

Aus der

Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Prospektiv randomisierte, verblindete Studie
zwischen Brotlaibhistologie und 3D-Histologie
beim Basalzellkarzinom bis 30 mm Durchmesser
mit besonderer Berücksichtigung der Rezidivrate**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Schreiber, Dr. med. Robert Hermann

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Fend

Tag der Disputation: 14.01.2021

Meiner geliebten Frau Andrea

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungen.....	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Vorwort.....	9
1. Einleitung	10
1.1. Grundlagen des Basalzellkarzinoms.....	10
1.2. Diagnostik	12
1.2.1. klinische Diagnose	12
1.2.2. Nicht-invasive diagnostische Verfahren	12
1.2.3. Histologie	13
1.3. Therapie.....	14
1.3.1. chirurgische Therapie	14
1.3.2. Strahlentherapie.....	15
1.3.3. topische Therapie	15
1.3.4. Photodynamische Therapie	16
1.3.5. andere Therapieformen	17
1.4. Nachsorge	17
1.5. Stand der Wissenschaft	18
1.6. Ziele dieser Arbeit.....	19
2. Patienten und Methoden	20
2.1. Kollektiv	20
2.2. operatives Vorgehen.....	23
2.3. histologische Vorgehensweise.....	24
2.3.1. Brotlaib-Histologie.....	24
2.3.2. 3D-Histologie	25
2.4. Datenerhebung zur Ermittlung von Lokalrezidiven	27
2.5. Studienausschlüsse, Drop-Outs.....	31
2.6. Statistik	32
3. Ergebnisse	33

3.1. Das Kollektiv	33
3.1.1. Beschreibung des Kollektivs	33
3.1.2. Lokalisation der Primärtumoren	35
3.2. Verteilung auf die beiden Studienarme	36
3.2.1. Geschlechterverteilung und Alter	36
3.2.2. Nachbeobachtungszeit	36
3.2.3. Klinischer Tumordurchmesser	36
3.2.4. Histologische Subtypen	37
3.2.5. Sicherheitsabstände bei der Erstexzision	38
3.2.6. Sicherheitsabstände insgesamt	38
3.2.7. Anzahl der Nachexzisionen	39
3.2.8. Zusammenfassung der Verteilung auf die Arme	39
3.3. Rezidive	41
3.3.1. Anzahl und Lokalisation der Rezidive	41
3.3.2. Histologischer Ausgangstyp der Rezidive	42
3.3.3. Rezidive nach Tumorgröße bei Erstexzision	46
3.3.4. zeitliches Auftreten der Rezidive	50
3.4. Überlebenskurve nach Kaplan-Meier	51
4. Diskussion	52
4.1. Datenerhebung und Daten	52
4.2. Rezidive	55
4.3. Sicherheitsabstände/ Re-OP`s	58
4.4. zeitliches Auftreten der Rezidive	59
4.5. Gesamtschau	60
5. Zusammenfassung	63
6. Literaturverzeichnis	65
7. Anhang	69
7.1. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	69
7.2. Danksagung	70

Abkürzungen

5-ALA	5-Aminolaevulinsäure
CCC	Comprehensive Cancer Center, Südwestdeutsches Tumorzentrum Tübingen-Stuttgart
BZK	Basalzellkarzinom
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
KI	Konfidenzintervall
MAL	Methyl-Aminolaevulinat
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MMS	Moh`'s Micrographic Surgery
p	Wahrscheinlichkeitskoeffizient
PDT	Photodynamische Therapie
PPIX	Protoporphyrin IX
R0	Resektion im Gesunden, keine Tumorausläufer
R1	Makroskopisch Tumor entfernt, histologisch Tumorausläufer im Resektionsrand nachweisbar
SD	Standardabweichung
SHA	Sicherheitsabstand
SHAsum	Aufaddierte Sicherheitsabstände
SPSS	„Statistical Package for the Social Science“, Statistiksoftware
TLA	Tumeszenz-Lokalanästhesie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Ausschlüsse vor Studienbeginn.....	22
Tabelle 2, Drop-Outs	31
Tabelle 3, Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv.....	34
Tabelle 4, Lokalisation der Primärtumore	35
Tabelle 5, Zugehörigkeit zur H-Zone	36
Tabelle 6, Übersicht und Vergleich der Verteilung	40
Tabelle 7, Rezidive nach H-Zone getrennt	41
Tabelle 8, Rezidive nach histologischer Subgruppe getrennt.....	45
Tabelle 9, Rezidivübersicht Gruppengetrennt mit Trenngröße 15mm	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Patienteninformation.....	20
Abbildung 2, Patientenaufklärung.....	21
Abbildung 3, Ausschlüsse vor Studienbeginn	23
Abbildung 4, histologische Aufarbeitung der beiden Verfahren (Abbildung mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. H. Breuninger).....	26
Abbildung 5, Anschreiben Seite 1	28
Abbildung 6, Anschreiben Seite 2	29
Abbildung 7, Fragebogen	30
Abbildung 8, Studienausschlüsse/ Drop outs	32
Abbildung 9, Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv	34
Abbildung 10, Lokalisation der Primärtumore.....	35
Abbildung 11, histologische Subtypen nach Randomisierungsgruppe	37
Abbildung 12, summierte Sicherheitsabstände im Gruppenvergleich	39
Abbildung 13, Verteilung der Rezidive	42
Abbildung 14, Rezidive nach histologischem Ausgangstyp pro Arm	43
Abbildung 15, Kontingenzanalyse nach Tumortyp bei 3D-Histologie	44
Abbildung 16, Kontingenzanalyse nach Tumortyp bei Brotlaib-Histologie.....	45
Abbildung 17, Übersicht bei Aufteilung auf 2 Gruppen mit Trennung bei 15mm	47
Abbildung 18, 3D-Gruppe mit Trennung bei 15mm	48
Abbildung 19, Brotlaib-Gruppe mit Trennung bei 15mm	49
Abbildung 20, zeitliches Auftreten der Rezidive	50
Abbildung 21, Kaplan-Meier Kurve der Lokalrezidive.....	51

Vorwort

Diese Arbeit gilt als Folgearbeit von Alexandra Böhringers Veröffentlichung „Analysis of incomplete excisions of basal-cell carcinomas after breadloaf microscopy compared with 3D-microscopy: a prospective randomized and blinded study“ [1] sowie der zugehörigen Dissertation [2] und ist somit ebenfalls Bestandteil der folgenden, klinischen Studie, die zwischen 2009 und 2011 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen, durchgeführt wurde:

„Prospektive randomisierte, kontrollierte, verblindete Untersuchung zum Vergleich zweier feingeweblicher Untersuchungsverfahren beim Basaliom“ (Projektnummer 131/2009B01, genehmigt durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen).

1. Einleitung

1.1. Grundlagen des Basalzellkarzinoms

Das Basalzellkarzinom, früher nur „Basaliom“ genannt, ist der häufigste, maligne Tumor des Menschen in der mitteleuropäischen Region [3]. Die Inzidenz in Deutschland beträgt mindestens 200/100.000 Einwohner im Jahr [3, 4] und wird in Zukunft als weiter steigend vorausgesagt [5]. Zentral- und Nordeuropäische Ethnien haben eine geschätzte Lebenszeitprävalenz von über 10% [6]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut nationalen Krebsregistern bei 73 Jahren für Männer, für Frauen bei 71 Jahren [3]. Betroffen sind beide Geschlechter unter geringer Bevorzugung des männlichen Geschlechts [7].

Histologisch handelt es sich beim Basalzellkarzinom um eine lokal destruierende Neoplasie mit basaloider Differenzierung, entstehend aus Stammzellen der Haarfollikel und interfollikulärer Epidermis [8]. Die Entstehung selbst ist immer de novo [3], wobei beim selben Patienten innerhalb von Jahren und Jahrzehnten multiple Primärtumoren auftreten können [3]. Es werden nach der gültigen S2K-Leitlinie [3] folgende Erscheinungsformen aktuell unterschieden:

- noduläres BZK,
- superfizielles BZK,
- sklerodermiformes bzw. fibrosierendes oder infiltratives BZK,
- pigmentiertes BZK,
- ulzeriertes BZK sowie das
- destruierendes BZK

Zwischen 60-80% der Tumoren weisen die ulzero-nodulöse Form auf und stellen somit die Hauptgruppe dar [3].

Für die Entstehung von Basalzellkarzinomen gilt eine intensive UV-Belastung als Risikofaktor [3]. Vor allem chronische Exposition sowie intermittierende, hohe Expositionsspitzen wie Sonnenbrände in der Kindheit erhöhen ebenso wie Solarienbesuche das Risiko, an einem Basalzellkarzinom zu erkranken [9-12].

Zusätzlich wird jedoch auch eine genetische Komponente angenommen, weiter können Basalzellkarzinome auch an wenig belichteten Stellen, wie zum Beispiel hinter dem Ohr, auftreten.

Mit 0,0028% bis 0,55% der Fälle metastasiert ein Basalzellkarzinom sehr selten [13]. Die Metastasierung kann lymphogen, hämatogen oder in Knochen, Muskulatur und Lunge erfolgen und ist immer mit einer hohen Mortalität verbunden [3, 14].

Über die bevorzugten Lokalisationen, an denen Basalzellkarzinome im Gesicht auftreten, wurde in der Literatur bereits vielfach berichtet [15, 16]. Um eine Vergleichbarkeit der Arbeiten zu ermöglichen, wurde der Begriff der H-Zone eingeführt [3, 15]. Diese Zone enthält die Stellen im Gesicht, an denen sich bei der Risikostratifizierung das Auftreten der Karzinome als gehäuft gezeigt hat [3]. Dazu zählen Nase, Augenlider/ Augenbrauen/ periorbitale Bereiche, Lippen, Kieferwinkel, Schläfen und Ohren sowie periaurikuläre Bereiche [3]. Weiter werden ebenso Genitale, Hände und Füße dieser Zone zugerechnet. Mit moderatem Rezidivrisiko wird die M-Zone beschrieben, diese umfasst die übrigen Gesichts- und Kopfhautbereiche inklusive Hals und die prätibiale Region [3]. Als L-Zone werden Körperstamm und Extremitäten zusammengefasst, hier ergeben sich Zonen mit niedrigem Rezidivrisiko [3].

Zur Abschätzung der Risikostratifizierung und Rezidivneigung der Basalzellkarzinome gibt es neben der Lokalisation noch weitere Kriterien. Der maximale Tumordurchmesser ist ein Kriterium; je größer der Tumor initial ist, desto höher ist die Rezidivneigung [3]. Ist bereits einmal ein Lokalrezidiv aufgetreten, ist das Rezidivrisiko gegenüber neuen, erstmals aufgetretenen Basalzellkarzinomen erhöht [3]. Auch Tumoren auf bereits bestrahlter Haut neigen zum Wiederauftreten. Ebenso neigen sklerodiforme, infiltrative, metatypische und mikronoduläre Karzinome im Gegensatz zu superfiziellen, nodulären, adenoiden, trabekulären, infundibulozystischen, zystischen und fibroepithelialen Basalzellkarzinomen zum Rezidiv, respektive Wiederauftreten [3].

Bei immunsupprimierten Patienten oder Patienten mit Syndromen besteht zudem die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Zweitkarzinome [3].

Zu den Genodermatosen, die eine vermehrte Inzidenz von Basalzellkarzinomen verursachen, gehören das Basalzellkarzinomsyndrom (früher Gorlin-Golz-Syndrom oder Basalzellnävussyndrom), das Bazex-Dupré-Christol-Syndrom sowie das sehr seltene Rombo-Syndrom. Treten Basalzellkarzinome gehäuft vor dem 20. Lebensjahr auf, so wird nach der aktuellen S2k-Leitlinie die Abklärung zum Ausschluss der o.g. Syndrome empfohlen [3].

1.2. Diagnostik

1.2.1. klinische Diagnose

Die Verdachtsdiagnose eines Basalzellkarzinoms kann aufgrund einer einfachen Inspektion der entsprechenden Hautstelle gestellt werden, obwohl die Erscheinungsformen des Karzinoms sehr unterschiedlich sein können [3]. Pathognomonisch sind z.B. für die ulzero-nodulären Formen der Perlmutterglanz, Teleangiektasen in der direkten Umgebung, erhabene Randbereiche und zentrale Ulzerationen [3]. Für superfizielle Basalzellkarzinome sind erythematöse, multiple Maculae oder Plaques mit Erosionen im Zentrum typisch, sklerodermiforme Basalzellkarzinome zeigen sich hingegen oft weißlich-atroph [3]. Durch das klinische Erscheinungsbild alleine ist jedoch kein sicherer Rückschluss auf den histologischen Subtyp möglich [3].

1.2.2. Nicht-invasive diagnostische Verfahren

Zu den nicht-invasiven, diagnostischen Verfahren zählen die Dermatoskopie, die konfokale Lasermikroskopie sowie die optische Kohärenztomographie. Diese Verfahren können helfen, die klinische Diagnose zu verifizieren und bei geübtem Behandler auch zur Bestimmung des histologischen Subtyps, ggf. der

Ausdehnung und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Erkrankungen dienen [3]. Die konfokale Lasermikroskopie sowie die optische Kohärenztomographie können zudem zur Therapiekontrolle bei topischer Behandlung von Basalzellkarzinomen eingesetzt werden [17, 18].

Ebenso zählt die hochfrequente Sonographie zu den nicht-invasiven diagnostischen Verfahren, diese dient jedoch mehr zur präoperativen Bestimmung der Breiten- und Tiefenausdehnung des Basalzellkarzinoms [19]. Auch die schnittbildgebenden Verfahren wie die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie dienen zur Diagnostik der Ausdehnung, kommen jedoch keinesfalls standardmäßig zum Einsatz. Hier stehen spezielle Fragestellungen wie Begleitstrukturinfiltration, intraossäres oder perineurales Wachstum oder zum Beispiel das Maß des intraorbitalen Wachstums im Vordergrund [3]. Auch zum Staging beim Verdacht auf eine Metastasierung können sowohl die CT als auch die MRT hilfreich sein.

1.2.3. Histologie

Die histologische Aufbereitung der Stanz- oder Exzisionsbiopsien ist für die Diagnosesicherung essentiell. Nur histologisch lässt sich der genaue Typ wie oben ausgeführt und die genaue, subklinische Ausbreitung der Basalzellkarzinome feststellen, wobei die lückenlose Randaufarbeitung (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie) die größte Genauigkeit liefert [1, 20]. Nach der aktuellen S2k-Leitlinie (Aktualisierung 2017/18) soll die histopathologische Diagnose am hämatoxylin-eosin gefärbten Routinepräparat gestellt werden, Sonderfärbungen oder gar Immunhistologie sind speziellen Sonderfällen vorbehalten [20]. Neben der Diagnose soll der histopathologische Befund auch die Tumordicke und Angaben zu den Resektionsrändern enthalten, genauso wie nach Möglichkeit den histologischen Subtyp [20]. Die Tumordicke (gemessen vom stratum granulosum bis zum tiefsten Tumoranteil) ist der wichtigste Parameter zur weiteren Therapieentscheidung, ob das Karzinom operativ oder nicht-operativ behandelt werden soll [20].

1.3. Therapie

Als effektivste Therapie des Basalzellkarzinoms wird die R₀-Resektion mit histologischer Kontrolle des Exzidats empfohlen [20]. Neben der chirurgischen Therapie existieren hauptsächlich die Möglichkeiten der Strahlentherapie, der topischen mit Imiquimod (Aldara® et al.), sowie der photodynamischen Therapie mit den Photosensibilatoren Aminolävulinsäure oder dem Präparat Methyl-Aminolävulinsäure (Metvix®).

1.3.1. chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie des Basalzellkarzinoms stellt den Goldstandard in der Behandlung dar. Mit einer 5-Jahres-Rezidivquote von 2% bis 8% ist die vollständige Exzision des Basalzellkarzinoms mit histologischer Randschnittkontrolle den topischen und nicht-histologisch kontrollierten Verfahren deutlich überlegen [21].

Die konventionelle Chirurgie, bei der nur stichprobenartig Randbereiche histologisch kontrolliert werden, wird zunehmend von der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie abgelöst. Während konventionell immer mindestens 3 bis 5mm Sicherheitsabstand bei Exzision einzurechnen waren, kann bei der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie mit lückenloser basaler und lateraler Randschnittaufarbeitung davon abgewichen werden. Zur Durchführung dieser Randschnittbeurteilung gibt es verschiedenste Verfahren, die sich sowohl in der Schnittführung als auch in der Aufarbeitung unterscheiden [22]. Die „Tübinger Muffintechnik“ oder 3D-Histologie hat sich vor allem in Deutschland etabliert und weist gegenüber der konventionellen Technik eine deutlich höhere Sensitivität für Randausläufer auf [1, 2].

Die Shave- oder auch Flachexzision ist ebenfalls eine chirurgische Technik, bei dem der Tumor angehoben und dann tangential zur Hautoberfläche mittels Klinge abgesetzt wird. Eine Anwendung findet diese Technik vor allem bei kleinen, superfiziellen Basalzellkarzinomen an Rumpf oder Extremitäten [20].

Die histologische Kontrolle kann eingeschränkt durchgeführt werden, das ästhetische Ergebnis ist aufgrund von vermehrter Narbenbildung den anderen Verfahren deutlich unterlegen [20].

1.3.2. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie dient hauptsächlich als Second-Line Therapie, wenn entweder Kontraindikationen zu einer OP bestehen oder die OP aufgrund von Ausdehnung, Lage und lokaler Fortschreitung des Basalzellkarzinoms nicht mit einer in-sano Resektion durchgeführt werden kann [20]. Es existieren verschiedenste Strahlentherapie-Modalitäten, stellvertretend sollen hier die hochenergetischen Elektronen, die HDR-Brachytherapie, Orthovolt- und Weichstrahlentherapie genannt werden. Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden als gering beschrieben, zu beachten ist allerdings die Triggerung von strahleninduzierten Zweittumoren. Vor allem sehr junge Patienten und Patienten mit genetischen Syndromen sowie Kollagenosen mit erhöhtem Risiko für überdurchschnittliche akute Toxizität sind für diese Therapie nicht geeignet [20].

