht im Rahmen einer einzelnen Dissertation durchzuführen. In der Literatur finden sich einige Berichte über Schnellschnittergebnisse, die im Folgenden mit den eigenen Resultaten verglichen werden sollen, um Übereinstimmungen und Differenzen herauszuarbeiten.

### 4.3 Ergebnisse im Gesamtkollektiv

Nakazawa et al. berichten über 3000 Schnellschnittuntersuchungen, von denen 1000 in den Jahren 1950-52 und 2000 Untersuchungen in den Jahren 1963-66 durchgeführt wurden. Nur 60 Hautbiopsien wurden untersucht: In 2 Fällen (3,3 %) war die Diagnose falsch, in weiteren 2 Fällen (3,3 %) wurde sie nicht gestellt. Von den 3000 Biopsien insgesamt wurden 43 (1,4 %) falsch und 37 (1,2 %) nicht diagnostiziert [138]. R.M. Peters berichtete 1959 über 188 Schnellschnittuntersuchungen, davon 16 aus Haut und Subcutis. In 6 Fällen (3,2 %) wurde eine falsche Diagnose gestellt. In einem Fall war auch die Paraffinschnittdiagnose schwierig, in weiteren 7 Fällen (3,7 %) ergaben sich geringe Abweichungen zwischen den Diagnosen [145]. Größenordnungsmäßig stimmen die Resultate sowohl von Nakazawa et al. als auch von Peters mit denen in dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnissen überein.

### 4.4 Ergebnisse bei Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen

Ghuri et al berichten von 215 Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen, die mit Schnellschnitten untersucht wurden. Bei 91,1 % der Excisionen wurde mit Hilfe des Schnellschnittes richtig ermittelt, ob die Ränder tumorfrei waren [77]. Holbach et al berichteten, dass bei periokulären Basalzellkarzinomen 97,5 % der Schnellschnittdiagnosen richtig waren [95]. Diese Resultate stimmen in der Größenordnung mit denen in dieser Arbeit ermittelten überein: Bei Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen wurden 5-10 % falsche sowie nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen gefunden.

### 4.5 Ergebnisse bei malignen Melanomen

Bei der vorliegenden Untersuchung zeigten sich bei Melanomen im Vergleich zu Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen mehr nicht oder nicht sicher gestellte Diagnosen. Es wurden keine falschen Diagnosen gestellt. Dieses Resultat weicht von eini-

gen Arbeiten ab, die über einen geringeren Prozentsatz nicht oder nicht sicher gestellter Diagnosen berichten:

Steigleder et al. (1980) [172] berichten über eine Analyse der histologischen Befunde von 242 Patienten. In 123 Fällen handelte es sich um ein malignes Melanom. Mit Hilfe des Schnellschnittes konnte in 105 Fällen (85,4 %) eine richtige Diagnose gestellt werden. In keinem Fall führte die Schnellschnittuntersuchung zu einer falschen Diagnose. Insgesamt 13 Schnellschnitte (10,6 %) erlaubten keine sichere Aussage und in 5 Fällen (4,0 %) konnte keine Aussage getroffen werden. Bei Little et al. (1974) [125] ist von einer Untersuchung zu lesen, bei der die Hälfte der Läsionen, die unter Melanomverdacht exzidiert und im Schnellschnitt untersucht wurden, keine Melanome waren. Eine falsche histologische Diagnose wurde bei 1,2 % der Läsionen gestellt, keine Diagnose bei 5,8 %. Noebel et al. (1996) [140] berichten über 107 aufeinanderfolgende Schnellschnitte wegen Melanomverdacht: 89 (83,2 %) wurden richtig, 1 (0,9 %) falsch und 16 (15,5 %) nicht sicher gestellt.

Einige Arbeiten berichten über den Einsatz immunhistologischer Techniken bei Schnellschnittuntersuchungen [5, 80, 108, 134, 155, 192]. Dieses deutet darauf hin, dass die Schnellschnittuntersuchung des malignen Melanoms für verbesserungswürdig gehalten wird. Durch die Immunhistologie werden die Schnellschnittuntersuchungen aufwändiger, so dass der Operateur länger auf das Ergebnis warten muss. Ob deshalb die Mehrheit der Institute und Kliniken in Zukunft immunhistologische Techniken für die Beurteilung von Melanomschnellschnitten einsetzen wird, bleibt abzuwarten. Relativ sicher lässt sich im Schnellschnitt feststellen, ob ein Tumor dünner oder dicker als 1 mm ist: Dieses ist ein Ergebnis der vorliegenden Arbeit, wurde aber auch von Kiehl et al. (1999) [110] sowie von Nield et al. (1988) [139] berichtet. Bei Tumoren unter 1 mm kann der Operateur sofort nachexcidieren, auch wenn der Tumor nicht sicher als Melanom eingeordnet wurde. Die entsprechende Wunde kann - außer bei einigen Lokalisationen, z.B. an der Nase - mit mäßigem Aufwand und guten kosmetischen Ergebnissen geschlossen werden. Ist der Tumor dicker als 1 mm und die erforderliche Sicherheitszone damit größer oder bei problematischer Lokalisation muss das Ergebnis der Paraffinschnittuntersuchung abgewartet werden.



#### 4.6 Gründe für falsche sowie nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen

In der Literatur wurde nur eine Arbeit [53] gefunden, die Gründe für falsche sowie nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen analysiert. Die Autoren, Desciak et al., teilen keine quantitativen Ergebnisse mit. Da die Auswertung nach anderen Gesichtspunkten durchgeführt wurde, ist die Publikation von Desciak et al. eine interessante Ergänzung zu den Ergebnissen der hier vorgelegten Dissertation. Folgende Gründe für falsche sowie nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen ermittelten die Autoren:

1. Eine Schnittführung bei der Herstellung der Gewebsprobe, die nicht senkrecht zur Epidermis verläuft, kann wegen des tangentialen Zellanschnittes ein Carcinoma in situ vortäuschen. Die Schnellschnittdiagnose wird bei einer derartigen Schnittführung falsch oder unsicher bzw. nicht gestellt, weil zusätzlich Zell- und Kernpolymorphie und/oder atypische Zellen weder eindeutig zu erkennen noch sicher auszuschließen sind. Der Fehler entspricht dem auf Seite 50 unter 2) aufgeführten und in der Abbildung 14 dargestellten.
2. Die Benutzung der elektrischen Blutstillung führt zur Zellpolarisation und Proteinkoagulation, was normale Zellen karzinomatös erscheinen lässt. Haarfollikel können als Basalzellkarzinom fehlinterpretiert werden. Derartige Fehler wurden bei der hier vorgelegten Dissertation in die auf Seite 50 unter 4) aufgeführte Gruppe eingeordnet: Teile von Hautanhangsgebilden täuschen im Schnellschnitt Tumor vor oder erlauben keinen sicheren Tumorausschluss.
3. Der Schnellschnitt wurde durch ein kleines tumorhaltiges wahrscheinlich beim Schneiden eingebrachtes Gewebsstückchen kontaminiert. Dieser Fehler ist auf Seite 50 unter 10) aufgeführt.
4. Bei der Herstellung der Gefrierpräparate kann die Verwendung niedrigerer Temperaturen als  $-20\text{ °C}$  zur Vakuolisierung der epidermalen Zellen führen. Die so veränderten Zellen täuschen pagetoide Zellen eines Melanoms vor. Dieser Fehler ist auf Seite 50 unter 7) aufgeführt.

5. Ein Umschlagen der Proberänder oder Verfälschung innerhalb der Probe verdecken das darunter liegende Gewebe. Somit können vorhandene maligne Strukturen unerkannt bleiben. Dieser Fehler wurde bei der vorgelegten Auswertung nicht gefunden. Bei umgeschlagenen Rändern oder Faltenbildung wurde in der Regel ein zweiter Schnellschnitt angefertigt.
6. Beim Herstellungsvorgang der Proben kann das Einbringen von Luftblasen ebenfalls das darunter liegende Gewebe überlagern und damit für die Diagnose wichtige Strukturen unerkannt lassen. Auch dieser Fehler wurde nicht gefunden, da derartige Schnellschnitte ebenfalls in der Regel neu angefertigt wurden.
7. Die Kontamination der Probe mit patienteneigenem Blut verdeckt ebenfalls die Sicht zu wichtigen Strukturen. In der vorliegenden Auswertung wurde dieser Fehler nicht gesondert aufgeführt. Die Abgrenzung atypischer Zellen von normalen sowie die Unterscheidung von Tumor und Hautanhangsgebilden wurde aber durch die Überlagerung von Blut zusätzlich erschwert.
8. Auch bestimmte Chemikalien, wie sie zur intraoperativen Blutstillung verwendet werden, können in der Dermis das Vorhandensein von Melanin oder Hämosiderin vortäuschen. Dieser Fehler wurde bei der vorliegenden Auswertung nicht gefunden, da für die Blutstillung keine Chemikalien verwendet wurden.

## 5 Zusammenfassung

Durch Schnellschnittuntersuchungen kann der Operateur während eines Eingriffs Informationen über die Diagnose und Ausdehnung eines operierten Tumors bekommen. Wie sicher sind Schnellschnittuntersuchungen bei malignen Tumoren der Haut? Welche Parameter beeinflussen die Richtigkeit der Schnellschnittdiagnosen? Warum werden Schnellschnitte falsch, nicht oder nicht sicher diagnostiziert?

874 von einem Untersucher während eines Jahres im Schnellschnitt begutachtete Biopsien von der Haut und dem darunter liegenden Weichgewebe wurden unter Berücksichtigung der nachträglich am Paraffinschnitt gestellten Diagnosen ausgewertet.

87,4 % der Schnellschnittdiagnosen waren richtig und 3,2 % falsch. Bei 6,9 % der Biopsien wurde keine sichere und bei 0,6 % keine Diagnose gestellt. Bei 32,1 % der falsch gestellten Diagnosen war die Dignität richtig angegeben und bei 90 % der nicht sicher gestellten Diagnosen wurde sie richtig vermutet. Richtige Diagnosen wurden häufiger gestellt bei Rändern und Nachexcidaten im Vergleich zu eigentlichen Biopsien, bei mittelgroßen Operationsfeldern im Vergleich zu größeren und kleineren, bei tumorfreien Biopsien im Vergleich zu solchen, die Tumor enthielten, bei Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Melanomen und bei Melanomen ab 1 mm Dicke im Vergleich zu dünneren Melanomen. Bei 93,8 % der untersuchten Melanome wurde richtig angegeben, ob der Tumor dünner oder dicker war als 1 mm. Falsche, nicht oder nicht sicher gestellte Schnellschnittdiagnosen waren auf die schlechte Erkennbarkeit polymorpher und / oder atypischer Zellen (27,7 % der falsch, nicht oder nicht sicher diagnostizierten Schnellschnitte) oder pagetoider Zellen beziehungsweise melanozytärer Nester in der Epidermis (18,1 %), auf die schwierige Abgrenzung kleinerer Tumorkomplexe von Hautanhangsgebilden (10,6 %) , auf ungleichmäßige Verteilung des Tumors in der Probe (10,6 %) und auf die schwierige Abgrenzung kleinerer Tumorzellkomplexe von entzündlichem Infiltrat (9,6 %) zurückzuführen.