1.3.3. topische Therapie

Bei Basalzellkarzinomen mit einer Tumordicke von $< 2\text{mm}$ und niedrigem Rezidivrisiko, der sklerodermiforme oder fibrosierende Typ ist also ausgeschlossen, kann statt der chirurgischen Therapie auch eine topische Therapie versucht werden [20]. Das Problem bei dieser Therapieform ist, dass der vorliegende Tumortyp und die Tiefenausdehnung mit Sicherheit nur durch eine Biopsie festgestellt werden kann. Deshalb ist man auf eine Schätzung des Behandlers angewiesen, was bei diesen oberflächlich wirkenden Verfahren zu höheren Lokalrezidivraten führt. Wenn zur Klärung des Subtyps aber sowieso eine Biopsie erfolgen muss, kann ein kleiner Tumor mit wenig höherem Aufwand auch komplett entfernt werden. Deshalb ist diese Therapie auf den

superfiziellen Typ eingeschränkt worden. Gerade bei multimorbiden Patienten kommt hier allerdings der Vorteil einer Anwendung zu Hause, die Vermeidung einer Operation mit den entsprechenden Risiken (allgemeine Operationsrisiken, Narbenbildung, Mitbeteiligung des umliegenden Gewebes sowie ggf. unbefriedigendem, ästhetischem Ergebnis) zum Tragen [20]. Hauptsächlich zwei Substanzen stehen zur Therapie zur Verfügung, dies sind Imiquimod sowie 5-Fluorouracil (5-FU). Vor allem bei superfiziellen Basalzellkarzinomen sind diese Stoffe erfolgsversprechend, beachtet werden muss jedoch die regelmäßige Anwendung über einen prolongierten Zeitraum von 4 bis 6 Wochen sowie das große Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, hier exemplarisch die lokale Entzündungsreaktion genannt [20].

1.3.4. Photodynamische Therapie

Wie die topische Therapie wird auch die photodynamische Therapie vor allem bei einer Tumordicke von < 2mm angewendet, wenn der Tumor nicht primär exzidiert wird oder werden kann [20]. Bezüglich des Tumortyps, der mit dieser Therapieform behandelt werden kann, gelten die Kriterien analog zu den in Kap. 1.3.3., topische Therapie, aufgeführten. Nach initialer Auftragung von 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) oder Methyl-Aminolävulinat (MAL) erfolgt im Tumorgewebe die Umwandlung zu Protoporphyrin IX (PPIX), einem Photosensibilisator. Nach Rotlicht-Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 570-670nm entsteht durch Aktivierung von PPIX Singulett-Sauerstoff (1O_2), der zur Zerstörung der Tumorzelle führt [20].

Ein Behandlungszyklus besteht aus zwei Anwendungen und wirkt fast nur selektiv auf das Tumorgewebe [20]. Das Verfahren wird jedoch als schmerzhaft beschrieben, die lokalen Reaktionen wie Erythembildung, Erosionen oder Krustenbildung heilen in der Regel nach spätestens 6 Wochen ab [20].

1.3.5. andere Therapieformen

Neben den bereits aufgeführten Verfahren gibt es weitere Möglichkeiten, Basalzellkarzinome unter bestimmten Voraussetzungen zu behandeln. Bei vorliegenden Kontraindikationen gegen eine Exzision oder topische Verfahren kann z.B. die Kryotherapie angewendet werden [20]. Bei -196°C wird durch flüssigen Stickstoff eine unselektive Gewebsnekrose initiiert. Das Vorgehen ist jedoch weitgehend unstandardisiert, zudem fehlt eine histologische Erfolgskontrolle [20]. Auch der Lasertherapie fehlt diese Kontrolle, die Anwendung von ablativen (CO_2 , Er:YAG) oder nicht-ablativen (Farbstoff, Nd:YAG) Lasern kann analog bei vorliegenden Kontraindikationen gegen die chirurgische oder topische Therapie erfolgen [20].

Die S2k-Leitlinie (Aktualisierung 2017/18) führt zur systemischen Therapie bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinomen die Behandlung mit Hedgehog-Inhibitoren an, weist jedoch gleichzeitig auf die schlechte Verträglichkeit von z.B. Vismodegib hin [20]. Seit 2017 gibt es in Deutschland mit Sonidegib einen zweiten, zugelassenen Hedgehog-Inhibitor, der allerdings ein fast identisches Nebenwirkungsspektrum wie Vismodegib aufweist [20, 23].

1.4. Nachsorge

Nach der aktuellen S2k-Leitlinie (Aktualisierung 2017/18) wird bei chirurgischer Therapie der Basalzellkarzinome eine Nachsorge nach 6 Monaten und anschließend einmal jährlich empfohlen [20]. Bei multiplen Basalzellkarzinomen, hohem Rezidivrisiko, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Karzinomen sowie Syndromen wird eine Nachsorge alle 3 Monate empfohlen [20]. Wenn in diesen Fällen in mehr als 2 Jahren kein Rezidiv aufgetreten ist, kann auch hier auf das Nachsorgeintervall von einem Jahr gewechselt werden [20].

1.5. Stand der Wissenschaft

Die chirurgische, histologisch kontrollierte R₀-Resektion wird nach den aktuellsten Leitlinien (S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom, Aktualisierung 2017/18) als Goldstandard für die Behandlung des Basalzellkarzinoms angesehen [20]. Die konventionelle, chirurgische Therapie wird zunehmend durch die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie verdrängt, da hier die Sensitivität zur Erkennung für subklinische Tumorausläufer deutlich höher ist [1, 2, 24].

Nachdem Mohs erstmals die lückenlose, histologische Randschnittkontrolle beschrieben hat [25], wurde dieses, initial als Chemochirurgie beschriebene Verfahren, ständig weiter entwickelt [26]. Aktuell wird „Moh`s Micrographic Surgery“ nach Möhrle et Breuninger beschrieben mit: Tumorabtragung mittels Kürettage oder en-bloc Resektion mit topographischer Markierung, Aufbereitung des Exzisionsmaterials mittels Gefrierschnitten zur lückenlosen Randbeurteilung und der anschließenden Nachexzision von Bereichen, in denen Randausläufer mikroskopisch nachgewiesen wurden [27]. Es wird der Hinweis gegeben, dass „Mohs` Micrographic Surgery“ aufwendig und zeitintensiv sein kann [27]. Auch Smeets et al. teilen diese Meinung und geben höhere Kosten für dieses Verfahren an [16]. Diese 3D-Histologie erfolgt nach Ländern und Zentren mittlerweile unterschiedlich. In Tübingen erfolgt die Aufbereitung z.B. seit vielen Jahren nach der Tübinger Technik, wobei der komplette Rand auf einem Objektträger in einer Ebene im Paraffinschnitt beurteilt werden kann [27]. In den Niederlanden erfolgt die Schnittführung eher analog der ursprünglichen Mohs`Surgery, die Fixierung erfolgt meist durch Gefrieren der Schnitte [16, 28, 29]. Allen gemein ist jedoch der übergeordnete Begriff der 3D-Histologie, der verschiedenste semantische Versionen zusammenfasst [30]. Einend und bezeichnend ist die komplette, zusammenhängende Randschnittbeurteilung [30], deren Sensitivität für subklinische Tumorausläufer bei weitem die der seriellen, konventionellen Schnitttechnik übersteigt [1, 2, 20, 22, 24].

1.6. Ziele dieser Arbeit

Zusammengefasst soll die vorliegende Arbeit folgende Sachverhalte klären:

1. Entstehen bei einem der verwendeten histologischen Verfahren (3D oder Brotlaib-Histologie) mehr Rezidive?
2. Unterscheidet sich die Rezidivrate des am häufigsten vorkommenden, nodulären Typs von der des sklerodermiformen bzw. fibrosierenden Typs, der als aggressiver gilt?
3. Zeigen Basalzellkarzinome, welche in der H-Zone des Gesichts lokalisiert sind, ein höheres Rezidivverhalten als an anderen Lokalisationen?
4. Ist die klinische Größe des Basalzellkarzinoms, bezogen auf eines der histologischen Verfahren, ausschlaggebend für die Rezidivrate?
5. Ist in der Gesamtschau der Auswertung ein histologisches Verfahren dem anderen überlegen?

2. Patienten und Methoden

2.1. Kollektiv

Alle Patienten, die in dieser vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurden, sind in der Universitäts-Hautklinik primär an einem Basalzellkarzinom operiert worden und haben vor der OP, nach entsprechender Aufklärung und Belehrung, die nachfolgende Patientenaufklärung unterschrieben (Abb. 1 und Abb.2). Im Vergleich zur Erstarbeit von Böhringer et al. sind in dieser Arbeit mehr Patienten eingeschlossen. Erstens konnten aus Gründen der histologischen Auswertung, dem Schwerpunkt der ersten Arbeit, damals ausgeschlossene Patienten hier nun doch verwendet werden. Zweitens wurden auch nach dem Abschluss der vorangegangenen Arbeit noch weitere Patienten in die Studie aufgenommen.

1

PATIENTENINFORMATION (zum Mitnehmen)

Prospektive randomisierte, kontrollierte Untersuchung zum Vergleich zweier histologischer Untersuchungsverfahren beim Basaliom

Studienzentrum: Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen
Prüfärzte: Prof. Dr. med. H. Breuninger Dr. med. H-M Häfner
Telefon: 07071/2984555

Sehr geehrter Patient,

Sie haben freundlicherweise an unserer o.g. Untersuchung teilgenommen. Sie helfen uns dadurch für zukünftige Patienten die Therapie beim Basaliom zu optimieren. Wir danken Ihnen dafür.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Diese Studie wurde von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet, um die Sicherheit und Rechte der Patienten und Studienteilnehmer zu gewährleisten.

Ihre Pflichten:
Die Teilnahme an unseren Fragebodenaktionen und an der Nachuntersuchung durch Ihren wohnortnahen Hautarzt nach unserer schriftlichen Aufforderung durch das Tumorzentrum des Klinikums Tübingen (CCC) in einem Jahr und nach vier Jahren. **Wenn Sie den Verdacht haben, dass der Tumor wieder aufgetreten sein sollte, bitten wir Sie dringend sich bei uns beraten lassen. Auch im Fall, wenn Ihr Hautarzt ein Wiederauftreten festgestellt haben sollte, ist es sehr wichtig wieder zu uns zu kommen. Nur dadurch ist es uns möglich die notwendige neue Erkenntnis zu gewinnen.**
Sie haben allerdings das Recht auf alle Nachuntersuchungen zu verzichten, sollten dies uns aber mitteilen.

Vorteile einer Studienteilnahme:
Sie haben weder Vorteile noch Nachteile. Klinische Studien sind notwendig, um neue Erfahrungen in der medizinischen Versorgung zu sammeln.

Risiken einer Teilnahme:
Das Risiko des Wiederauftretens von Basaliomen ist bei allen Untersuchungsverfahren gegeben.

Geheimhaltung:
Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten werden von Ihrem Arzt absolut vertraulich behandelt. Die zur statistischen Auswertung dieser Studie notwendigen Daten werden nur anonymisiert bearbeitet und gespeichert. Einsicht in die Krankenakten erhält nur Ihr behandelnder Studienarzt, sowie der Studienleiter. Dadurch wird eine dem Prüfplan gemäße Durchführung der Studie sowie die korrekte Erhebung der Daten sichergestellt. Alle Studienmitarbeiter sind zur absoluten Vertraulichkeit verpflichtet.

Sollten Sie Fragen zu dieser Studie haben, können Sie sich jederzeit an Ihren Prüfarzt wenden.

Abbildung 1, Patienteninformation

PATIENTENAUFKLÄRUNG (Formular verbleibt in den Akten)

Prospektive randomisierte, kontrollierte Untersuchung zum Vergleich zweier histologischer Untersuchungsverfahren beim Basaliom

Studienzentrum: Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen
Prüfarzte: Prof. Dr. med. H. Breuninger Dr. med. H-M Häfner
Telefon: 07071/2984555

Sehr geehrter Patient,

diese Information soll Sie über das Ziel unserer Untersuchung, „**Prospektive randomisierte, kontrollierte Untersuchung zum Vergleich zweier histologischer Untersuchungsverfahren beim Basaliom**“ informieren.

Ihr behandelnder Arzt wird eine mögliche Teilnahme an der Studie mit Ihnen besprechen und Ihnen alle Informationen geben, die für Ihre Entscheidungsfindung erforderlich sind. Bitte scheuen Sie sich nicht Fragen zu stellen, wenn Sie weitere Informationen benötigen. Wenn Sie sich für die Teilnahme an der Studie entschieden haben, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einverständniserklärung.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Diese Studie wurde von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet, um die Sicherheit und Rechte der Patienten und Studienteilnehmer zu gewährleisten.

Durchführung der Studie:

Sie haben ein sogenanntes Basaliom nicht größer als 30 mm. Die Operation erfolgt nach unserem üblichen Standard, den Sie in unserer allgemeinen Aufklärung zu OP erfahren haben. Es werden nun zwei in der täglichen Routine angewandte feingewebliche Untersuchungsverfahren verglichen. Bisher ist noch nicht entsprechend den Kriterien der „evidence based medicine“ (zu deutsch: Untersuchungen nach klaren international festgelegten Regeln), analysiert worden ob sich bei Basaliomen mit einem Durchmesser von bis zu 20 mm die Randschnitt-Histologie von der Brotlaibschnitt-Histologie, beide im Paraffinschnittverfahren hinsichtlich wieder auftretender Tumoranteile unterscheiden.

Bei der Randschnitt-Histologie sieht man den Rand des entfernten Materials komplett, jedoch nicht die Form des Tumors. Man kann Tumorausläufer am Rand entdecken. Bei der Brotlaib-Histologie sieht man die Form des Tumors wie er im Gewebe liegt und kann feststellen ob der zum Rand reicht oder nicht. Nachoperationen erfolgen wenn man im Randschnitt noch Tumor findet, bzw. Wenn der Tumor bis zum Rand reicht.

Bisher ist in der Wissenschaft umstritten welches das bessere Verfahren ist. Deshalb werden Sie von einer unabhängigen Instanz, die Sie nicht kennt in eine der beiden feingeweblichen Untersuchungsverfahren zufällig eingeteilt (Randomisierung).

Die entsprechende feingewebliche Untersuchung erfolgt an der Universitäts-Hautklinik, Tübingen, in der üblichen Routine für beide Verfahren.
An der Studie nehmen insgesamt 600 Patienten teil.

Ihre Pflichten:

Teilnahme an der Nachuntersuchung durch Ihren wohnortnahen Hautarzt nach unserer

1

schriftlichen Aufforderung durch das Tumorzentrum des Klinikums Tübingen (CCC) in einem in 2, 3 und nach 4 Jahren. Wenn Sie den Verdacht haben, dass der Tumor wieder auftreten sollte ist es dringend notwendig, dass Sie sich umgehend bei uns beraten lassen. Auch im Fall, wenn Ihr Hautarzt ein Wiederauftreten festgestellt haben sollte, ist es sehr wichtig wieder zu uns zu kommen. Nur dadurch wird unsere Untersuchung Erfolg haben.
Sie haben allerdings das Recht auf alle Nachuntersuchungen zu verzichten.

Vorteile einer Studienteilnahme:

Sie haben weder Vorteile noch Nachteile. Klinische Studien sind notwendig, um neue Erfahrungen in der medizinischen Versorgung zu sammeln.

Risiken einer Teilnahme:

Das Risiko des Wiederauftretens von Basaliomen ist bei allen Untersuchungsverfahren gegeben.

Geheimhaltung:

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten werden von Ihrem Arzt absolut vertraulich behandelt. Die zur statistischen Auswertung dieser Studie notwendigen Daten werden nur anonymisiert bearbeitet und gespeichert. Einsicht in die Krankenakten erhält nur Ihr behandelnder Studienarzt, sowie der Studienleiter. Dadurch wird eine dem Prüfplan gemäß Durchführung der Studie sowie die korrekte Erhebung der Daten sichergestellt. Alle Studienmitarbeiter sind zur absoluten Vertraulichkeit verpflichtet.

Sollten Sie Fragen zu dieser Studie haben, können Sie sich jederzeit an Ihren Prüfarzt wenden.

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei Herrn Prof. Dr. Breuninger in der Universitäts Hautklinik, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden: an das Institut für medizinische Biometrie oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über klinische Prüfungen bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Name, Datum, Unterschrift

2

Abbildung 2, Patientenaufklärung

Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte die Sichtung der vorliegenden Datensätze. Initial wurde die Studie für ca. 300 Patienten pro Arm (Brotlaib vs. 3D-Histologie) geplant, 784 Basalzellkarzinome wurden inkludiert und randomisiert. Die Operationen erfolgten in der Zeit zwischen August 2009 und April 2011, immer als chirurgische Exzision. Unmittelbar danach wurde der Tumor einer der beiden histologischen Auswertungsgruppen zugewiesen, streng nach den vorgegebenen Regeln und der Randomisierungsliste des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikum Tübingen und ohne Wissen des Operateurs.