Aufgrund der Resultate dieser Arbeit kann die Schnellschnittdiagnostik von Hauttumoren als brauchbare Methode angesehen werden. Zu diesem Thema findet man in der Literatur nur relativ wenige Arbeiten. Einige, aber nicht alle Fragestellungen dieser Arbeit wurden auch in den publizierten Untersuchungen bearbeitet. Die publizierten Resultate stimmen mit denen in dieser Dissertation dargestellten meistens überein. Bei Melanomen wurden jedoch von anderen Autoren weniger Schnellschnitte nicht oder nicht sicher beurteilt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abenzoa P, Ackerman AB (1990) Neoplasms with eccrine differentiation. Lea and Febiger, Philadelphia London
2. Ackerman AB, Viragh de PA, Chongchitnant N (1993) Neoplasms with follicular differentiation. Lea and Febiger ,Philadelphia London
3. Ahmann DL, Creagan ET, Hahn RG, Edmonson JH, Bisel HF, Schaid DJ (1989) Complete responses and long term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 63: 224-227
4. Albert LS, Rhodes AR, Sober AJ (1990) Dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma: Markers of increased melanoma risk for affected persons and blood relatives. *J Am Acad Dermatol* 22: 69-75
5. Albertini JG, Elston DM, Libow LF, Farley MF (2002) Mohs micrographic surgery for melanoma: a case series, a comparative study of immunostains, an informative case report, and a unique mapping technique. *Dermatol Surg* 28: 656-665
6. Amichetti M, Graiff C, Fellin G, Pani G, Maluta S, Valdagni R (1993) Cisplatin, hyperthermia, and radiation (trimodal therapy) in patients with locally advanced head and neck tumors: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 801-807
7. Anargyrou S, Breuninger H (1993) Kann die 20 MHz-Sonographie die subklinische Infiltration von malignen epithelialen Tumoren prätherapeutisch erkennen? *Zbl Haut Geschlkr* 162: 205-206

8. 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
9. Bachter D, Balda B-R, Vogt H (1996) Die „sentinel“ Lymphonodektomie mittels Szintillationsdetektor. *Hautarzt* 47: 754-758
10. Bachter D (2000) Operative Therapie maligner Melanome der Haut. In: Roth SL, Ackermann R, Bock WJ (Hrsg.) *Klinische Onkologie (Symposiumsband) 2000/01*:Heinrich Heine Universität, Düsseldorf ,S 61-66
11. Balch CM, Soong S-J, Shaw HM (1988) Vergleich der weltweit erhobenen Melanomdaten. In: Balch CM, Milton GW, Shaw HM, Soong S-J (Hrsg) *Hautmelanome. Diagnose Therapie und weltweite Ergebnisse*. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo. S 455-464
12. Balch CM, Milton GW, Shaw HM, Soong S-J (1988) *Hautmelanome. Diagnose, Therapie und weltweite Ergebnisse*. Übersetzt von: Hermanek P, Sinn HP. Springer, Heidelberg Berlin New York London
13. Balch CM (1998) The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 6: 163-172
14. Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S-J (1992) *Cutaneous Melanoma, 2. Aufl*, JB Lippincott, Philadelphia and Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-J: *Cutaneous melanoma, 3. Aufl*, Quality Medical Publishing, St. Louis, Missouri
15. Balch CM, Soong S-J, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Ross MI, Jewell WR, Mihm MC, Barnhill RL, Wanebo HJ (1996) Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 224: 255-263; discussion 263-266

16. Bauch B, Barraud-Klenowssek M, Burg G, Dummer R (1995) Eindrucksvolle Remission einer Mycosis fungoides im Tumorstadium unter low-dose interferon-a und Acitretin nach erfolgloser Chemotherapie. *Z Hautkr* 70: 200-203
17. Berman B Poochareon VN, Villa AM (2002) Novel dermatologic uses of the immune response modifier imiquimod 5 % cream. *Skin Therapy Lett* 7: 1-6
18. Böck P, Denk H, Künzle H, Plenck H jr, Rüschoff J, Sellner W (1989) Romeis Mikroskopische Technik. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore
19. Bong AB, Bonnekoh B, Franke I, Schon MP, Ulrich J, Gollnick H (2002) Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatology*: 205: 135-138
20. Bradford Hill A (1971) Principles of medical statistics, The Lancet Limited, London, 9. Aufl.s
21. Braun-Falco O, Konz B (1980) Intraoperative Kryostatschnittdiagnostik bei Verdacht auf malignes Melanom, *Münch Med Wochenschr* 122: 193-196
22. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1990) Dermatologie und Venerologie, Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1345-1350
23. Breitbart EW (1987) Cryosurgery of malignant melanoma. In: Veronesi U, Cascinelli N, Santinami M (Hrsg) Cutaneous melanoma. Status of knowledge and future perspective. Academic Press, London, S 655-666
24. Breslow A (1970) Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172: 902-908
25. Breuninger H (1987) Probleme und Planung der Exzision großer Basaliome. *Z Hautkr* 62: 269-279