Als Ausschlusskriterien nach Erhalt der Histologie sowie der Operations- und Patientendaten wurden folgende definiert:

- Fehlende Einwilligung des Patienten
- Rezidivtumoren
- Tumorgröße >30mm
- Anderer Tumortyp als Basalzellkarzinom
- Entnahme nicht als Skalpell-Exzision (z.B. Shave-Exzision o.ä.)
- Keine R0-Resektion möglich
- Genetisch bedingte Erkrankungen (z.B. Xeroderma pigmentosum)

Insgesamt waren In der Studiendatenbank wie erwähnt 784 Tumoren verzeichnet. 65 Fälle ergaben nachträglich histologisch andere Tumortypen (z.B. Plattenepithelkarzinom, Carcinoma in Situ, etc.), bei 3 Fällen erfolgte die Entnahme mit einer Shave-Exzision und 4 Tumoren wiesen eine zu große Tumorgröße auf. Weitere 22 Fälle zeigten eine R1-Resektion, bei denen die Patienten nicht mehr zur Nachexzision erschienen sind. Insgesamt mussten damit 151 Fälle ausgeschlossen werden, siehe dazu als Übersicht Tabelle 1, Ausschlüsse vor Studienbeginn sowie Abbildung 3, Ausschlüsse vor Studienbeginn. Final konnten somit 633 Fälle in diese Studie inkludiert werden.

Somit standen für die Nachsorge 690 Tumoren zur Verfügung.

Tabelle 1, Ausschlüsse vor Studienbeginn

Grund	Anzahl	Prozent
R1-Resektion	22	14
falscher Tumortyp	65	43
falsche Entnahmetechnik	3	2
zu großer Durchmesser	4	3

Ausschlüsse vor Beginn: n=94

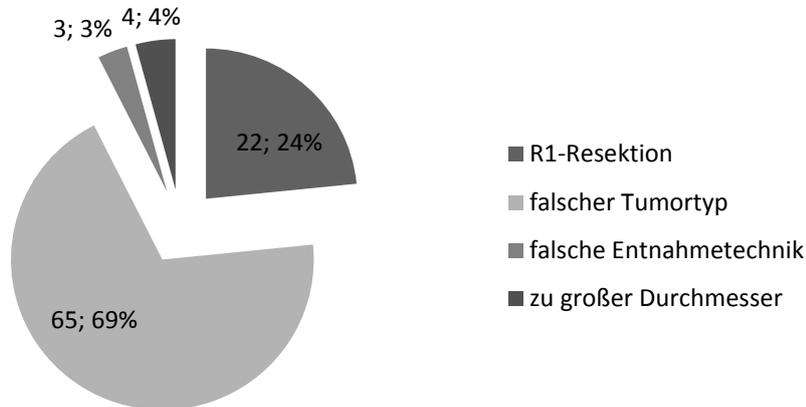


Abbildung 3, Ausschlüsse vor Studienbeginn

Für die Auswertung wurden Geschlecht, Alter, OP-Datum, klinische Tumorgröße, Sicherheitsabstand, Tumordicke und -durchmesser, Lokalisation, Anzahl der Re-Operationen, Zeit bis zum Wiederauftreten des Basalzellkarzinoms und die histologische Auswertung mit Tumortyp erfasst.

2.2. operatives Vorgehen

Alle Operationen erfolgten nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in einem voll ausgestatteten Operationssaal mittels Auto-TLA [31] mit zugesetztem Epinephrin in der Verdünnung von 1:1000000.

Am Präparat erfolgte durch den Operateur eine Fadenmarkierung bei 12 Uhr, um den jeweils cranialsten Punkt des Exzidats zu kennzeichnen und reproduzierbar zuordnen zu können.

2.3. histologische Vorgehensweise

Die histologische Aufarbeitung zur Auswertung erfolgte entsprechend der zugewiesenen Gruppe in unterschiedlicher Weise, zur Visualisierung und Darstellung der Unterschiede sei auf Abbildung 4, histologische Aufarbeitung der beiden Verfahren (Abbildung mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. H. Breuninger), verwiesen.

2.3.1. Brotlaib-Histologie

Wie von Hügel et al. [21] und von Böhringer in der Vorarbeit [2] beschrieben, erfolgte das Aufbereiten der Preparate für die Brotlaib-Histologie wie folgt: Zusätzlich zur Fadenmarkierung des exzidierten Tumors erfolgte eine unterschiedliche, farbliche Kennzeichnung der Ränder von 12 bis 6 Uhr und von 6 bis 12 Uhr. Mit senkrecht zur Hautoberfläche geführten Parallelschnitten (im rechten Winkel zur Körperachse) wurden die seriellen Schnittpreparate erzeugt. Der Abstand der Parallelschnitte zueinander betrug zwischen 1 und 3mm, bei Preparaten von größer 25mm erfolgte vor den Parallelschnitten zuerst eine Teilung des Tumors in der Mitte. Mit vorher standardisierter Reihenfolge der Schnitte erfolgte die Einbettung in Paraffin in der Kassette. Mittels 4% Formalinlösung wurden die Preparate fixiert und pro Kassette im Routineverfahren in Paraffin eingebettet und am Mikrotom geschnitten. Nach Überführung der Paraffinschnitte auf die Objektträger wurde das Paraffin wieder herausgelöst und das Gewebe wurde mit Hämatoxylin-Eosin-Lösung für die mikroskopische Untersuchung gefärbt.

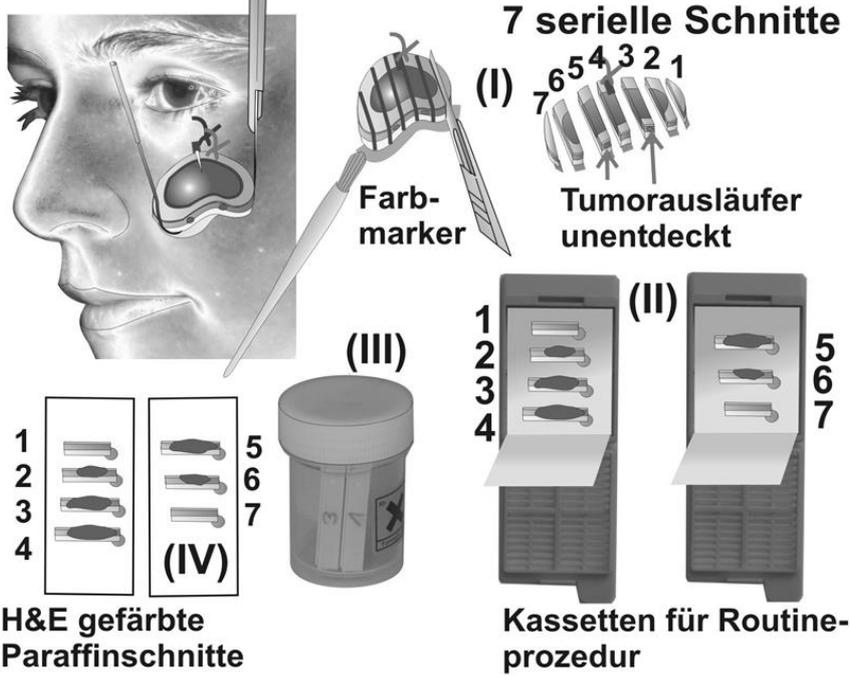
Graphisch wird der Bearbeitungsvorgang unter Abbildung 4, histologische Aufarbeitung der beiden Verfahren (Abbildung mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. H. Breuninger), Teil A, illustriert.

2.3.2. 3D-Histologie

Analog der Beschreibung von Breuninger und Adam [24] sowie von Böhringer in der Vorarbeit [2] wurde bei der Aufarbeitung der 3D-histologischen Präparate wie folgt vorgegangen: Von der 12 Uhr Fadenmarkierung erfolgte ein ca. 3mm langer Schnitt in Richtung Zentrum, gefolgt vom Abtrennen eines ca. 2mm breiten Randstreifens zirkulär des Exzidats. Dieser Randstreifen wurde von der Länge her so unterteilt, dass die einzelnen Segmente in eine Einbettkassette passten. Nach einem vorliegenden Protokoll wurden die Randschnitte jeweils identisch immer im Uhrzeigersinn mit der Außenseite nach unten sowie der Epidermis nach rechts zeigend von der linken Seite her beginnend in der Kassette positioniert. Die Beschriftung der Teil-Exzidate erfolgte im Anschluss auf der Außenseite der Kassette. Zusätzlich erfolgte am verbliebenen Tumor ein Basis-Schnitt, ggf. bei entsprechender Größe vorher nach Halbierung durch einen Schnitt von 12 bis 6 Uhr. Abschließend wurde ein Mittenschnitt aus dem restlichen, verbliebenen Tumor zur histologischen Auswertung hergestellt. Es erfolgte die Fixierung mit 4%-Formalinlösung in laborüblicher Technik und anschließend die Einbettung in Paraffin wie oben beschrieben.

Der komplette Vorgang ist graphisch unter Abbildung 4, histologische Aufarbeitung der beiden Verfahren (Abbildung mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. H. Breuninger), Teil B dargestellt.

A: Brotlaibhistologie



B: 3D-histologie

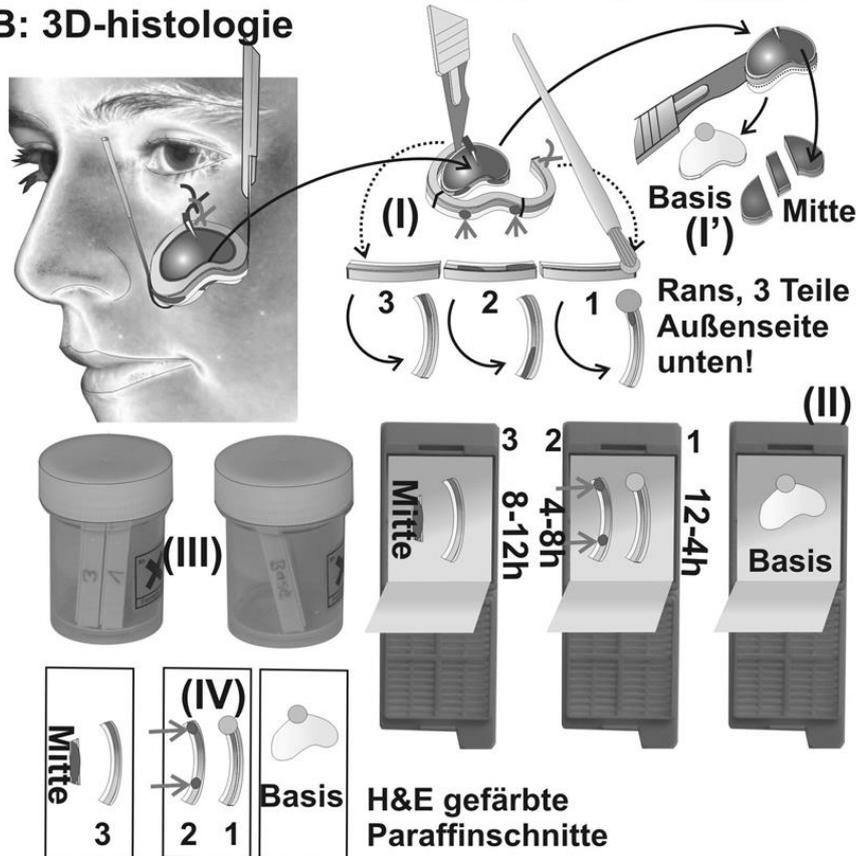


Abbildung 4, histologische Aufarbeitung der beiden Verfahren (Abbildung mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. H. Breuning)

282 der Tumoren wurden der Brotlaib-Histologie-Gruppe zugeordnet (49,6%), 287 Tumoren (50,4%) der 3D-Histologie-Gruppe. War eine weitere Operation bei nicht-tumorfreen Randausläufern notwendig, so wurde als histologisches Verfahren bei allen Folge-Operationen die 3D-Histologie gewählt. Es erfolgten so lange Nachexzisionen, bis eine vollständige R0-Resektion erreicht werden konnte.

2.4. Datenerhebung zur Ermittlung von Lokalrezidiven

Es erfolgte ein jährlicher Abgleich der Rezidivdaten mit dem CCC (Comprehensive Cancer Center, Tübingen-Stuttgart). Durch das CCC werden mindestens einmal pro Jahr Fragebögen an alle Patienten versendet, die mit einem Karzinom in der Datenbank hinterlegt sind.

Zudem erfolgte eine zweimalige, prospektive Nachsorge der Patienten mittels eigenem Fragebogen (Abbildung 7, Fragebogen), und jeweils beigelegtem, vorfrankiertem Rücksendeumschlag. Es wurde vorab kontrolliert, welche Lokalisation des Basalzellkarzinoms in die Studie aufgenommen wurde und dann entsprechend individualisiert bereits auf dem Fragebogen vorgedruckt. Nach datenschutzrechtlichen Grundsätzen war der Fragebogen lediglich durch eine Kennziffer dem entsprechenden Patienten, bzw. Datensatz, zuzuordnen.



Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen

Anrede
Vorname Name
Straße Hausnummer
PLZ Ort

Universitätsklinikum Tübingen

Universitäts-Hautklinik

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. M. Röcken

Operative Dermatologie

Ltd. Oberarzt Prof. Dr. med. H. Breuning

Arzt für Dermatologie und Chirurgie, Phlebologie

Tübingen 07071/
29-83751 Pforte/Vermittlung

29-85114 OA Arbeitszimmer
29-84590 Sekretariat, Frau Merkle
29-4588 Telefax Sekretariat
E-Mail: helmut.breuning@med.uni-tuebingen.de

NACHSORGE DER BEHANDLUNG VON BASALZELLKARZINOMEN

im Rahmen einer zweiarmigen Untersuchung

Zentrum: Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen
Leiter: Prof. Dr. med. Helmut Breuning
Prüfärzte: Prof. Dr. med. Hans-Martin Häfner und wissenschaftliche Mitarbeiter

Tübingen, 26.01.2018

Sehr geehrte/-r Anrede Nachname,

wie Ihnen bekannt ist, wurde bei Ihnen eine Variante des weißen Hautkrebses (ein sog. Basalzellkarzinom oder auch Basaliom) bei uns mit einer besonders festgelegten chirurgischen Therapieform entfernt. Einen ersten Fragebogen hatten Sie erhalten.

Wir möchten uns für Ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Forschung und für die bisherige Mitwirkung herzlich bedanken. Vor allem mit dem letzten Fragebogen haben wir mit ihrer Hilfe sehr interessante, neue Erkenntnisse gewonnen, die wir nach endgültigem Abschluss dann der internationalen Ärzteschaft zur Verfügung stellen werden. Sie hilft uns sehr, die Therapie dieser Tumoren entscheidend zu verbessern.

Im Rahmen dieser Studie wenden wir uns heute nochmals abschließend mit einem Fragebogen an Sie.

Wir interessieren uns vor allem für das Wiederauftreten der Tumore an gleicher Stelle. Sie geben uns mit der Beantwortung der Fragen wichtige und dringend notwendige Informationen zu unserer Untersuchung.

Folgende Aspekte werden auf dem Fragebogen abgefragt:

- **Wiederauftreten des Basalioms am Ort der Behandlung**
- **Therapie der erneut aufgetretenen Basaliome**

Ein Freiumschlag zur kostenlosen Rücksendung des Fragebogens liegt selbstverständlich bei.

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
USt-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Klaus Tappeser (Vorsitzender)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Günther Brenzel

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

Sie können natürlich jederzeit auch gerne zu uns kommen oder sich überweisen lassen.

Bitte melden Sie sich z.B. während der Wartezeit zur Sprechstunde und Untersuchung in unserer Ambulanz oder anschließend bei **Frau Merkle Zimmer 3.124, Ebene 4.**

Herzlichen Dank für Ihre Mithilfe!

Datenschutz

Alle erhobenen Daten werden von Ihrem Arzt absolut vertraulich behandelt. Die zur statistischen Auswertung notwendigen Daten werden nur anonymisiert bearbeitet und gespeichert. Einsicht in die Krankenakten erhalten nur die Mitarbeiter der wissenschaftlichen Untersuchung, die einer strengen Schweigepflicht unterliegen. Die Daten werden zehn bis zwanzig Jahre im Archiv aufbewahrt. Sie können jederzeit Ihre aufgezeichneten Daten einsehen sowie ohne persönliche Nachteile schriftlich Ihr Einverständnis widerrufen.

Gez. Prof. Dr. med. H. Breuninger und wissenschaftliche Mitarbeiter

Kontroll-Nr. **Autotext**

Rezidivrate nach konventioneller Parallelschnitt-Histologie versus 3D-Histologie beim Basalzellkarzinom

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen der Nachsorge der zweiarmigen randomisierten Behandlung von Basalzellkarzinomen möchten wir Sie bitten, den im Folgenden aufgeführten Fragebogen auszufüllen und an die Universitäts-Hautklinik Tübingen zurück zu senden. Alle Daten werden anonym verarbeitet Ein Freiumschlag zur Rücksendung des Fragebogens liegt bei.

Lokalisation	Autotext 1	Autotext 2	Autotext 3	Autotext 4
Wichtig: Ist das Basaliom an der selben Stelle wieder aufgetreten?	<input type="checkbox"/> ja, Datum: ┘	<input type="checkbox"/> ja, Datum: ┘	<input type="checkbox"/> ja, Datum: ┘	<input type="checkbox"/> ja, Datum: ┘
	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Wenn wieder aufgetreten, was ist geschehen?	<input type="checkbox"/> Therapie Uniklinik Tübingen	<input type="checkbox"/> Therapie Uniklinik Tübingen	<input type="checkbox"/> Therapie Uniklinik Tübingen	<input type="checkbox"/> Therapie Uniklinik Tübingen
	<input type="checkbox"/> Therapie Hautarzt	<input type="checkbox"/> Therapie Hautarzt	<input type="checkbox"/> Therapie Hautarzt	<input type="checkbox"/> Therapie Hautarzt
	<input type="checkbox"/> nichts	<input type="checkbox"/> nichts	<input type="checkbox"/> nichts	<input type="checkbox"/> nichts
	<input type="checkbox"/> Operation bei:	<input type="checkbox"/> Operation bei:	<input type="checkbox"/> Operation bei:	<input type="checkbox"/> Operation bei:
Name Ihres Hautarztes:	Ort:			
Letzer Hautarztbesuch	Datum:			
Heutiges Datum	Datum:			
Stimmt Ihre Adresse noch?	<input type="checkbox"/> Ja Falls nein, geben Sie bitte Ihre aktuelle Adresse an:			
Ihre Telefonnummer für Rückfragen:				

Herzlichen Dank für Ihre Mühe!