26. Breuninger H (1987) Aspekte zur operativen Therapie des Unterlippenkarzinoms. *Z Hautkr* 62: 937-8,934-6
27. Breuninger H, Langer B, Rassner G (1988) Untersuchung zur Prognosebestimmung des spinzellulären Karzinoms der Haut und Unterlippe anhand des TNM-Systems und zusätzlicher Parameter. *Hautarzt* 39: 430-434
28. Breuninger H, Rassner G, Schaumburg-Lever G, Steitz A (1989) Langzeiterfahrung mit der Technik der histologischen Schnittrandkontrolle (3-D-Histologie). *Hautarzt* 40: 14-18
29. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Steitz A (1989) Langzeiterfahrung mit der Technik der histologischen Schnittrandkontrolle (3-D-Histologie). *Hautarzt* 40: 14-18
30. Breuninger H, Schippert W, Black 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
31. Breuninger H, Black B, Rassner G (1990) Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 94: 624-627
32. Breuninger H, Dietz K (1991) Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 574-578
33. Breuninger H (1993) Mikrographische Chirurgie. Die Therapie, die dem Infiltrationsverhalten des Basalioms gerecht wird. In: Peters J, Loris P (eds). *Das Basaliom*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
34. Breuninger H, Hawlischek E (1995) Das Mikrostaging des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Lippen – Lichtmikroskopisch erfaßte Prognosefaktoren. In: Tilgen W, Petzoldt D (eds) *Fortschritte der operativen und onkologischen Dermatologie*. Springer, Berlin Heidelberg, New York, Tokyo, pp 110-115



35. Breuninger H, Garbe C (1998) Standards Dermatologische Onkologie. Basalzellkarzinom (Basaliom; Basalzellepitheliom). Hautarzt 10: S 15-S 19
36. Breuninger H (1998) Standards Dermatologische Onkologie: Dermatofibrosarcoma Protuberans. Der Hautarzt 10: S 46-S 48
37. Bröcker EB, Suter L, Czarnetzki BM, Macher E (1986) BCG- Immunotherapy in stage I melanoma patients. Does it influence prognosis determined by HLA-DR-expression in high- risk primary tumors? Cancer Immunol Immunother 23: 155-157
38. Bröcker EB, Macher E, Sorg C (1990) Changes in the tumor-associated inflammatory infiltrates in the course of lokal and systemic progression of cutaneous melanoma. In: Ferrone S (Hrsg) Human melanoma. From basic research to clinical application. Springer, Berlin, S 278-293
39. Burg G, Braun-Falco O (1983) Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and related disorders. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
40. Burg G, Dummer R, Kerl H (1994) Classification of cutaneous lymphomas. Derm Clinics 12: 213-217
41. Carrel S, Johnson JP (1993) Immunologic recognition of malignant melanoma by autologous T lymphocytes. Curr Opin Oncol 5: 383-389
42. Carter SK, Friedmann MA (1972) 5-(3,3- dimethyl- 1- triazeno)- imidazole- 4- carboxamide (DTIC, DIC, NSC- 45388) – A new antitumor agent with activity against malignant melanoma. Europ J Cancer 8: 85-92
43. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H (1997) Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphomas. J Cutan Pathol 24: 457-461

44. Clark WH jr (1967) A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behaviour. In: Montagna W, Hu F (Hrsg.) *Advances in biology of the skin. Vol 8, The Pigmentary System.* Pergamon Press, London, S 621
45. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29: 705-727
46. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, Tonato M, Cataletti R, Boni C, Buzzi F, Ceci G, Corgna E, Costa P, Lottici R, Papaia F, Sofra MC, Bacchi M (1992) Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 327: 516-523
47. Cochran A, Wen DR, Morton DL (1992) Management of the regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 16: 214-221
48. Cotel WI, Proper S (1982) Mohs' surgery, fresh-tissue technique. *J Dermatol Surg Oncol* 8: 576-587
49. Cotel WI, Bailin PL, Bernstein G, Braun M, Hanke CW et al. (1988) Essentials of Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 14: 11-13
50. Cotter GW, Baglan RJ, Wassermann TH, Mill W (1983) Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides – a dose response . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1477-1480
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. Demidem A, Lam T, Alas S et al. (1997) Chimeric anti-CD20 (IDEC C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 12: 177-186

53. Desciak EB, Maloney ME (2000) Artifacts in frozen section preparation. *Dermatol Surg* 26: 500-504
54. Dold U, Hermanek P, Höffken K, Sack H, (1993) *Praktische Tumorthherapie*. Thieme, Stuttgart New York
55. Drepper H (1963) Die systematische histologische Kontrolle des Tumorbettes als Fortschritt bei der operativen Entfernung des tiefgreifenden Gesichtskrebses der Haut. *Hautarzt* 14: 420-423
56. Drepper H, Bieß B, Lippold A, Padberg G, Wiebelt H (1990) Prätherapeutische Risikoabschätzung beim malignen Melanom. In: Orfanos CE, Garbe C (Hrsg.) *Das maligne Melanom der Haut*. Zuckerschwerdt, München, S 32-40
57. Dubin N, Kopf AW (1983) Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 119: 373-377
58. Dummer R, Häffner AC, Hess M, Burg G (1996) A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Oncology* 19: 226-230
59. Dummer R (1998) Standards Dermatologische Onkologie: Kutane Lymphome. *Hautarzt* 10: S 49-S 55
60. Dzubow LM (1987) Chemosurgical report: recurrence (persistence) of tumor following excision by Mohs surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 13: 27-30
61. Dzubow LM (1988) False-negative tumor-free margins following Mohs surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 14: 600-602
62. Eroglu A, Berberoglu U, Berberoglu S (1996) Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 61: 124-130
63. Evans RA (1995) Elective lymph node dissection for malignant melanoma: the tumor burden of nodal disease. *Anticancer Res* 15: 575-579

64. Gandia D, Wibault P, Guillot T, Bensmaine A, Armand JP, Marandas P, Luboinski B, Cvitkovic E (1993) Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment in locoregional recurrence of squamous head and neck cancer. *Head Neck* 15: 8-15
65. Garbe C, Bertz J, Orfanos CE (1986) Malignes Melanom: Zunahme von Inzidenz und Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Hautkr* 61 (24): 1751-1764
66. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg J, d'Hoerd B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, Peters A, Rassner G, Schwermann M, Stadler R, Stroebel W (1990) Die Prognose des primären malignen Melanoms. Eine multizentrische Studie an 5093 Patienten. In: Orfanos CE, Garbe C (Hrsg.) *Das maligne Melanom der Haut*. Zuckerschwedt, München, S 41-49
67. Garbe C, Thieß S, Nürnberger F, Ehlers G, Albrecht G, Lindlar F, Bertz J (1991) Incidence and mortality of malignant melanoma in Berlin (West) from 1980 to 1986. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 71: 506-511
68. Garbe C (1993) Chemotherapy and chemoimmunotherapy in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res*, Vol 3: 291-299
69. Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos C (1994) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: Multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 695-699

70. Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos C (1994) Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypic melanocytic nevi and actinic lentigines: Multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 700-705
71. Garbe C, Büttner P, Ellwanger U, Bröcker EB, Jung EG, Orfanos CE, Rassner G, Wolff HH (1995) Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut. *Der Hautarzt* 46: 683-692
72. Garbe C (1996) Epidemiology of cutaneous melanoma. *Melanoma Res*, Vol 6, Suppl 1: 10
73. Garbe C (1996) Primäre Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseeinschätzung des malignen Melanoms. *Onkologe* 2: 441-448
74. Garbe C (1997) Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg.) *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 2: 441-448
75. Garbe C (1998) Weltkonferenz zum Melanom in Sydney vom 10. – 14. Juni 1997. *Hautarzt* 49: 231-236
76. Gassenmaier K, Kiesewetter F, Schell H, Hornstein OP (1989) Wertigkeit der hochauflösenden Sonographie in der präoperativen Diagnostik des malignen Melanoms. *Der Hautarzt* 40: 383
77. Ghauri RR, Gunter AA, Weber RA (1999) Frozen section analysis in the management of skin cancers. *Ann Plast Surg* 43: 156-160
78. Gorlin RJ (1987) Nevroid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine* 66: 98-113

79. Goss P, Parsons PG (1977) The effect of hyperthermia and melphalan on survival of human fibroblast strains and melanoma cell lines. *Cancer Res* 37: 152-156
80. Griego RD, Zitelli JA (1998) Mohs micrographic surgery using HMB-45 for a recurrent acral melanoma. *Dermatol Surg* 24: 1003-1006
81. Grin-Jorgensen CM, Rigel DS, Friedman RJ (1992) The worldwide incidence of malignant melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW (Hrsg) *Cutaneous melanoma*. Lippincott, Philadelphia London New York, 2. Aufl., S 27 (Deutsche Ausgabe: Springer, Berlin Heidelberg New York 1988, 1. Aufl)
82. Grotmann PM, Ernst K, Hundeiker M (1991) Kryochirurgie bei multiplen kutanen Melanommetastasen. *Z Hautkr* 66 (5): 385-389
83. Gundersen S (1987) Dacarbazine, vindesine and cisplatin combination chemotherapy in advanced malignant melanoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 71: 997-999
84. 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
85. Hanke CW, Menn H, O'Brian JJ (1983) Chemosurgical reports: frozen-section processing with the Miami Special. *J Dermatol Surg Oncol* 9: 260-262
86. Hanke CW, Lee MW (1989) Crystat use and tissue processing in Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 15: 29-32
87. Harris MN, Shapiro RL, Roses DF (1995) Malignant melanoma. Primary surgical management (excision and node dissection) based on pathology and staging. *Cancer* 75, Suppl 2: 715-725
88. Hausschild A, Garbe C (1998) Standards Dermatologische Onkologie: Kutanes neuroendokrines Karzinom (Merkelzell-Karzinom). *Der Hautarzt* 10: S 27-S 29

89. Heenan PJ, Elder DJ, Sobin LH (1996) WHO international histological classification of tumors. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
90. Hermanek P, Heuson DE, Hutter RVP, Sobin LH (1993) UICC ( International Union against cancer), TNM Supplement. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
91. 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, S 59-64
92. Hoffmann K, Stücker M, el Gammal S, Altmeyer P (1990) Digitale 20-MHz-Sonographie des Basalioms im b-scan. Hautarzt 41: 333-339
93. Hoffmeister H, Bertz J, Garbe C (1990) Mortalität und Inzidenz des malignen Melanoms in der Bundesrepublik Deutschland 1970-1986. In: Orfanos CE, Garbe C (Hrsg.) Das maligne Melanom der Haut. Zuckerschwert, München Bern Wien San Francisco, S 3-1
94. Hohenberger W, Meyer T, Göhl J (1994) Extremitätenperfusion beim malignen Melanom. Chirurg 65: 175-185
95. Holbach LM, Junemann A, Muhammad S (1998) Surgical management of periocular basal cell carcinoma using frozen section control and immediate plastic reconstruction-indications and methods in 106 patients. Klin Monatsbl Augenheilkd 213: 278-283
96. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu S-H (1987) Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 17: 459-468
97. Hönigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K (1984) Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. J Am Acad Dermatol 10: 238-245