Abbildung 7, Fragebogen

Weiterhin erfolgte bei Abschluss der Arbeit eine Recherche im klinikinternen SAP-System, wobei jeder Patient auf erneute Operationen an identischer Stelle (=Rezidiv) untersucht wurde. Ebenso wurde der letzte (Ambulanz-)Brief des Patienten kontrolliert, ob es einen Anhalt für ein Rezidiv gab.

Sämtliche recherchierten Daten wurden zur Auswertung in einer datenschutzkonformen Excel-Tabelle zusammengeführt, alle Rezidive wurden kontrolliert und mit dem histologischen Befund belegt. Auch bei Rezidiv-Operationen außerhalb der Universitäts-Hautklinik wurden die histologischen Befunde sowie OP-Berichte zur Identifikation der Lokalisation organisiert und archiviert.

2.5. Studienausschlüsse, Drop-Outs

Bei 52 Fällen war weder postalisch, telefonisch, noch per Fax ein Kontakt herzustellen. Als „Lokalisation nicht abschließend zu klären“ waren bei nachträglich erfolgten, mehrfachen Gesichts-Operationen anderer Tumoren 12 Fälle zu werten. 57 Patienten waren bereits vor Beginn der Nachsorge dieser Arbeit verstorben.

Belegbar nachverfolgt konnten so letztendlich 569 Karzinome werden.

Tabelle 2, Drop-Outs

Grund	Anzahl	Prozent
Kein Kontakt	52	43
Lokalisation nicht abschließend zu klären	12	10
verstorben	57	47

Drop outs (n=121)

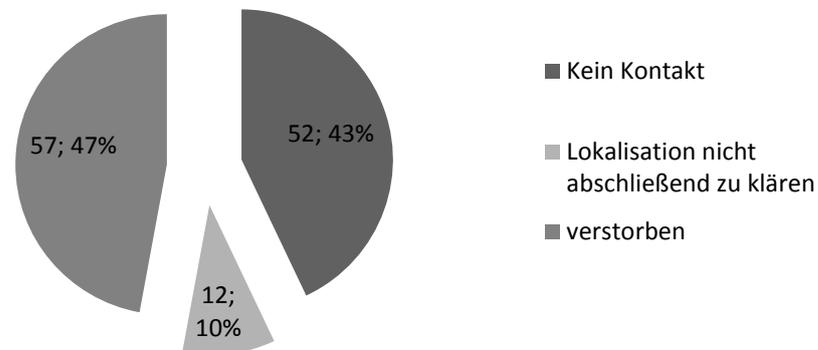


Abbildung 8, Studienausschlüsse/ Drop outs

2.6. Statistik

Zur Erstellung der Datenbank sowie zur Auswertung der Daten wurde sowohl die Statistik-Software SPSS 17.0 (SPSS Inc.) als auch Microsoft Excel, Version 14.0.7192.5000, (Microsoft Corporation) genutzt.

Die Signifikanz-Berechnungen wurden mit Hilfe der folgenden Tests durchgeführt:

- Chi - Quadrat – Test
- Shapiro-Wilk-Test
- Fisher's Exact Test
- Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
- T-Test für unverbundene Stichproben
- Kaplan-Meier-Schätzer

3. Ergebnisse

3.1. Das Kollektiv

3.1.1. Beschreibung des Kollektivs

Es konnten von anfänglich 784 Tumoren insgesamt 569 Basalzellkarzinome erfolgreich nachverfolgt und ausgewertet werden. Davon entfielen 287 Basalzellkarzinome (50,4%) auf den 3D-Histologie-Arm und 282 (49,6%) auf die Brotlaib-Technik. Die 569 Basalzellkarzinome verteilten sich auf 485 Patienten, davon waren 254 (44,6%) Basalzellkarzinome bei Frauen und 315 (55,4%) bei Männern lokalisiert.

Die längste Zeit der Nachbeobachtung konnte mit 2817 Tagen (Max) oder 7,7 Jahren erreicht werden, der kürzeste Beobachtungszeitraum betrug 349 Tage (Min). Im Schnitt ergab sich somit eine Nachbeobachtungszeit von 1646,6 Tagen (Median 1741 Tage, SD 466), was umgerechnet 4,5 Jahren entspricht.

Das durchschnittliche Alter bei OP betrug 71 Jahre im Gesamtkollektiv, 70,49 Jahre in der Brotlaib-Gruppe versus 71,51 Jahre in der 3D-Histo-Gruppe. Der Unterschied zeigte sich als nicht signifikant.

Zur Visualisierung der Verteilung der histologischen Subtypen dient die folgende Abbildung:

Verteilung im Gesamtkollektiv

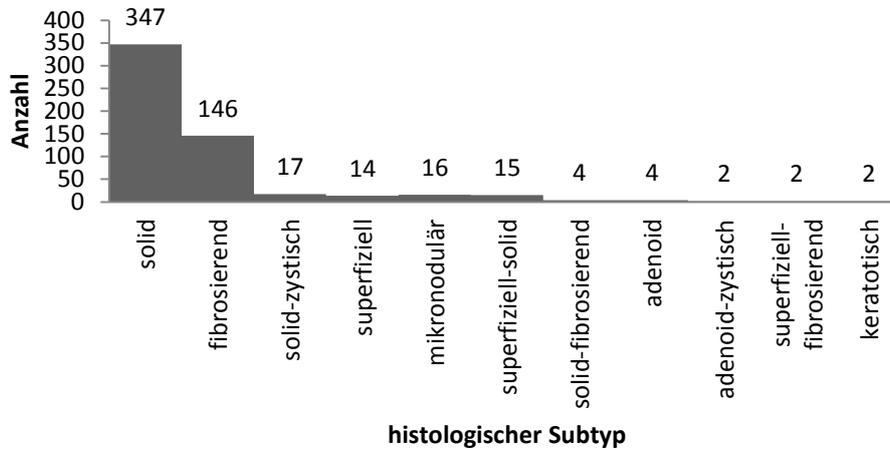


Abbildung 9, Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv

Tabellarisch verglichen mit der Vorstudie sieht die Datenlage wie folgt aus:

Tabelle 3, Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv

histologischer Subtyp	Häufigkeit Böhlinger[1]		Häufigkeit Schreiber	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
solid	323	58,4	347	61
fibrosierend	150	27,1	146	25,7
sonstige	80	14,5	76	13,4
solid-zystisch	18	3,3	17	3
superfiziell	17	3,1	14	2,5
mikronodulär	17	3,1	16	2,8
superfiziell-solid	13	2,4	15	2,6
solid-fibrosierend	6	1,1	4	0,7
adenoid	4	0,7	4	0,7
adenoid-zystisch	2	0,4	2	0,4
superfiziell-fibrosierend	2	0,4	2	0,4
keratotisch	1	0,1	2	0,4

Bei der Verteilung der histologischen Subtypen zeigt sich zur Vorstudie ein nahezu gleiches Verteilungsmuster.

3.1.2. Lokalisation der Primärtumoren

In der deskriptiven Auswertung der Lokalisationen der Primärtumoren zeigt sich folgende Verteilung:

Tabelle 4, Lokalisation der Primärtumore

Lokalisation	Anzahl	Prozent	H-Zone
Stirn	47	8,3	nein
Nase	213	37,4	ja
Schläfe	59	10,4	ja
Ohr	32	5,6	ja
Wange	53	9,3	nein
behaarter Kopf	31	5,4	nein
Auge	61	10,7	ja
Lippe	25	4,4	ja
Hals	11	1,9	nein
retroaurikulär	26	4,6	nein
Kinn	5	0,9	nein
Schulter	2	0,4	nein
Hand	3	0,5	nein
Arm	1	0,2	nein
Summe	569	100	

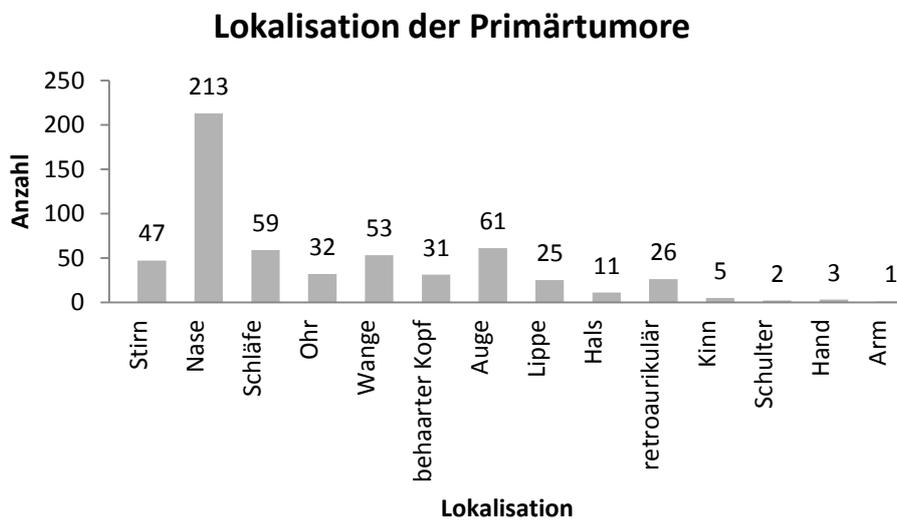


Abbildung 10, Lokalisation der Primärtumore

Getrennt nach der Zugehörigkeit zur H-Zone zeigt sich die Verteilung wie in Tabelle 5, Zugehörigkeit zur H-Zone, ersichtlich:

Tabelle 5, Zugehörigkeit zur H-Zone

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Gesicht, H-Zone	390	68,5
Gesicht, andere	173	30,4
Sonstige	6	1,1
Summe	569	100

Der Großteil der Basalzellkarzinome befindet sich in der H-Zone des Gesichts. Die restlichen Karzinome befinden sich ebenfalls im Gesicht, andere Lokalisationen spielen eine sehr untergeordnete Rolle.

3.2. Verteilung auf die beiden Studienarme

3.2.1. Geschlechterverteilung und Alter

In der Verteilung von Geschlecht und Alter bei OP zeigten sich auf die beiden Studienarme verteilt keine signifikanten Unterschiede ($p=0,32$ Pearson Chi-Square 2-sided sowie $p=0,3$ T-Test 2-Sided).

3.2.2. Nachbeobachtungszeit

Es lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Nachbeobachtungszeit oder der Verteilung von männlichen/ weiblichen Patienten auf die Verteilung der beiden Studienarme erkennen. Ebenso zeigt die Verteilung der histologischen Subgruppen der Basalzellkarzinome über die beiden Vergleichsgruppen keine signifikante Ungleichheit.

3.2.3. Klinischer Tumordurchmesser

Es folgt die statistische Aufarbeitung des größten, primären, klinischen Tumordurchmessers vor Exzision, bezogen auf die beiden Studienarme. Im Chi-Square-Test (2-sided) zeigt sich mit $p<0,86$ kein signifikanter Verteilungsunterschied. Im Mittel betrug die klinische TumorgroÙe in der 3D-

Gruppe 13,47 (Median 12,0, Min: 3, Max: 30) und in der Brotlaib-Gruppe 12,91 (Median 11,5, Min: 3, Max:30). Erneut kann eine gleichmäßige Verteilung der Tumorgöße auf beide Gruppen angenommen werden.

3.2.4. Histologische Subtypen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der histologischen Subtypen auf die beiden Studienarme. Eine gleichmäßige Verteilung kann somit angenommen werden. Graphisch lässt sich dies auch in Abbildung 11, histologische Subtypen nach Randomisierungsgruppe, nachvollziehen.

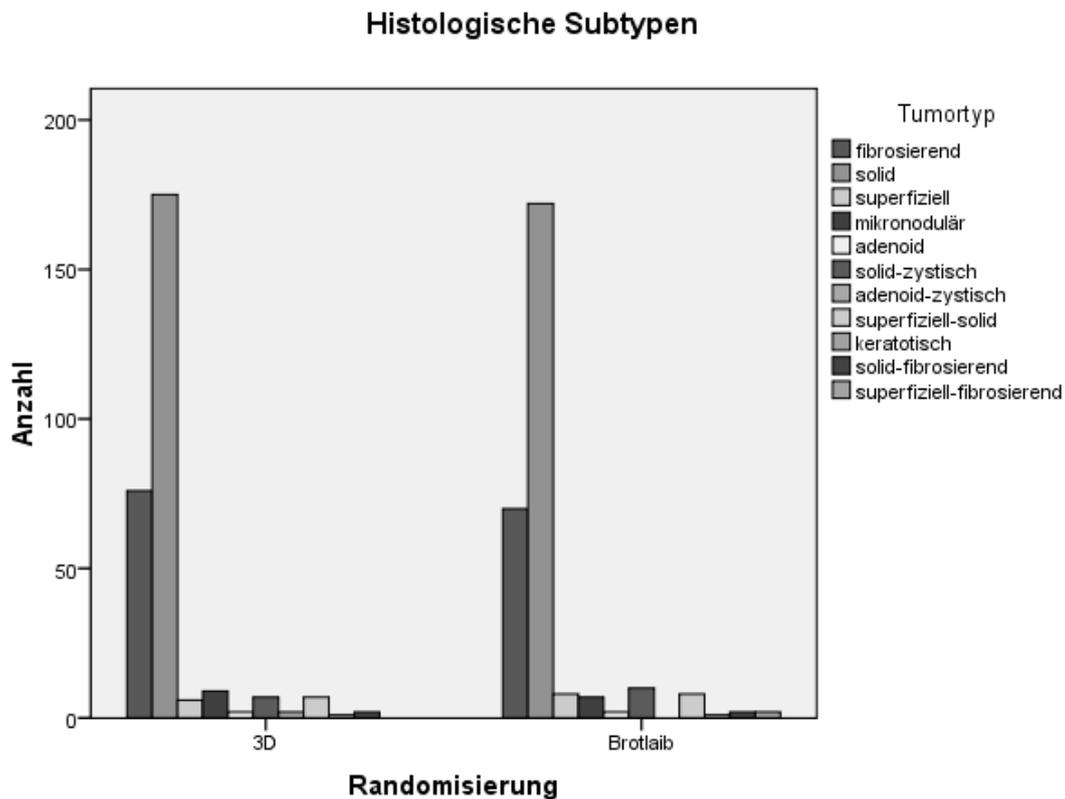


Abbildung 11, histologische Subtypen nach Randomisierungsgruppe

3.2.5. Sicherheitsabstände bei der Erstexzision

Im Vergleich des Sicherheitsabstands (SHA) bei Erstexzision auf die beiden Studienarme zeigt sich keine Signifikanz ($p < 0,42$, Pearson Chi-Square 2-seitig). Bei beiden Gruppen lag der Median identisch bei 3,0mm, ebenso waren die Minimal- und Maximalwerte (Min:1mm, Max: 8mm) gleich. Der Mittelwert lag bei der Untergruppe der 3D-Histologie bei 3,15mm, in der Brotlaibgruppe bei 3,11mm.

Somit kann auch hier eine gleichmäßige Verteilung angenommen werden.

3.2.6. Sicherheitsabstände insgesamt

Die Summation der Erst- und der erfolgten Nachexzisionen ergaben für die Brotlaib-Histologie im Mittel 3,72mm (Median 3,0mm, Min: 1mm, Max: 20mm). In der 3D-Gruppe errechnet sich ein Schnitt von 4,23mm (Median 4,0mm, Min: 1mm, Max:14mm).

Pearson`s Chi-Square (2-seitig) zeigt mit $p < 0,089$ keine Signifikanz. Ein Trend, dass die Summe der Sicherheitsabstände bei der 3D-Histologie jedoch größer ist, lässt sich allerdings im Median erkennen und auch graphisch nachweisen (siehe Abbildung 12).

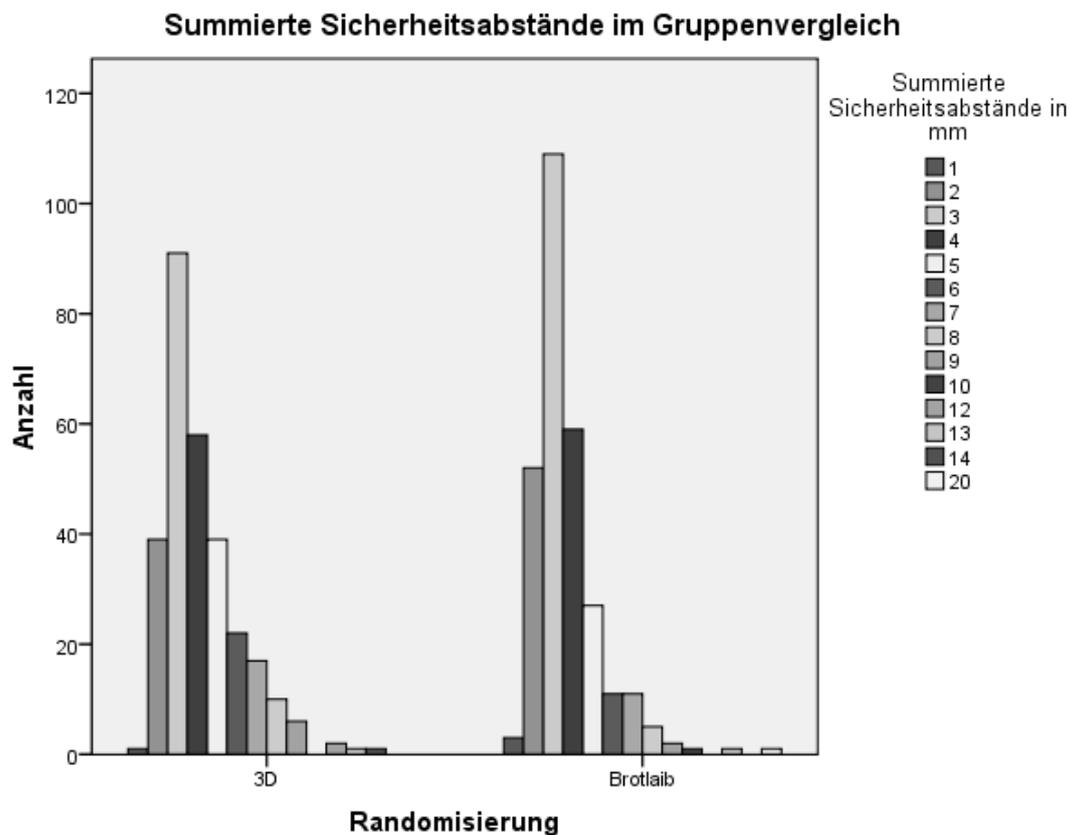


Abbildung 12, summierte Sicherheitsabstände im Gruppenvergleich

3.2.7. Anzahl der Nachexzisionen

Hochsignifikant wurde bei der 3D-Histologie in mehr Fällen eine Nachexzisionen durchgeführt ($p < 0,001$, Pearson Chi-Square 2-seitig). In 113 von 287 Fällen (= 39,4%) wurde bei der 3D-Histologie nachexzidiert, während nur in 59 von 282 Fällen (20,9%) der Brotlaib-Histologie mindestens eine weitere Exzision erfolgte.