98. Hruza GJ (1994) Mohs micrographic surgery local recurrences. *J Dermatol Surg Oncol* 20: 573-577
99. Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, Paul E (1985) Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma . 52 cases, a review and a new conception. *Arch Dermatol* 121: 1274-1281
100. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril M-F, Namer M, Bonnterre J, Kerbrat P, Bonerandi JJ, Bugat R, Montcuquet P, Cupissol D, Lauvin R, Vilmer C, Prache C, Bizzari JP (1990) Final report of the french multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 66: 1873-1878
101. Jung EG (1995) *Dermatologie*. Hippokrates, Stuttgart, 2. Aufl
102. Kamanabrou D (2000) Behandlung des metastasierten malignen Melanoms. In: Roth SL, Ackermann R, Bock W-J (Hrsg.) *Klinische Onkologie (Symposiumsband) 2000/01*: Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, S 67-71
103. Karakousis CP, Driscoll DL (1995) Prognostic parameters in localized melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer* 31A: 320-324
104. Karakousis CP (1992) Technique of lymphadenectomy for melanoma. *Surg Oncol Clin NA* 1: 157-193
105. Kaufmann R, Weber L, Rodermund O-E (1989) *Kutane Melanome, Klinik und Differentialdiagnose*, Editiones <Roche>, Basel
106. Kaufmann R, Proebstle T, Sterry W (1995) *Malignes Melanom*. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg.) *Onkologie*. ecomed, Erlangen
107. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998) *Malignes Melanom*, *Hautarzt* 49, Suppl 1: 30-38



108. Kelley LC, Starkus L (2002) Immunohistochemical staining of lentigo maligna during Mohs micrographic surgery using MART-1. *J Am Acad Dermatol* 46: 78-84
109. Khandekar JD (1990): Complete response of metastatic basal cell carcinoma to cisplatin chemotherapy: a report on two patients (letter). *Arch Dermatol* 126: 1660
110. Kiehl P, Matthies B, Ehrich K, Volker B, Kapp A (1999) Accuracy of frozen section measurements for the determination of Breslow tumor thickness in primary malignant melanoma. *Histopath* 34: 257-261
111. Kirkwood JM (1992) Preclinical studies, experimental therapeutics, and clinical management of advanced melanoma. *Curr Opin Oncol* 4: 368-379
112. Kirkwood JM (1994) Systemic therapy of melanoma. *Curr Opin Oncol* 6: 204-211
113. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH (2000) High-and low-dose interferon alpha 2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690/ S9111/ CC9190. *J Clin Oncol* 18: 2444-2458
114. Kleeberg UR, Engel E, Israels P, Bröcker EB, Tilgen W, Kennes C, Gérard B, Lejeune F, Glabekke MV, Lentz MA (1995) Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumor load and treatment effectiveness. A multicenter phase II trial of the EORTC-Melanoma Cooperative Group (MCG). *Melanoma Res*, Vol 5: 195-200
115. Kopke LF, Konz B (1995) Mikrographische Chirurgie. Eine methodische Bestandsaufnahme. *Hautarzt* 46: 607-614
116. Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlager M, Schöpf E, Sterry W (2000 und 2001) Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen. Zuckerschwerdt, München, S 88-103 und S 88-91

117. Kreusch J, Rassner G (1991) Standardisierte auflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nicht melanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 42: 77-83
118. Krüger S, Garbe C, Büttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE (1992) Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol* 26: 920-926
119. Lee SM, Margison GP, Woodcock AA, Thatcher N (1993) Sequential administration of varying doses of dacarbazine and fotemustine in advanced malignant melanoma. *Br J Cancer* 67: 1356-1360
120. Lejeune FJ, Liénard D, Leyvraz S, Mirimanoff RO (1993) Regional therapy of melanoma. *Eur J Cancer*, 29A, 606-612
121. Lejeune FJ, Bauer J, Leyvraz S, Liénard D (1993) Disseminated melanoma, preclinical therapeutic studies, clinical trials, and patient treatment. *Curr Opin Oncol* 5: 390-396
122. Leshin B, Cook SR, Frye DW (1991) Cryomold: a device for tissue embedding in Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 234-236
123. Lever WF, Schaumburg-Lever G (1990) *Histopathology of the skin* 7th edn. Lippincott, Philadelphia
124. Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, Morris PJ (1989) Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 76: 1002-1005
125. Little JH, Davis NC (1974) Frozen section diagnosis of suspected malignant melanoma of the skin. *Cancer* 34: 1163-1172

126. Lo JS, Snow SN, Reizner 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
127. Lovett RD, Perez CA, Shpiro SJ, Garcia DM (1990) External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 19: 235-242
128. Lynch SA, Houghton AN (1993) Cancer immunology. *Curr Opin Oncol* 5: 145-150
129. Lyons JH, Cockerell CJ (1994) Elective lymph node dissection for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 30: 467-480
130. Macher E (1986) Malignes Melanom und Immunabwehr. *Schrift. Marchionini-Stiftg* 11, S 21-42
131. Marks R, Kopf AW (1995) Cancer of the skin in the next century. *J Dermatol* 34: 445-447
132. Marks R, Rennie G (1998) Malignant transformation of solar keratosis to squamous cell carcinoma. *The Lancet* 9: 795-797
133. Meigel W (1992) Malignes Melanom. Therapiestrategien und Nachsorgekonzepte. Editiones Roche, Basel Grenzach-Wyhlen
134. Menaker GM, Chiang JK, Tabila B, Moy RL (2001) Rapid HMB-45 staining in Mohs micrographic surgery for melanoma in situ and invasive melanoma. *J Am Acad Dermatol* 44: 833-836
135. Moore DM, Kalvakolanu DV, Lippman SM, Kavanagh JJ, Hong WK, Borden EC, Paredes Espinoza M, Krakoff IH (1994) Retinoic acid and interferon in human cancer: mechanistic and clinical studies. *Semin Hematol* 31(4 Suppl 5): 31-37

136. Motly RJ, Holt PJA (1992) A simple device for optimal tissue preparation for Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol* 126: 57-59
137. Moy R, Eliezri YD (1994) Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 130: 235-238
138. Nakazawa H, Rosen P, Lane N, Lattes R (1968) Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations and value in residency training. *Am J Clin Path* 49: 41-51
139. Nield DV, Saad MN, Khoo CT, Lott M, Ali MH (1988) Tumour thickness in malignant melanoma: the limitations of frozen section. *Br J Plast Surg* 41: 403-407
140. Noebel A, Miller A, Bieß B, Hundeiker M (1996) Schnellschnittdiagnose bei malignen Melanomen. *Mta* 11: 781-786
141. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C (1994) Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 45: 285-291
142. Ostmeier H, Fuchs B, Otto F, Mawick R, Lippold A, Krieg V, Suter L (1999) Can immunohistochemical markers and mitotic rate improve prognostic precision in patients with primary melanoma? *Cancer* 85: 2391-2399
143. Ostmeier H, Fuchs B, Otto F, Mawick R, Lippold A, Krieg V, Suter L (2001) Prognostic immunohistochemical markers of primary human melanomas. *Br J Dermatol* 145: 203-209
144. Parkinson DR, Veronesi U, Kirkwood JM (1993) Malignant melanoma. Educational Book, American society for Clinical Oncology, San Francisco, S 83-95
145. Peters PM (1959) Frozen-Section Diagnosis. *Brit Med J*: 1321-1323

146. Presser SE, Taylor JR (1987) Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 16: 988-990
147. Quiros PA, Kacinski BM, Wilson LD (1996) Extent of skin involvement as a prognostic indicator of disease free and overall survival of patients with T3 cutaneous T- cell lymphoma treated with total skin electron beam radiation therapy. *Cancer* 77:1912-1917
148. Randle HW (1996) Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient. *Dermatol Surg* 22: 255-261
149. Requena L, Kiryu H, Ackerman AB (1998) Neoplasms with apocrine differentiation. Lippincott-Raven, Philadelphia
150. Reymann F (1979) Treatment of basal cell carcinoma of the skin with 5-fluorouracil. A 10-year follow-up study. *Dermatologica* 158: 368-372
151. Richmond JD, Davie RM (1987) The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 40: 63-67
152. Riefkohl R, Pollak 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
153. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW (1996) The incidence of malignant melanoma in the United States: Issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 34: 839-847
154. Robertson I, Cook MG, Dymock RB, Orell SR (1981) Cutaneous malignant melanoma in South Australia. The main feature. *Med J Australia* 2: 92-94
155. Robinson, JK (1994) Margin control for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 31: 79-85

156. 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
157. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. (1989) Long term-recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 15: 315-328
158. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. (1992) Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 26: 976-990
159. Sahl WJ (1995) Basal cell carcinoma: influence of tumor size on mortality and morbidity. *Int J Dermatol* 34: 319-321
160. Schmoeckel C, Braun-Falco O (1978) Prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 114: 871-873
161. Schöfer H (1998) Standards Dermatologische Onkologie: Kaposi-Sarkom. *Der Hautarzt* 10 Suppl (1): S 39-S 45
162. Schulte KW, Rief P, Franke W, Ruzicka T (2000) Malignes Melanom: Epidemiologische Daten aus dem Bereich Düsseldorf. In: Roth SL, Ackermann R, Bock W-J (Hrsg.) *Klinische Onkologie 2000/01 (Symposiumsband)*, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, S 50-53
163. Shriner DL, Mc Coy DK, Goldberg DJ, Wagner RF Jr (1998) Mohs micrographic surgery. *J Acad Dermatol* 39: 79-97
164. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Barts RS, Levenstein MJ (1991) Recurrence rate of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 713-718

165. 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
166. Slingluff Jr, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seiger HF (1994) Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 219: 120-130
167. 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
168. Smith KJ, Germain M, Skelton H (2001) Squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in renal transplant patients treated with 5% imiquimod and 5% 5-fluorouracil therapy. *Dermatol Surg* 27: 561-564
169. Snow SN (1991) Techniques and indications for Mohs micrographic surgery. In: Mikhail GR (Hrsg.) *Mohs micrographic surgery*. Saunders, Philadelphia
170. Sober AJ, Lew RA, Koh HK, Barnhill RL (1991) Epidemiology of cutaneous melanoma. An update. *Dermatol Clin* 9: 617-628
171. Stanley MA (2002) Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 27: 571-577
172. Steigleder GK, Plummer F (1980) Kryostat-Schnellschnittuntersuchungen (KSU) am malignen Melanom. *Z Hautkr* 55: 702-708
173. Stenbeck KD, Balanda KP, Williams MJ, Ring IT, MacLennan R, Chick Je, Morten AP (1990) Patterns of treated non-melanoma skin cancer in Queensland – the region with the highest incidence rates in the world. *Med J Aust* 153: 511-515