3.2.8. Zusammenfassung der Verteilung auf die Arme

Eine Tabellarische Zusammenfassung des Vergleichs der Zuordnung zu den beiden Studienarmen ist unter Tabelle 6 zu sehen.

Tabelle 6, Übersicht und Vergleich der Verteilung

	Gesamt	3D-Histologie	Brotlaib-Technik	Signifikanzwert
Fälle	569	287	282	
Patienten				
Geschlecht (m/w)	315/254	153/134	162/120	p=0,32 (Pearson Chi-Square 2-Sided)
Alter bei OP (Jahre)	71	71,51	70,49	p=0,3 (T-Test 2-Sided)
Nachbeobachtung (Tage)	1646,6 (349/2817)	1643,61 (362/2710)	1649,71 (349/2817)	p=0,56 (Pearson Chi-Square 2-Sided)
Tumortyp				
solid	347	175	172	
fibrosierend	146	76	70	p=0,87 (Pearson Chi-Square 2-Sided)
sonstig	76	36	40	
größter klin. Tu-Durchmesser (mm)	13,19 (3/30)	13,47 (3/30)	12,91 (3/30)	p=0,86 (Person Chi-Square 2-Sided)

In Klammern jeweils Angabe von Minimal/Maximalwerten

3.3. Rezidive

3.3.1. Anzahl und Lokalisation der Rezidive

Insgesamt konnten im Gesamtkollektiv 34 Rezidive nachgewiesen werden, was einer Rezidivrate von 6,0% entspricht.

In der H-Zone konnten davon 26 Rezidive aufgezeigt werden, im Gesicht außerhalb dieser Zone waren 8 Rezidive lokalisiert. Die Rezidivrate in der H-Zone entspricht somit 6,7% im Gegensatz zu 4,1% in den anderen Regionen.

Tabelle 7, Rezidive nach H-Zone getrennt

	Lokalisation in H-Zone		Summe
	ja	nein	
kein Rezidiv	364	165	529
Rezidiv	26	8	34
Summe	390	173	

In der statistischen Auswertung zeigte sich mit $p < 0,35$ (Pearson`s Chi-Square, 2-sided) keine Signifikanz für das bevorzugte Wiederauftreten der Karzinome in der H-Zone.

Bezogen auf die angewandte, histologische Aufarbeitung verteilten sich 24 Rezidive auf die Brotlaib-Gruppe (=8,4%) und 10 Rezidive auf die 3D-Histo-Gruppe (=3,5%). Zur graphischen Verdeutlichung dient Abbildung 13, Verteilung der Rezidive.

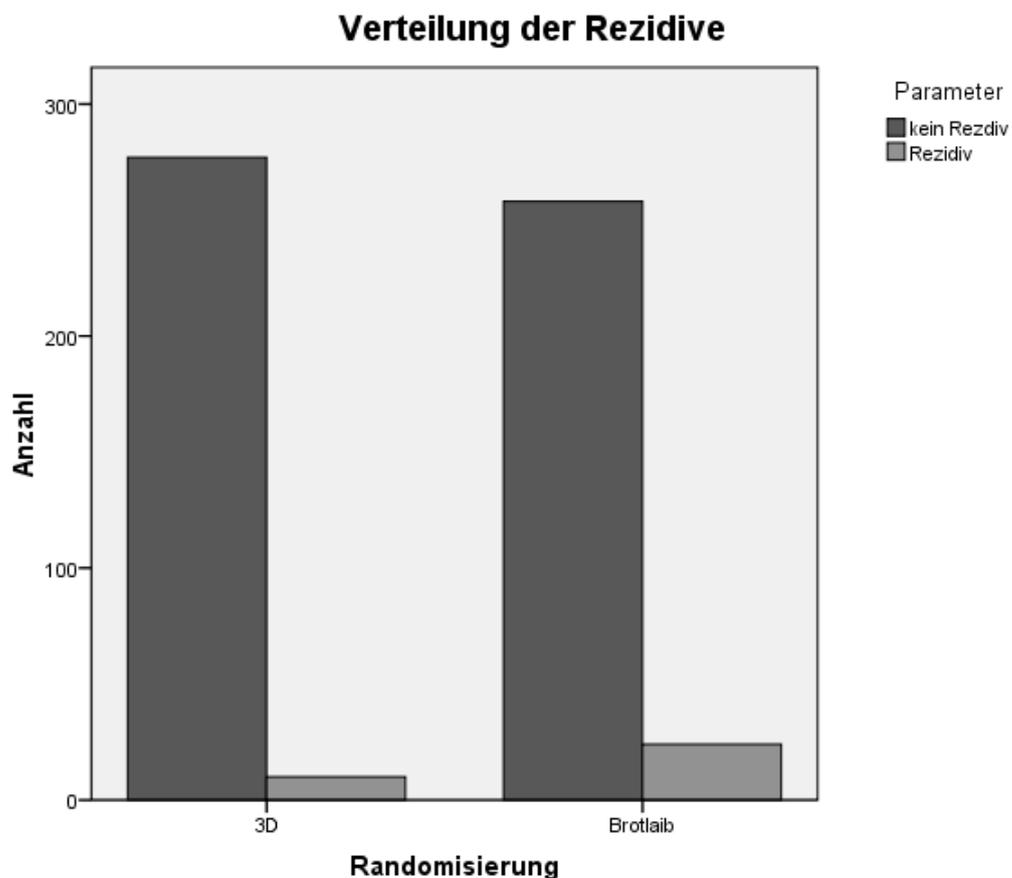


Abbildung 13, Verteilung der Rezidive

Im Fisher's-Exakt-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,013$) im Vergleich der beiden Studienarme in Anbetracht der Rezidivhäufigkeit. In der Gruppe der 3D-Histologie ergeben sich somit hochsignifikant weniger Rezidive als in der Brotlaib-Gruppe (10 zu 24).

3.3.2. Histologischer Ausgangstyp der Rezidive

Da bereits in der Betrachtung der Rezidive ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen der histologischen Untersuchungen (3D/ Brotlaib) gefunden wurde, erfolgt nun hier die weitere Betrachtung, statistisch korrekt, folglich Gruppengetrennt.

Im ersten Schritt erfolgt die Aufteilung der histologischen Subtypen der Rezidive getrennt auf die beiden histologischen Auswertungsverfahren.

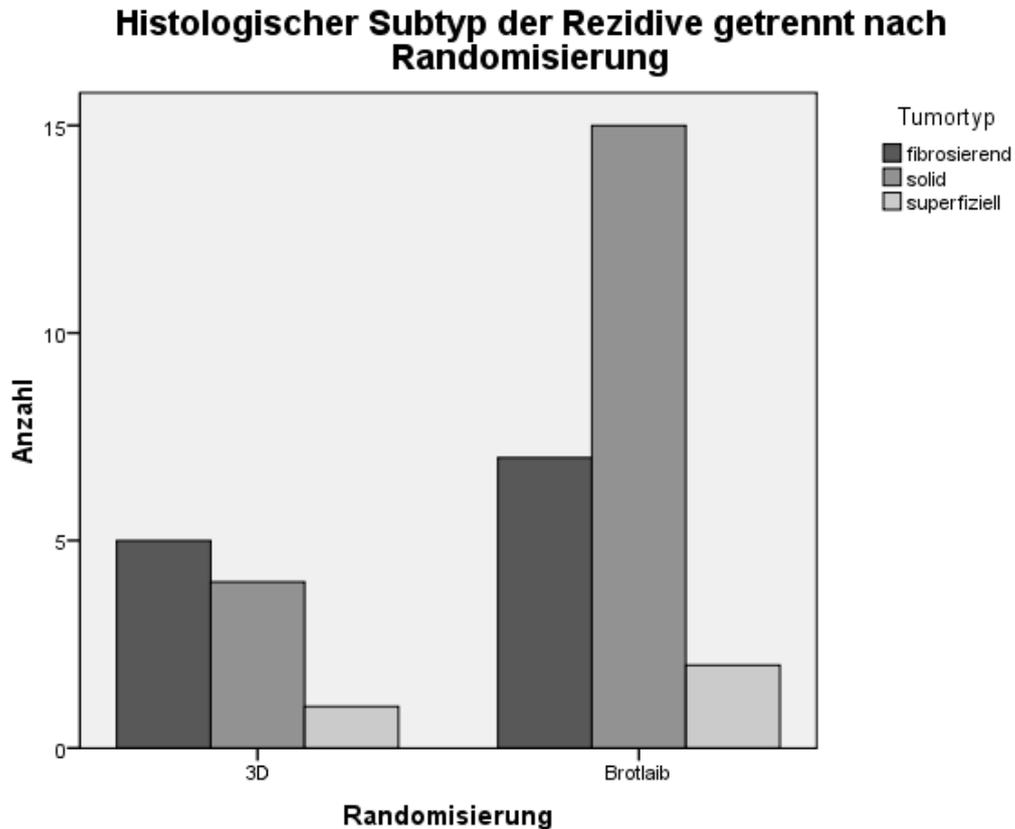


Abbildung 14, Rezidive nach histologischem Ausgangstyp pro Arm

Auf die Hinzunahme der superfiziellen Tumoren als Untergruppe wurde aufgrund der sehr geringen Zahl ($n=3$) in der weiteren Auswertung verzichtet. Es wurde folgend eine Kontingenzanalyse der fibrosierenden und nodulären Ausgangstypen der Rezidive auf die beiden Auswertungsverfahren getrennt erstellt.

Für die 3D-Histologie ergibt sich folgende Verteilung:

Kontingenzanalyse der Rezidive nach Tumortyp (3D-Histologie)

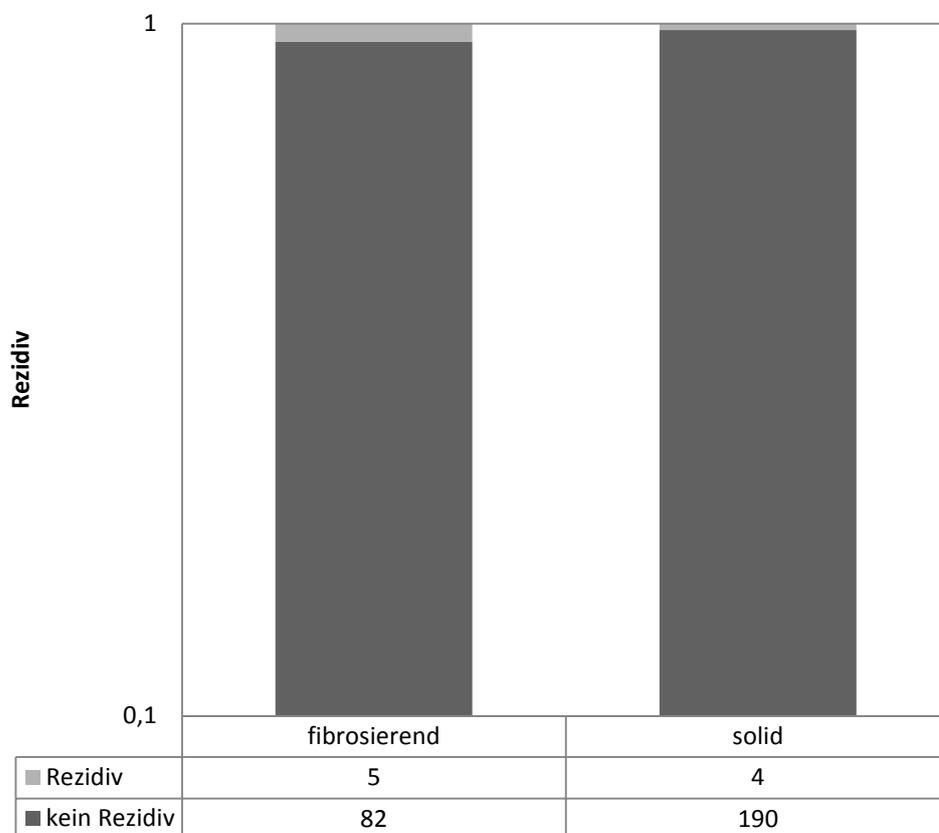


Abbildung 15, Kontingenzanalyse nach Tumortyp bei 3D-Histologie

In der Gruppe der Brotlaib-Histologie ergibt sich das folgende Bild:

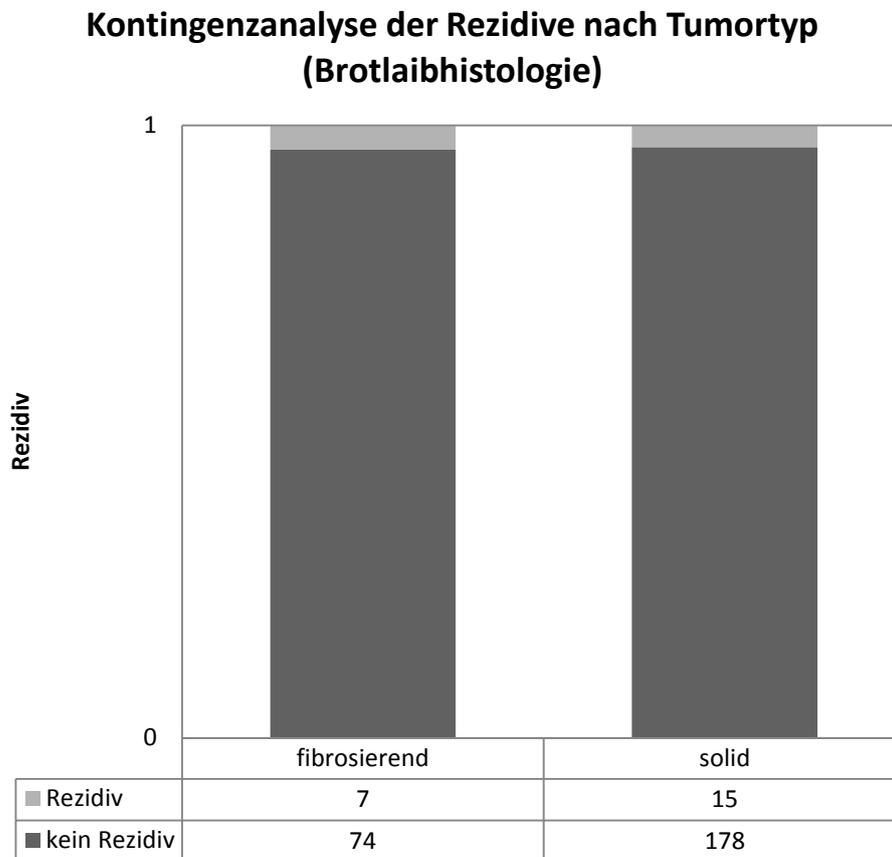


Abbildung 16, Kontingenzanalyse nach Tumortyp bei Brotlaib-Histologie

Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit wurden die ermittelten Werte in Tabelle 8, Rezidive nach histologischer Subgruppe getrennt, zusammengetragen.

Tabelle 8, Rezidive nach histologischer Subgruppe getrennt

Tumortypen	Gesamt	Brotlaib-Gruppe	3D-Histo-Gruppe	Signifikanz (Pearsons Chi-square 2-Sided)
nodulär	347	172	175	nicht signifikant
Rezidive	19 (5,5%)	15 (8,7%)	4 (2,3%)	p<0,008
fibrosierend	146	70	76	nicht signifikant
Rezidive	12 (8,2%)	7 (10%)	5 (6,6%)	nicht signifikant
andere	76	40	36	
Rezidive	3 (4%)	2	1	

Lediglich der noduläre Typ zeigte mit $p < 0,008$ einen signifikanten Unterschied beim Wiederauftreten in der Brotlaib-Gruppe. Beim fibrosierenden Typ zeigt sich kein bevorzugtes Wiederauftreten in Bezug auf eine der beiden histologischen Verfahren. Wie zu Beginn des Unterkapitels erwähnt, ist eine Testung aufgrund der zu geringen Fallzahl der anderen Subtypen nicht aussagekräftig.

3.3.3. Rezidive nach Tumorgröße bei Erstexzision

Um die Vergleichbarkeit des vorliegenden Kollektivs zu bestehender Literatur zu ermöglichen, wurde zusätzlich eine weitere Aufteilung der primären Tumorausgangsgröße in zwei Gruppen mit der Trennung von $\leq 15\text{mm}$ und $> 15\text{mm}$ vorgenommen. Es zeigt sich in der Verteilung kein signifikanter Unterschied, womit von einer gleichmäßigen Gruppenverteilung ausgegangen werden kann.

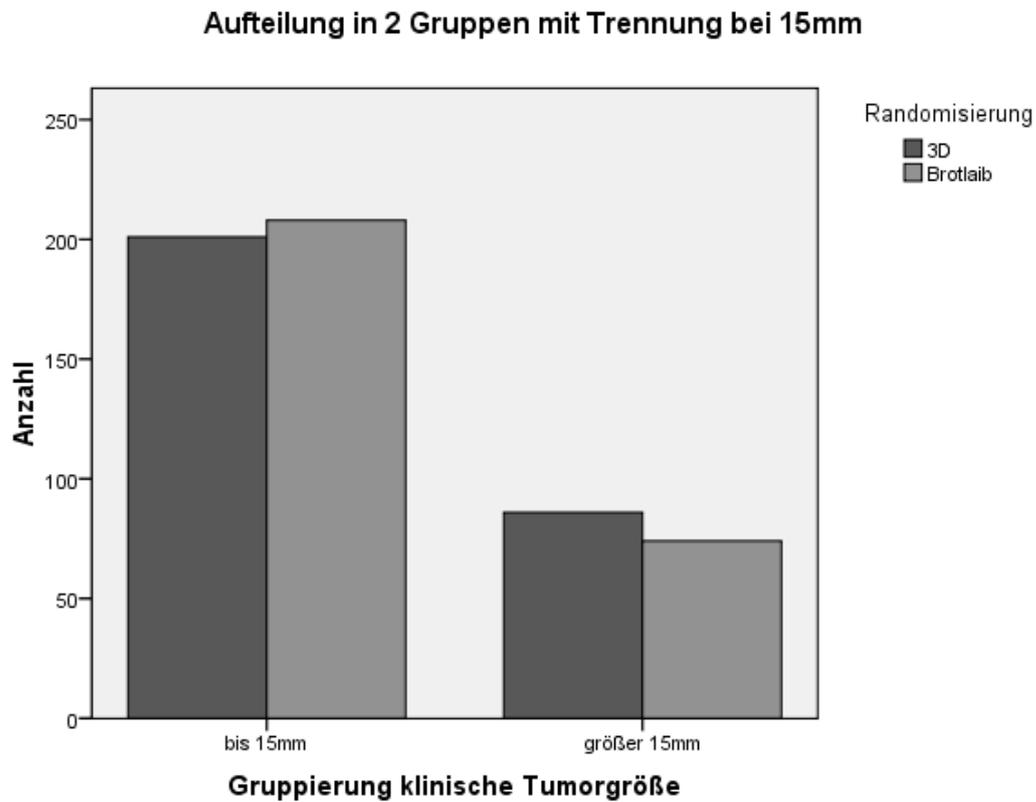


Abbildung 17, Übersicht bei Aufteilung auf 2 Gruppen mit Trennung bei 15mm

Zur Veranschaulichung der Aufteilung in die Gruppen mit Trenngrenze 15mm und der aufgetretenen Rezidive folgen die Werte in Tabellenform in Tabelle 9, Rezidivübersicht Gruppengetrennt mit TrenngröÙe 15mm, sowie in den Abbildungen 18 und 19.

Tabelle 9, Rezidivübersicht Gruppengetrennt mit Trenngröße 15mm

Tumor-Durchmesser	Gesamt	3D-Histologie	Brotlaib-Technik	Signifikanzwert
0-15mm	409	201	208	
Rezidive	20 (4,9%)	5 (2,5%)	15 (7,2%)	nicht signifikant
>15mm	160	86	74	
Rezidive	14 (8,8%)	5 (5,8%)	9 (12,2%)	nicht signifikant

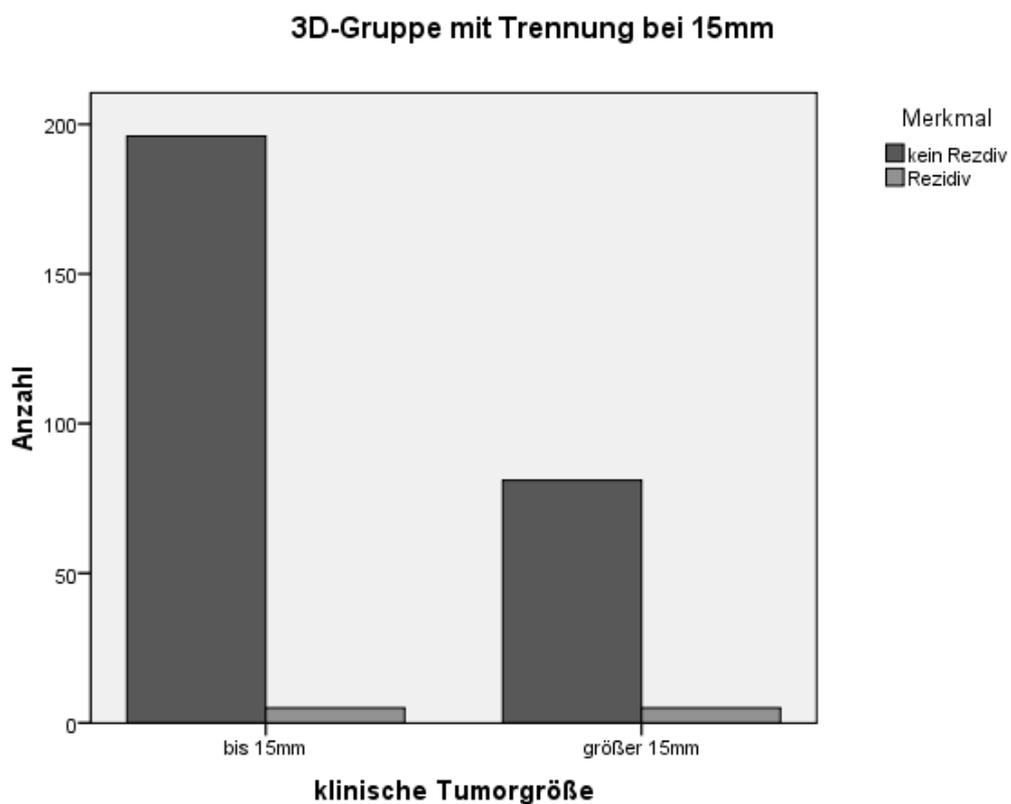


Abbildung 18, 3D-Gruppe mit Trennung bei 15mm

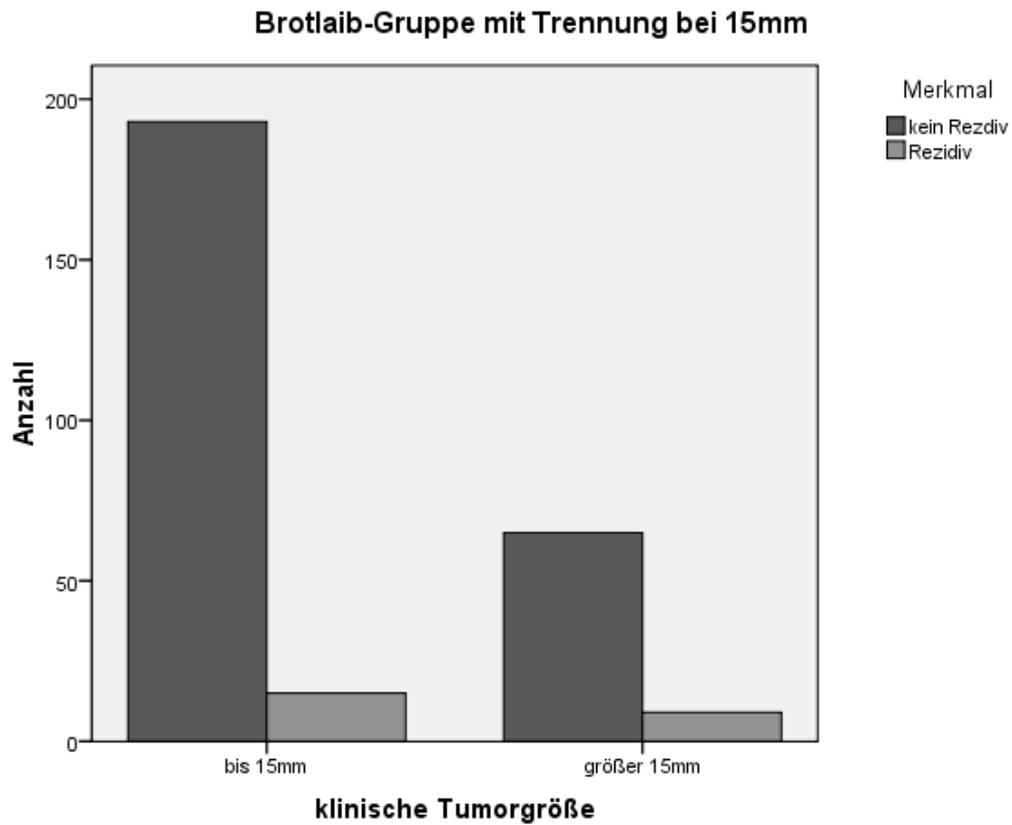


Abbildung 19, Brotlaib-Gruppe mit Trennung bei 15mm

Es zeigt sich mit $p < 0,16$ in der 3D und $p < 0,19$ in der Brotlaibgruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rezidiventstehung und der primären Tumorgroße. Es lässt sich aus der Häufigkeit der auftretenden Tumoren interpretieren, dass größere Tumoren jedoch häufiger Rezidive entstehen lassen.

3.3.4. zeitliches Auftreten der Rezidive

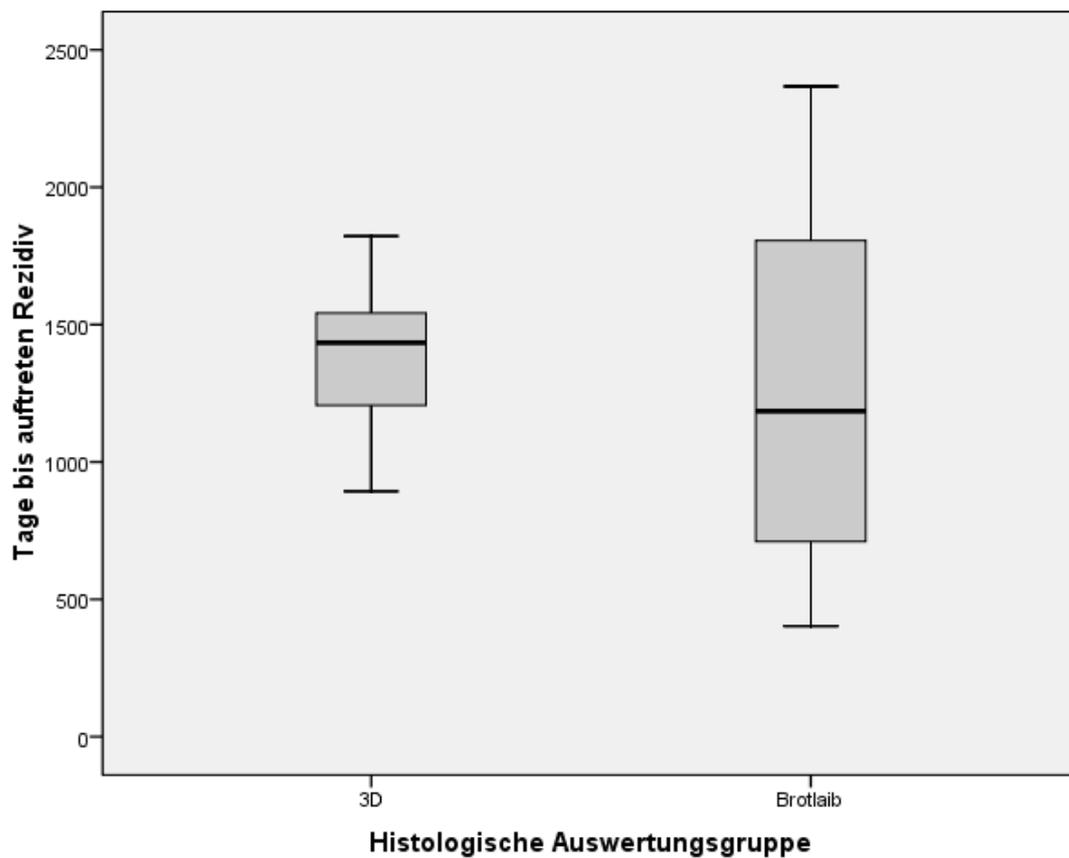


Abbildung 20, zeitliches Auftreten der Rezidive

Mit $p < 0,371$ im Pearson Chi-Square Test (2-sided) zeigt sich keine Signifikanz für einen Unterschied im zeitlichen Auftreten der Rezidive. Während im Schnitt in der 3D-Gruppe die Rezidive nach 1401,5 Tagen (Min. 893 Tage, Max 1822 Tage) auftraten, waren es in der Brotlaib-Gruppe 1231,8 Tage (Min. 402 Tage, Max. 2367 Tage). Graphisch ist eine leichte Tendenz zu früheren Rezidiven in der Brotlaib-Gruppe erkennbar, letztendlich lässt sich allerdings nicht beweisen, dass in einer Gruppe statistisch mit einem zeitlich früheren (oder späteren) Auftreten von Rezidiven zu rechnen ist.

3.4. Überlebenskurve nach Kaplan-Meier

Es wird für beide Studienarme eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt, als Ereignis wird „Rezidiv“ gewählt.

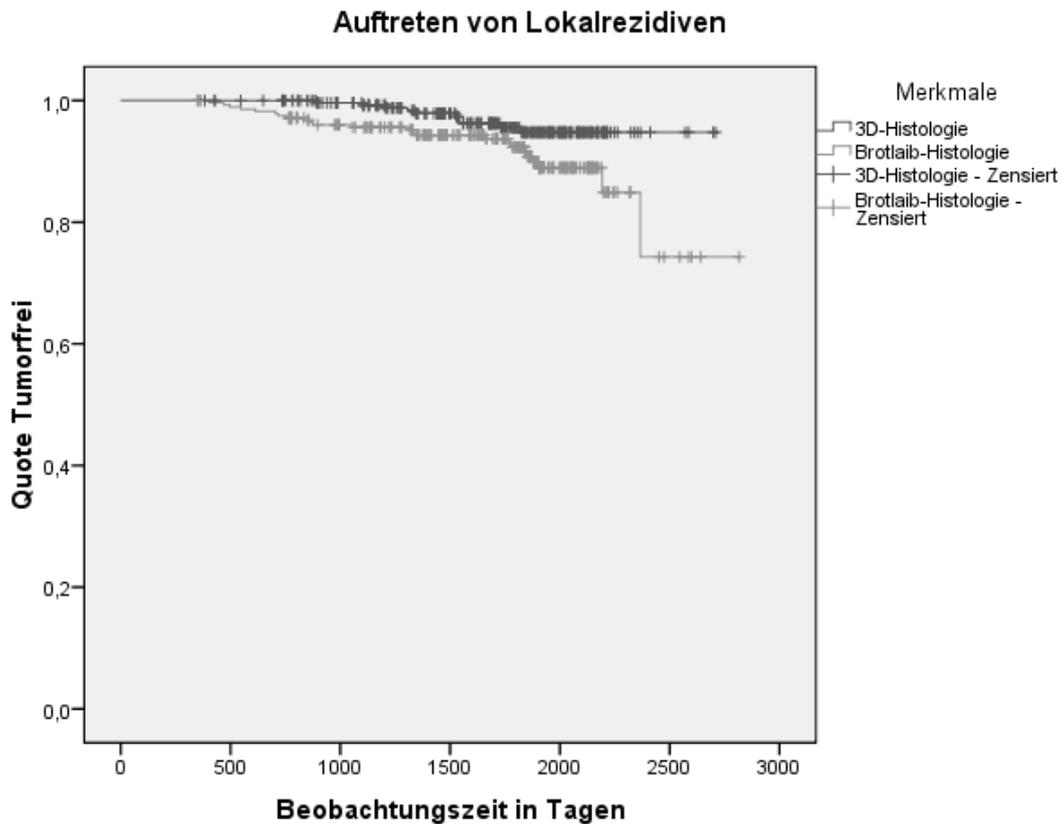


Abbildung 21, Kaplan-Meier Kurve der Lokalrezidive

Mit signifikantem Unterschied ($p < 0,017$, Log-Rank/ Mantel-Cox, df 1) zeigt sich die rezidivfreie Zeit im Vergleich der beiden Studienarme. Der Median ist in beiden Nachbeobachtungsgruppen auf die Zeit bezogen fast identisch (s. Abschnitt 3.2.2), was für eine gute Vergleichbarkeit der Arme spricht.

4. Diskussion

Diese Arbeit ist separater Bestandteil einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie zum Basalzellkarzinom der Universitäts-Hautklinik in Tübingen. Es wird hier die sogenannte Brotlaib-Technik mit einer 3D-histologischen Randkontrolle, in randomisierter, verblindeter Form verglichen, um eine Aussage über die Rezidivraten der Verfahren treffen zu können. Nach der Vorarbeit von Böhringer [2], die sich im Speziellen auf die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen bezogen hat, soll diese Studie das Augenmerk auf die Rezidivraten legen.

Bisher ist in der Literatur, abgesehen von der Vorstudie dieser Arbeit, gerade einmal eine Studie zu finden, die den strengen Kriterien prospektiv und randomisiert in Bezug auf die histologische Auswertung von annähernd identisch großen Basalzellkarzinomen, wie in dieser Studie, im Vergleich zueinander stand hält. Dieses Kollektiv wurde zu verschiedensten Zeiten untersucht und von drei Autoren in drei Arbeiten publiziert [16, 28, 29]. Kofler et al. untersuchten an der eigenen Klinik ebenfalls randomisiert prospektiv, jedoch wurden hier Kürrettage-Gruppe gegen Brotlaib-Histologie und 3D-Histologie bei nodulären Basalzellkarzinomen bis 10mm verglichen [32].