174. 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
175. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, Ding L, Thissen MR (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
176. Stolz W, Schmoeckel C, Landthaler M, Braun-Falco O (1989) Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer* 63: 550-555
177. Stone CA, Goodacre TEE (1995) Surgical management of regional lymph nodes in primary cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 82: 1015-1022
178. Stroebel W, Garbe C, d'Hoedt B, Bertz J, Rassner G, Orfanos CE (1990) Klinisch- epidemiologische Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. In: Orfanos CE, Garbe C (Hrsg.) *Das maligne Melanom der Haut*. Zuckerschwerdt, München Berlin Wien San Francisco, S 13-18
179. Strom R, Crifo C, Rossi- Fanelli A (1977) Biochemical aspects of the heat sensitivity of tumor cells. In: *Selective heat sensitivity of cancer cells. (Recent results in cancer research, Vol. 59)*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 229
180. Suter L, Schulte K-W, Elsmann H-J, Ernst K, Hundeiker M (1990) Dermatologische Röntgentherapie. *Dt Derm.* 38: 1182-1188
181. Suter L, Fuhrmann D (2000) Strahlentherapie des malignen Melanoms der Haut. In: Roth SL, Ackermann R, Bock W-J (Hrsg.) *Klinische Onkologie 2000/01 (Symposiumsband)*, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf S 72-76
182. Swanson NA (1983) Mohs surgery – Technique, indications, applications, and the future. *Arch Dermatol* 119: 761-773



183. Tavin E, Persky M (1996) Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 106: 156-158
184. Thissen MRTM, Martino HA, Neumann MD, Schouten LJ (1999) A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 135: 1177-1183
185. Tilgen W (1994) Adjuvante und palliative Therapie des Melanoms. Eine Standortbestimmung. *Chirurg* 65: 153-163
186. Tromovitch TA, Stegeman SJ (1974) Microscopically controlled excision of skin tumors. *Arch Dermatol* 110: 231-232
187. Tsuji T, Otake N, Nishimura M (1993) Cryosurgery and topical fluorouracil: a treatment method for widespread basal cell nevus syndrome. *J Dermatol* 20: 507-513
188. Tuppurainen K (1995) Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinoma: outcome in 166 cases over an 8-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233: 205-208
189. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez J, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ (1997) EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 90: 354-371
190. Wolf P, Rieger E, Kerl H (1993) Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of delta-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 28: 17-21
191. Woolgar JA, Rippin JW, Taylor M, Browne RM (1987) The basal cell naevus syndrome. *Br J Hosp Med* 38: 344-350

- 
192. Zalla MJ, Lim KK, Dicaudo DJ, Gagnot MM (2000) Mohs micrographic excision of melanoma using immunostains. *Dermatol Surg* 26: 771-784
  193. Zitelli JA (1985) Mohs surgery – conceptions and misconceptions, *Int J Dermatol* 24: 541-548

**7 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. L. Suter, dem früheren Chefarzt der Dermatologischen Abteilung an der Fachklinik Hornheide, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas. Prof. Suter teilte mir nicht nur sein Wissen mit, sondern widmete mir auch Zeit und Aufmerksamkeit. Ich möchte mich bei ihm bedanken, dass er mir die Möglichkeit zu dieser Promotion gegeben hat.

Ohne das Wissen meines Ehemannes, sein persönliches Engagement und die vielen Anregungen für das Layout dieser Arbeit, hätte ich so eine geduldige und ausführliche Computer-Unterstützung nicht bekommen. Ich danke ihm für sein stetes Interesse und für zahlreiche Diskussionen und Verbesserungsvorschläge.

Mein spezieller Dank gilt der Frau, die sich mit viel Liebe und Einfühlungsvermögen um unseren kleinen Sohn kümmerte. Ohne die Unterstützung und Hilfsbereitschaft von Elke hätte ich diese Arbeit nicht bewältigen können.

Und nicht zuletzt möchte ich allen Personen danken, die in irgendeiner Form Anteil daran hatten, dass diese Arbeit in der vorliegenden Form fertiggestellt wurde.

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname	Beckering, Hatice, geb. Eser
Geburtsdatum, -ort	05. Dezember 1970 in Reyhanli/Türkei
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Mehmet und Hacer Eser, geb. Soner
Familienstand	verheiratet
Kinder	Sinan Beckering, geb. Oktober 2001

### Schul- und Ausbildung

1977-1981	Paul-Gerhardt-Grundschule, Mettingen
1981-1990	Kardinal-von-Galen-Gymnasium, Mettingen
1990-1993	Krankenschwester, Westfälische Klinik für Psychiatrie, Münster

### Studium

WS 1993/94	Immatrikulation im Fachbereich Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1996	Physikum
1997	Immatrikulation im Fachbereich Humanmedizin an der Universität-GH Essen
1999	1. Staatsexamen
2000	2. Staatsexamen
WS 2000/01	Immatrikulation im Fachbereich Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
2001	3. Staatsexamen

### Famulaturen

02./03.1997	Innere Medizin Universitätsklinikum Halle-Wittenberg
08./09.1997	Chirurgie Praxis Hr. Dipl. med. Gahalla, Halle-Wittenberg
09./10.1998	Pädiatrie und Psychosomatik Wilhelminenspital der Stadt Wien, Österreich
08./09.1999	Plastische Chirurgie Klinik für Plastische Chirurgie, Münster

### Praktisches Jahr

Psychosomatik, Universitätsklinikum Münster  
Innere Medizin, Klinik Valens, Schweiz  
Chirurgie, Universitätsklinikum Münster

Münster, den