4.1. Datenerhebung und Daten

Es stellte sich bei der Datenerhebung heraus, dass die akquirierten Daten aus den Fragebögen deutlich weniger Aussagekraft hatten, als von vornherein geplant war. Obwohl explizit das entsprechende Karzinom, welches in die Studie inkludiert war, mit Lokalisation vorgegeben war, wurde von vielen Patienten darauf gar nicht eingegangen. Vielfach wurden die Fragebögen individuell verändert und weitere, neu aufgetretene Malignome verschiedenster histologischer Typen und Lokalisationen aufgeführt. Mehrfach wurde „ja“ bei Rezidiv angekreuzt, bei persönlicher Nachfrage war jedoch an anderer Stelle ein weiteres Basalzellkarzinom entstanden und dies vom Patienten als Rezidiv klassifiziert. Ein gehäuftes Auftreten von weiteren Basalzellkarzinomen bei Patienten, die bereits an einem Basalzellkarzinom erkrankt sind, kann wie bei

Wehner et al. [33] bewiesen, hier auf jeden Fall vom subjektiven Eindruck ebenso bestätigt werden, da bei einer nicht unerheblichen Zahl der Fragebogen-Rückläufer weitere BCC angegeben wurden.

Auch das Thema Datenschutz soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben. Bei weitaus mehr als 50 Fragebögen, die nach den strengen Datenschutzrichtlinien lediglich eine Verschlüsselungsnummer zur Identifikation trugen, waren bei Rücksendungen persönliche Grüße und/ oder Danksagungen an das OP-Team, den Operateur, weitere Beteiligte oder das Studienteam aufgeführt. Ebenso wurden mehrfach persönliche Adressangaben oder –stempel mit dem Klarnamen des Patienten aufgebracht. Dies spricht aus unserer Sicht für eine hohe Patientenzufriedenheit und noch deutlicher für ein sehr großes Vertrauen gegenüber der Klinik und deren Mitarbeiter.

Auch die eingeholten Daten des Tumorregisters CCC waren für diese Studie weniger gewinnbringend als angenommen. Zwar waren tatsächlich fast alle Patienten im Register geführt, jedoch war die Lokalisationsangabe, vor allem bei mehreren vorliegenden Basalzellkarzinomen bei einem Patient, nicht genau genug differenziert. Weiter waren bei einigen Patienten Rezidive gelistet, die bei Nachforschungen nicht bestätigt werden konnten, genauso oft aber auch der gegenteilige Fall, dass kein Rezidiv eingetragen war, aber beweisbar vorlag. Allerdings führten diese Informationen dazu, dass jeder Tumor so genau wie möglich nachverfolgt wurde.

Die Komponente der SAP-Recherche im klinikeigenen System war für diese Arbeit am Gewinnbringendsten, wenn gleich mit sehr hohem zeitlichem Aufwand verbunden. Die überwiegende Mehrheit der Patienten dieser Studie waren regelmäßig zu Nachsorgeterminen in der Ambulanz erschienen und wurden dabei im SAP-System erfasst, sodass etwaige Rezidive und damit verbundene Rezidiv-Operationen belegbar mit histologischer Beurteilung eingesehen werden konnten. In Kombination mit den nochmals gezielt extra versendeten Fragebögen und den dort angegebenen Hautärzten konnten auch diejenigen Patienten nachverfolgt werden, die die Nachsorge bei niedergelassenen Hautärzten durchführen ließen und weiter noch lassen.

Letztendlich war die Kombination aus den geschilderten Nachsorgeregimen recht erfolgreich, so blieben nur 7,5% der Patienten, die gar nicht erreicht werden konnten. Dies ist im Literaturvergleich der geringste Wert, Leibovitch et al. konnten von 11127 Patienten gerade einmal 30% (n=3370) im 5-Jahres Follow-up erreichen [34], Mosterd et al. hatten zu 15,4% der Patienten nach 5 Jahren keinen Kontakt herstellen können [28]. Mit einer reinen Brief-Nachsorge konnten Häfner et al. in einer vorangegangenen Studie von 13,7% der Patienten keine Antworten erhalten [35].

Die gewonnenen Daten selbst sind im Gesamten mit denen der Vorstudie sowie der aktuellen Literatur vergleichbar. Auch wenn sich das Kollektiv minimal zu Böhringer unterscheidet, sind sowohl Fallzahlen, Verteilung der histologischen Subtypen als auch Patientenmerkmale nahezu identisch.

Mit 315 männlichen und 254 weiblichen Patienten bestätigt sich auch in dieser Arbeit eine leichte Bevorteilung des männlichen Geschlechts in der Prävalenz.

Das Alter der Patienten bei OP betrug im Schnitt 71 Jahre, identisch mit dem Alter der Patienten in der Vorarbeit von Böhringer et al und somit erneut leicht über dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt (59 bis 70 Jahre). Dies kann einerseits an der älter werdenden Gesellschaft, wie von Böhringer postuliert, liegen, andererseits aber auch an der hohen Lebensqualität und der überdurchschnittlichen Lebenserwartung in der Region um Tübingen [36].

Die Lokalisation der Tumoren wurde von Böhringer bereits ausführlich in den wissenschaftlichen Kontext gesetzt und darf hier als identisch betrachtet werden. Mit 68,5% lassen sich die Basalzellkarzinome der H-Zone zuordnen, was im Vergleich zu Smeets et al. (79% der SE-Gruppe, 83% der MMS-Gruppe) leicht geringer ausfällt [16].

4.2. Rezidive

Die 5-Jahres-Rezidivrate bei chirurgischen, histologisch kontrollierten Verfahren wird mit 2-8% in der Literatur angegeben [37, 38]. In vorangegangenen Studien der eigenen Klinik von Hafner et al. [35] sowie Eberle et al. [39] sogar nur mit einer Rezidivrate von 1% beschrieben. Diese Arbeit stützte sich jedoch nur auf die histologisch verifizierten Angaben der Briefnachsorge, wodurch die Prozentzahl als deutlich zu gering eingeschätzt werden kann. In der vorliegenden Studie beträgt die Gesamt-Rezidivrate 6%, in der 3D-Histo-Gruppe 3,5% und in der konventionellen Histo-Gruppe sogar 8,4%. Die Gesamt-Rezidivrate lässt sich mit der oberen Grenze der Literaturangaben in Deckung bringen, liegt jedoch deutlich über dem Ergebnis der Arbeiten von Eberle und Hafner. Auch wenn der Beobachtungszeitraum von Hafner mit 3,9 Jahren geringer als der in der vorliegenden Arbeit war, kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der 6 Monate längeren Beobachtungszeitraum exponentiell mehr Rezidive aufgetreten sind. Bei Smeets et al. wird von 3% Rezidivrate im Arm der seriellen Histologie berichtet, während im Arm der Moh`s Micrographic Surgery (MMS) von lediglich 2% Rezidiven berichtet wird [16]. Dieser Studie muss der sehr kurze Nachbeobachtungszeitraum von lediglich 30 Monaten entgegen gehalten werden, zudem wird das Nachsorgeregime bzw. im Speziellen die explizite Suche nach Rezidiven nicht dargelegt. Auch Kofler et al. berichten von geringeren Rezidivraten, in der Brotlaib-Gruppe beträgt diese 5,5%, in der 3D-Gruppe sogar nur 0,9% [32]. Auch in dieser Studie von Kofler et al ist die Beobachtungszeit mit 3,9 Jahren geringer als in dieser, der Rezidiv-Wert der 3D-Gruppe erscheint im gesamten Literaturvergleich als einer der niedrigsten zu sein [32]. Hier ist besonders beachtenswert, dass diese 3D-Gruppe als Kontrollgruppe in der Studie mitgeführt wurde und im klinischen Routine-Betrieb an derselben Klinik operiert wurde, an der auch diese hier vorliegende Studie durchgeführt worden ist. Die Gruppe der Operateure kann also somit als identisch angesehen werden. Die höhere Rezidivrate hier in dieser Studie kann letztendlich nur mit der besonders aufwändigen Nachsorge erklärt werden, die in dieser Form noch in keiner Vorarbeit in der Literatur belegt ist.

Sehr deutlich und signifikant belegbar ist die geringere Rezidivrate in der 3D-Histo-Gruppe im Vergleich zur konventionellen Brotlaib-Histologie-Gruppe (3,5% vs. 8,4%). Dies war aufgrund der doppelt so häufigen Nachexzisionsrate in der 3D-Gruppe bereits von Böhlinger so erwartet worden, entspricht jedoch aber nicht exakt dem mathematischen Verhältnis von „doppelt so häufig nachexzidiert – halb so viele Rezidive“. Vielmehr ist die Zahl der Rezidive in der Brotlaibgruppe mehr als doppelt so hoch (erwartet/ errechnet 7%, ist: 8,4%) als in der verglichenen Gruppe, und das, obwohl bei erkannten Tumorausläufern in der Erst-Beurteilung bei der dann folgenden Re-OP die 3D-Histologie angewendet wurde.

Signifikant Häufiger kam es bei den nodulären Basalzellkarzinomen in der Brotlaib-Gruppe zu Rezidiven (15 zu 4 Fällen). Dies ist verwunderlich, da gerade die nodulären Subtypen eigentlich weniger zu Lokalrezidiven neigen. In der Literatur gibt es weiterhin auch keinen Hinweis darauf, dass Randausläufer eines histologischen Subtyps schwerer oder komplizierter im Präparat zu erkennen sind als andere. Hier stellt sich die Frage, ob die zu geringe Anzahl der Rezidive für einen statistischen Zufallstreffer gesorgt haben. Bei den fibrosierenden Basalzellkarzinomen gab es hingegen kein signifikant bevorzugtes Rezidivaufreten in einer der histologischen Gruppen, jedoch lässt sich eine Tendenz zu geringeren Lokalrezidiven in der 3D-Gruppe erkennen (6,6% vs. 10,9%). Dies wäre mit der höheren Sensitivität bei der histologischen Begutachtung der Randausläufer in der 3D-Gruppe in Deckung zu bringen. Allerdings muss hier ebenso bei der Interpretation der Statistik die sehr geringe Größe der Fallzahlen, die Rezidive gebildet haben, beachtet werden.

Eine niedrigere Rezidivrate in der 3D-Gruppe lässt sich sowohl in der Untergruppe der Tumorgöße bis 15mm als auch in der Untergruppe von 15-30mm (hier nicht signifikant) finden, zudem bilden die Basalzellkarzinome in der H-Zone in dieser Arbeit häufiger Rezidive als in den anderen Regionen. Auch wenn dieser erkannte Unterschied nicht signifikant ist, sprechen die absoluten Zahlen (6,7% vs. 4,1%) deutlich dafür und decken sich mit den Angaben der anderen Autoren [15, 16]. In der Arbeit von Mosterd et al. wird zum Beispiel nur

vom Auftreten der Rezidive in der H-Zone berichtet, während an anderen Lokalisationen gar keine Rezidive entstanden sind [28].

Das vermehrte Auftreten von Rezidiven in der H-Zone erscheint, wie bereits mehrfach in der Literatur ausgeführt, aufgrund der Ätiologie des Basalzellkarzinoms und des Zusammenhangs mit UV-Exposition als durchaus nachvollziehbar. Zudem zeigt sich im Literaturvergleich, dass diese Tumoren in der H-Zone öfter inkomplett exzidiert werden, mehr Nachresektionen nötig sind und trotzdem die Rezidivrate höher als außerhalb dieser Zone liegt [15, 40, 41]. Dadurch, dass die H-Zone verschiedene Regionen vereint, gibt es gerade bei den Übergängen dieser Regionen subjektive Zuordnungsschwierigkeiten. Die Haut ist hier zudem dünn, allen voran in den Regionen um Ohr und Auge, was beim Einbetten und Auswerten der Präparate entsprechende Schwierigkeiten mit sich bringen kann. Stellvertretend sei hier die Schrumpfung der Präparate bei Formalineinbettung oder die Fragmentbildung am Rand zu nennen, wie es bereits Boulingez et al. sowie Griffith et al. publiziert haben [42, 43].

Insgesamt muss bei der Rezidivrate allgemein im Vergleich zur Literatur die dort jeweils verwendete, histologische Untersuchungsform genau betrachtet werden. Es ist bekannt, dass in dieser Auswertung nationale Unterschiede bestehen. In den USA und vor allem der Schweiz wird Moh`s surgery (Gefrierschnitte) vorrangig benutzt, während in Deutschland, wie auch in dieser Studie, die 3D-Histologie auf Ebene einer Paraffinschnitttechnik angewendet wird [24, 35, 39]. Auch wenn prinzipiell beide Verfahren zur 3D-Histologischen Auswertung zählen, sind die entscheidenden Details wie Fixierung und Schnittführung differierend.

4.3. Sicherheitsabstände/ Re-OP`s

Die Sicherheitsabstände bei Exzision wurden vom Operateur immer so groß wie möglich gewählt, wo es ästhetisch und funktionell vertretbar war. Primäres Ziel bei jeder Exzision war die Vermeidung von Re-OP`s, getreu Bisson et al. [44]. Gerade im Gesicht, wo funktionelle und vor allem ästhetische Aspekte bei einer Resektion extrem hoch sind, hat sich in den letzten Jahren die 3D-Histologie als sehr vorteilhaft erwiesen [45]. In dieser Studie jedoch zeigte sich formal in der 3D-Gruppe ein in Summe über alle Exzisionen größerer Sicherheitsabstand (SHAsum) von 4,23mm gegenüber 3,72mm in der Brotlaib-Gruppe. Dies widerspricht Muller et al, die postulierten, dass bei 3D-Histologie kleinere Defekte bei Entnahme entstehen als bei konventioneller Histologie [46]. Fraglich hierbei ist jedoch das Studiendesign von Muller et al, die im Studienarm der Moh`s-Histology-Group einen initialen Sicherheitsabstand von 2mm genommen haben, im Arm der konventionellen Histologie aber direkt den Sicherheitsabstand auf 4mm verdoppelten [46]. In dieser vorliegenden, verblindeten Studie war der Sicherheitsabstand initial in beiden Gruppen nahezu identisch (3,11mm vs. 3,15mm). Somit hatte dieses Studiendesign keinerlei Einfluss auf den Sicherheitsabstand, wohingegen bei Muller et al. schon das Studiendesign alleine einen Einfluss auf die Größe des Defekts bewirkt und im hypothetischen Fall, dass sämtliche Karzinome R0-reseziert wurden, einen um 100% größeren Sicherheitsabstand in der konventionellen Histologie-Gruppe entstehen lässt.

Aufgrund der postulierten, und in der Literatur belegten, höheren Sensitivität für Randausläufer der Basalzellkarzinome in der 3D-Histologie ist per Se von einer höheren re-OP-Rate auszugehen. Dies zeigt sich auch in dieser Studie, mit 39,4% versus 20,9% waren mehr Re-OP`s im Arm der 3D-Histologie notwendig. In der Addition der Sicherheitsabstände bei Exzision spiegelt sich dieses ebenfalls wieder, bei mehr Operationen steigt auch dieser Abstand (4,23mm vs. 3,72mm in der konventionellen Histologie). Wie bereits erwähnt, lag der primäre Sicherheitsabstand in beiden Gruppen initial bei vergleichbaren 3,11mm bzw. 3,15mm. Dies spricht eindeutig dafür, dass der weitere

Sicherheitsabstand lediglich auf die Anzahl der weiteren Exzisionen zurückzuführen ist, und nicht auf das jeweilige Auswertungsverfahren.

4.4. zeitliches Auftreten der Rezidive

Wie in Abbildung 20, zeitliches Auftreten der Rezidive, zu erkennen ist, liegen die Zeiträume des Auftretens von Rezidiven bei beiden histologischen Auswertungsgruppen eng beieinander. Mit 1401,5 Tagen (entspricht ca. 3,8 Jahre) im Mittel für das Auftreten von Rezidiven in der 3D-Gruppe, bzw. 1231,8 Tagen (entspricht ca. 3,4 Jahre) in der Brotlaib-Gruppe lässt sich signifikant kein Unterschied berechnen. Rein graphisch lässt sich jedoch eine Tendenz zu früherem Auftreten von Rezidiven in der konventionellen Histo-Gruppe erkennen. Aufgrund dieser langen Zeiträume muss die am ehesten vergleichbare Arbeit von Smeets et al. [16] mit einer bereits angesprochenen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten (entsprechend 2,5 Jahren) noch kritischer gesehen werden, da davon auszugehen ist, dass noch gar nicht alle Rezidive erfasst sein können, weil diese eben noch gar nicht entstanden sind. Die Folgearbeit von Smeets, Mosterd et al, beschreibt dahingehend vom identischen Kollektiv eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren [28], van Loo et al. beschreiben sogar 10 Jahre Follow-up [29]. Hier wird bei Mosterd et al. von einer geringeren, jedoch nicht signifikanten Rezidivrate in der 3-DHistologie-Gruppe berichtet [28], während bei van Loo et al. die Rezidivrate in der 3D-Gruppe signifikant geringer ausfällt [29]. Bei beiden Studien wird jedoch jeweils nur ein Zeitrahmen der Rezidiventstehung angegeben. Mosterd beschreibt das Intervall zwischen 9,9 und 58,8 Monaten ohne Angabe des Mean-Wertes [28], noch ungenauer wird in der Folgearbeit unterteilt. Van Loo beschreibt lediglich 44% der Rezidive im 5-Jahres-Follow up und 40% im Zeitraum von 5 bis 10 Jahren [29]. In der Aktuellen S2k-Leitlinie wird mit 70%iger Wahrscheinlichkeit ein Wiederauftreten im Zeitraum von 3 Jahren gerechnet, wobei es Rezidive auch nach Intervallen von größer 10 Jahren geben kann [20]. Im direkten Vergleich der Kaplan-Meier Kurve dieser Arbeit (Abbildung 21, Kaplan-Meier Kurve der Lokalrezidive) zur publizierten Kaplan-Meier Kurve von van Loo [29] lassen sich jedoch bei beiden Kurven zum Ende hin steile Abfälle der

konventionellen Histologie-Gruppe erkennen. Dies zeigt somit ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven in dieser Gruppe bei van Loo bei ca. 96 Monaten (= 8 Jahre) [29]. In dieser Arbeit fällt die Kurve sehr steil ab ca. 2250 Tagen (entsprechend ca. 75 Monaten oder 6,25 Jahren). In den ersten 36 Monaten, in denen nach den Angaben in der aktuellen Leitlinie mit 70%er Wahrscheinlichkeit mit Rezidiven zu rechnen wäre [20], sind hingegen sehr wenige Rezidive aufgetreten. Dies lässt die Mutmaßung zu, dass Basalzellkarzinome deutlich später Rezidive bilden, als es aktuell in der wissenschaftlichen Literatur angenommen wird. Warum allerdings bei beiden Studien die sprunghafte Zunahme der Rezidive zum Ende hin erfolgt, kann nicht abschließend geklärt werden. Zudem differieren die Zeiträume, in der dieses Phänomen in den beiden Studien auftritt, um fast 2 Jahre.

Bei allen drei Studien (Smeets, Mosterd, van Loo) werden im Setting primäre Basalzellkarzinome genauso ausgewertet wie initial in die Studie inkludierte Rezidive [16, 28, 29]. Mosterd et al. berichten jedoch selbst, dass bei voroperierten Basalzellkarzinomen von einer Risiko-Konstellation auszugehen ist, denn hier ist mit einer deutlich erhöhten Rezidiventstehung zu rechnen [28]. Auch in der aktuellen Leitlinie wird das Rezidivrisiko von voroperierten Basalzellkarzinomen als deutlich höher angesehen, als bei Primär-Operationen [3]. Dieses Problem wurde in der hier vorliegenden Studie eliminiert, da nur primäre Basalzellkarzinome inkludiert wurden. Somit ist von einer gleichmäßigen Wahrscheinlichkeitsverteilung für eine Rezidiventstehung über alle Basalzellkarzinome hinweg auszugehen.

4.5. Gesamtschau

Es hat sich in dieser Studie gezeigt, dass bei den durch die 3D-Histologie untersuchten Basalzellkarzinomen signifikant weniger Rezidive entstanden sind, als durch die konventionelle, serielle Brotlaib-Histologie. Allerdings wird auch aufgezeigt, dass der Sicherheitsabstand mit der notwendigen Anzahl von Nachexzisionen steigt, also die Defekte nach der 3D-Histologie größer werden,

als bei der Brotlaib-Histologie. Mit dem Hintergrundwissen, dass auch R₁-resezierte Tumoren teils nach Jahren keine Rezidive bilden, wie bei Kofler et al. beschrieben [32] oder bei Breuninger et al. publiziert [47], stellt sich die Frage, ab welchem Kosten-Nutzen-Verhältnis von Rezidivfreiheit zu größerem Defekt tatsächlich mehr nachexzidiert werden muss.

Unter der Annahme, dass bei der Brotlaib-Histologie mehr Tumorausläufer unbekannt bleiben, das Verfahren jedoch finanziell günstiger ist [16], bietet sich die Anwendung vor allem dort an, wo nach der Risikostratifizierung des Basalzellkarzinoms mit weniger Rezidiven zu rechnen ist. Dies wären somit vor allem kleine Basalzellkarzinome, die sich nicht in der H-Zone befinden. Ob man diese Zugehörigkeit zur H-Zone allerdings tatsächlich mit einbezieht oder nur die Größe als ausschlaggebendes Argument betrachten sollte, kann nicht abschließend geklärt werden. In vielen Kliniken ist es tatsächlich gängige Praxis, für kleinere Basalzellkarzinome die Brotlaib-Histologie zu benutzen, ab einer festgelegten Größe jedoch zur 3D-Histologie zu wechseln. Dies geschieht auch aus Gründen der Praktikabilität, da serielle Schnitte bei größeren Tumoren sehr aufwendig werden [1, 2]. Der Cut-Off zum Wechsel der Verfahren wird jedoch immer eine Expertenmeinung bleiben, denn genau berechnen, ab welcher Tumorgöße die geringere Nachexzisionsrate die höhere Rezidivrate in Kauf nehmen lässt, wird man dies nie können. Hier sind zu viele Variablen mit einzubeziehen, die allesamt einer großen Schwankungsbreite mit Unsicherheitsfaktor unterliegen.

Ungeachtet davon steht es außer Frage, dass die 3D-Histologie als sensitivstes Verfahren der aktuellen, histologischen Methoden in jedem Fall den Vorzug gegenüber der seriellen Schnittaufbereitung erhalten sollte, wenn es um Hochrisiko-Tumoren oder um Lokalisationen an ästhetischen und funktionellen Schlüsselstellen geht. Gerade hier ist es wichtig, so viele Tumorausläufer wie technisch möglich, zu entdecken und chirurgisch zu entfernen, um keine Rezidive zu erhalten.

Zum Thema Rezidivrate ist bei dieser Studie aufgefallen, dass es sogar in ein und derselben Klinik bei gleichen Operateuren und Verfahren zu

unterschiedlichen Rezidivraten kommen kann. Nach Matthäus 7:8 „wer sucht, der findet“ [48] stellt dies auch im internationalen Vergleich der Literatur ein Problem dar, wenn es tatsächlich darauf ankommt, wie gründlich nach Rezidiven geforscht wurde. Es gilt zu bedenken, dass jede Klinik bei der Publikation der Daten im bestmöglichen Licht stehen möchte und hohe Rezidivraten nicht zur hochrangigen Publikation geeignet sind. Als Anregung für zukünftige Arbeiten kann vielleicht ein wissenschaftlicher Standard etabliert werden, anhand dessen das Regime zur Nachforschung von Rezidiven festgelegt wird. Denn nur so werden die Raten annähernd vergleichbar werden.

Es ist zu hoffen, dass eine zukünftige, elektronische Patientenakte nach Beseitigung der datenrechtlichen Probleme mit der Möglichkeit des Abgleichs aller Verlaufsdaten hier mehr Licht ins Dunkel bringen kann.

5. Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste, maligne Tumor des Menschen in den mitteleuropäischen Regionen und wird in der Inzidenz in Zukunft steigen. Vor allem UV-Exposition gilt als Risikofaktor, weswegen ein Auftreten in der UV-begünstigten H-Zone im Gesicht prädisponiert ist. Therapeutisch existieren mehrere Varianten, wovon die chirurgische Exzision mit lückenloser, histologischer Randschnittbeurteilung mit der größten Evidenz belegt ist. Allerdings gibt es bisher in der Literatur nur eine randomisierte Studie der Autoren Smeets, Mosterd und van Loo zum Vergleich dieser Methode zur konventionellen Brotlaibhistologie, die ebenfalls etabliert und wissenschaftlich anerkannt ist.

In dieser großen, prospektiv-randomisierten und erstmals verblindeten Studie wurden 569 Basalzellkarzinome untersucht. Die histologische Begutachtung erfolgte entweder mittels 3D-Histologie oder per Brotlaibhistologie in Paraffineinbettung. Die Gruppen unterschieden sich statistisch weder im Alter der Patienten noch in Tumorlokalisierung, Tumortyp, Tumor-Durchmesser oder des primären Sicherheitsabstands bei Entnahme.

In der Brotlaib-Gruppe war in 21% der Fälle eine Re-OP notwendig, in der 3D-Gruppe sogar in mehr als 39%. Die Summe der Sicherheitsabstände der Exzision war in der 3D-Gruppe, entgegen der aktuellen Meinung der Literatur, größer als in der konventionellen Gruppe. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der in der Literatur einmaligen Verblindung kein Unterschied der Exzisionsabstände bei der Primärexzision bestand.

Rezidive traten im Durchschnitt von ca. 3,6 Jahren nach der Exzision auf, signifikant ($p < 0,013$) häufiger in der Gruppe der Brotlaib-Histologie (24 vs. 10). Auch in der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für den Arm der 3D-Histologie. Es bestand eine Tendenz zu häufigeren Rezidiven in der H-Zone und bei größeren Tumoren.

Es konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zur genannten randomisierten Studie zu diesem Thema, in der Kryostatschnitte verwendet wurden, schon nach 4,5 Jahren Nachbeobachtung die Rezidivrate bei primären

Basalzellkarzinomen mit der Anwendung der 3D-Histologie im Vergleich zur Brotlaibhistologie signifikant geringer ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Boehringer, A., et al., *Analysis of incomplete excisions of basal-cell carcinomas after breadloaf microscopy compared with 3D-microscopy: a prospective randomized and blinded study*. J Cutan Pathol, 2015. **42**(8): p. 542-53.
2. Böhringer, A., *Analyse subtotaler Exzision nach konventioneller Serienschichthistologie versus 3D-Histologie beim Basalzellkarzinom, eine randomisierte verblindete Studie*, in *Dissertationsschrift*. 2013: Tübingen.
3. Lang, B.M., et al., *S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut - Teil 1: Epidemiologie, Genetik und Diagnostik*. J Dtsch Dermatol Ges, 2019. **17**(1): p. 94-104.
4. Asgari, M.M., et al., *Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012*. JAMA Dermatol, 2015. **151**(9): p. 976-81.
5. Leiter, U., et al., *Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany*. J Invest Dermatol, 2017. **137**(9): p. 1860-1867.
6. Chahal, H.S., K.E. Rieger, and K.Y. Sarin, *Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(2): p. 353-354.
7. *Krebs in Deutschland für 2013/14*, R.K.-I.H.u.d.G.d.e.K.i.D.e.V. (Hrsg), Editor. 2017: Berlin.
8. Peterson, S.C., et al., *Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches*. Cell Stem Cell, 2015. **16**(4): p. 400-12.
9. Wehner, M.R., et al., *Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2012. **345**: p. e5909.
10. Krickler, A., et al., *Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia*. Int J Cancer, 1995. **60**(4): p. 489-94.
11. Krickler, A., et al., *Early Life UV and Risk of Basal and Squamous Cell Carcinoma in New South Wales, Australia*. Photochem Photobiol, 2017. **93**(6): p. 1483-1491.
12. Rosso, S., et al., *The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin*. Br J Cancer, 1996. **73**(11): p. 1447-54.

13. Rubin, A.I., E.H. Chen, and D. Ratner, *Basal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2005. **353**(21): p. 2262-9.
14. McCusker, M., et al., *Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease*. Eur J Cancer, 2014. **50**(4): p. 774-83.
15. Choi, J.H., et al., *Distribution of Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma by facial esthetic unit*. Arch Plast Surg, 2013. **40**(4): p. 387-91.
16. Smeets, N.W., et al., *Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9447): p. 1766-72.
17. Maier, T., et al., *Noninvasive monitoring of basal cell carcinomas treated with systemic hedgehog inhibitors: pseudocysts as a sign of tumor regression*. J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(4): p. 725-30.
18. Longo, C., et al., *Confocal microscopy insights into the treatment and cellular immune response of Basal cell carcinoma to photodynamic therapy*. Dermatology, 2012. **225**(3): p. 264-70.
19. Nassiri-Kashani, M., et al., *Pre-operative assessment of basal cell carcinoma dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology*. Skin Res Technol, 2013. **19**(1): p. e132-8.
20. Lang, B.M., et al., *S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut - Teil 2: Therapie, Praventio und Nachsorge*. J Dtsch Dermatol Ges, 2019. **17**(2): p. 214-231.
21. Hügel, H., H. Kerl, and C. Garbe, *Histopathologie der Haut*. Histologische Techniken. 2003, Berlin, Heidelberg: Springer.
22. Loser, C.R., et al., *S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS)*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. **13**(9): p. 942-51.
23. Migden, M.R., et al., *Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(6): p. 716-28.
24. Breuninger, H. and P. Adam, *3D Histology Evaluation of Dermatologic Surgery*. 2013, London, Heidelberg, New York Dordrecht: Springer-Verlag.
25. Mohs, F.E., *Chemosurgery for the microscopically controlled excision of external cancer*. Arch Belg Dermatol Syphiligr, 1958. **14**(1): p. 1-13.

26. Tromovitch, T.A. and S.J. Stegeman, *Microscopically controlled excision of skin tumors*. Arch Dermatol, 1974. **110**(2): p. 231-2.
27. Mohrle, M. and H. Breuninger, [*The Muffin technique--an alternative to Mohs' micrographic surgery*]. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. **4**(12): p. 1080-4.
28. Mosterd, K., et al., *Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up*. Lancet Oncol, 2008. **9**(12): p. 1149-56.
29. van Loo, E., et al., *Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up*. Eur J Cancer, 2014. **50**(17): p. 3011-20.
30. Moehrle, M., H. Breuninger, and M. Rocken, *A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins?* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. **21**(5): p. 591-5.
31. Breuninger, H., F. Schimek, and P. Heeg, *Subcutaneous infusion anesthesia with diluted mixtures of prilocain and ropivacain*. Langenbecks Arch Surg, 2000. **385**(4): p. 284-9.
32. Kofler, L., et al., *3D-Histology versus serial-section histology for basal cell carcinoma: a prospective randomized evaluation*. Der Hautarzt (zur Publikation angenommen), 2020.
33. Wehner, M.R., et al., *Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma*. JAMA Dermatol, 2015. **151**(4): p. 382-8.
34. Leibovitch, I., et al., *Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(3): p. 452-7.
35. Hafner, H.M., et al., *3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011. **40**(9): p. 943-8.
36. Baden-Württemberg, S.L., *Der Südwesten: Höchste Lebenserwartung in Deutschland*, in *Pressemitteilung 245/2018*. 2018: Stuttgart.
37. Trakatelli, M., et al., *Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management*. Eur J Dermatol, 2014. **24**(3): p. 312-29.
38. Kauvar, A.N., et al., *Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods*. Dermatol Surg, 2015. **41**(5): p. 550-71.

39. Eberle, F.C., et al., *Three dimensional (3D) histology in daily routine: practical implementation and its evaluation*. J Dtsch Dermatol Ges, 2014. **12**(11): p. 1028-35.
40. Nagore, E., et al., *Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2003. **17**(2): p. 167-70.
41. Farhi, D., et al., *Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases*. Dermatol Surg, 2007. **33**(10): p. 1207-14.
42. Boulinguez, S., et al., *Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions*. Br J Dermatol, 2004. **151**(3): p. 623-6.
43. Griffiths, R.W., *Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision*. Br J Plast Surg, 1999. **52**(1): p. 24-8.
44. Bisson, M.A., et al., *Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins*. Br J Plast Surg, 2002. **55**(4): p. 293-7.
45. Eberle, F.C., et al., *Cosmetic results of histographically controlled excision of non-melanoma skin cancer in the head and neck region*. J Dtsch Dermatol Ges, 2005. **3**(2): p. 109-12.
46. Muller, F.M., et al., *Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome*. Dermatol Surg, 2009. **35**(9): p. 1349-54.
47. Breuninger, H., U. Mors, and G. Rassner, *[Radical surgery in basaliomas using histologic excision edge control of excised tumor tissue]*. Pathologe, 1988. **9**(3): p. 153-7.
48. Luther, M., *Die Bibel*. 1985, Stuttgart: Deutsche Bibelgesellschaft.

7. Anhang

7.1. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen, Abteilung operative Dermatologie, unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Helmut Breuninger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte ebenso durch Herrn Prof. Dr. H. Breuninger.

Die Operationen und histologischen Auswertungen wurden von Ärzten der Universitäts-Hautklinik durchgeführt, die Organisation und Durchführung der Patientenbefragung und Nachsorge per Brief und Telefon sowie der Datenabgleich mit dem CCC Tübingen erfolgte durch mich, ebenso wie die Nachforschung der Rezidive. Die Datenrecherche in SAP erfolgte ebenfalls größtenteils durch mich, mit freundlicher Unterstützung von Prof. Dr. H. Breuninger.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie eigenständig durch mich. Herr Prof. Eichner stand bei der Interpretation der Ergebnisse beratend zur Seite.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Sämtliche Tabellen und Diagramme wurden von mir selbst erstellt.

Kleinniedesheim, den 12.06.2020

Robert Hermann Schreiber

7.2. Danksagung

Ein großer, außerordentlicher Dank gilt Herrn Professor H. Breuninger, der das Thema dieser Arbeit zur Verfügung stellte und durch seine konstruktiven Denkanstöße sowie unermüdlichen Enthusiasmus das Gelingen dieser Arbeit forciert hat. Ohne die persönlichen Bemühungen, die unendliche Geduld, die große Einsicht und eine Vielzahl an E-Mail-Konversationen, Telefonaten und persönlichen Gesprächen sowie einer unermesslichen Spanne an geopferter Zeit wäre diese Arbeit nie zu dem geworden, was sie ist: Eine Herzensangelegenheit.

Vielen Dank für eine Betreuung, die man sich in keinsten Weise besser vorstellen kann, als sie in diesem Falle erfolgt ist!

Weiter möchte Ich mich bei Fr. Dr. Dr. Alexandra Böhringer bedanken, die mit Ihrer Dissertation den Grundstein für diese weiterführende Arbeit gelegt hat. Neben der persönlichen Verbundenheit konnte ich hier zu jeder Zeit auf kurzfristige Hilfe, Erklärung und Unterstützung in jeglicher Form zurückgreifen.

Ein weiterer persönlicher Dank geht an Herrn Prof. Eichner vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen, dessen statistischer Sachverstand eine große Unterstützung war. Die Zusammenarbeit gestaltete sich als hervorragend und unkompliziert.

Besonderer Dank gebührt auch ausdrücklich meiner Frau Andrea. Sogar nach Abschluss der ersten Dissertation wurde ich bei dieser Arbeit in jedweder nur vorstellbaren Form unterstützt. Ohne Ihren Beistand wäre diese Arbeit, die sich mit zwei Kindern und einer regulären Beschäftigung in einer Klinik als Mammutaufgabe darstellte, weder durchführbar noch überhaupt zum Abschluss zu bringen gewesen. Es ist mir bewusst, dass dieses absolut nicht selbstverständlich ist und dementsprechend gar nicht hoch genug honoriert werden kann. Letztendlich währt nur eins bis in alle Ewigkeit: Die Liebe.