

S1-Leitlinie

Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie

AWMF-Register-Nr.: 013-064, 2022

Schlagworte: MKC, Problemlokalisationen, Hauttumoren, mikroskopisch kontrollierte Chirurgie, Moh Chirurgie

Stand: 02/05/2022

Gültig bis: 30/04/2027

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. med. Cornelia S.L. Müller

Title (German): S1-Leitlinie Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie

Title (English): S1-Guideline Micrographic surgery

Short title (German): S1 Leitlinie MKC

Short title (English): S1 Guideline MKC

Authors

Lukas Kofler¹, Mirjana Ziemer², Mindaugas Andrusis³, Dominik Horn⁴, Philipp Kulas⁵, Christian Kunte⁶, Cornelia Sigrid Lissi Müller^{7,8}

Affiliations

¹ Universitätsklinik, Studienzentrum Operative Dermatologie, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Liebermeisterstr. 25, 72076, Tübingen, Deutschland. lukas.kofler@med.uni-tuebingen.de.

² Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Philipp-Rosenthal-Str. 23, 04103, Leipzig, Deutschland. mirjana.ziemer@medizin.uni-leipzig.de.

³ Institut für Pathologie, Klinikum Ludwigshafen am Rhein GgmbH, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland, pathologie@klilu.de

⁴ Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/ Saar, Deutschland dominik.horn@uks.eu

⁵ Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/ Saar, Deutschland, philipp.kulas@uks.eu

⁶ Abteilung für Dermatochirurgie und Dermatologie, Artemed Fachklinik München GmbH & Co. KG, München.

⁷ MVZ für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik Trier GmbH, Wissenschaftspark Trier, Max-Planck-Str.5 und 17, 54296 Trier. prof.mueller@patho-trier.de

⁸ Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Strasse 100, 66421 Homburg/ Saar

Corresponding author: Prof. Dr. med. Cornelia S.L. Müller
MVZ für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik Trier GmbH
Wissenschaftspark Trier
Max-Planck-Straße 5 und 17
54296 TRIER
Tel. 0651 - 992583 374
Email: prof.mueller@patho-trier.de

AWMF-Registernummer: 013-064, 2022

Gültigkeit der Leitlinie: Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.04.2027.

Beteiligte Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V. (DGDC)
Arbeitsgemeinschaft dermatologische Histologie (ADH)
Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkungen.....	4
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick	4
2 Leitlinientext.....	6
3 Informationen zu dieser Leitlinie	30
3.1 Projektdaten	30
3.2 Expertenkommission und Methodengruppe	31
3.3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	31
3.4 Finanzierung	31
3.5 Umgang mit Interessenkonflikten	31
4 Methodik	33
4.1 Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes	33
4.2 Literaturrecherche.....	33
4.3 Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	33
4.4 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz.....	33
4.5 Begutachtung der Leitlinie	33
4.6 Aktualisierung der Leitlinie.....	33
4.7 Verwertungsrechte.....	33
4.8 Referenzen	34
4.9 Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten	41

Vorbemerkungen

Die Leitlinie ist eine Aktualisierung, einige Textabschnitte sind aus der Vorversion der Leitlinie aus dem Jahre 2014 übernommen worden.

1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie

- Die MKC sollte zum Einsatz kommen, wenn maligne Hauttumore in Problemlokalisationen auftreten, aggressive Subtypen vorliegen oder absehbar ist, dass aufwändige Verschlussstechniken erforderlich werden. Als Problemlokalisationen müssen alle Regionen gesehen werden, an welchen durch vergrößerte Sicherheitsabstände relevante ästhetische und/oder funktionelle Einschränkungen zu erwarten sind.
- Es stehen verschiedene Methoden der MKC zur Verfügung. Zu diesen zählen beispielsweise die 3D-Histologie (in verschiedenen beschriebenen Varianten), die horizontale Methode oder die Mohs-Chirurgie.
- Typische Tumorindikationen für MKC umfassen das Basalzellkarzinom (v.a. infiltrative Varianten), Rezidiv-Basalzellkarzinome oder Tumore mit neuraler/ perineuraler Infiltration, sowie das kutane Plattenepithelkarzinom (insbesondere bei Subkutisinfiltration, mäßiger bis schlechter Differenzierung oder neuraler/perineuraler Invasion), in Problemlokalisationen lokalisierte Dermatofibrosarkoma protuberans, Melanome, das Merkelzellkarzinom sowie das atypische Fibroxanthom / pleomorphe dermale Sarkom, der extramammäre Morbus Paget, Adnexkarzinome oder der Morbus Bowen.
- Das Verfahren der MKC stellt eine geeignete Methode in der Therapie von Basalzellkarzinomen dar und soll insbesondere bei aggressiven Tumorentitäten oder in Problemlokalisationen angewendet werden. Die Lokalrezidivrate von Basalzellkarzinomen ist signifikant geringer nach MKC als nach Serienschneithistologie.
- Das Verfahren der MKC stellt eine geeignete Methode in der Therapie von kutanen Plattenepithelkarzinomen dar und soll insbesondere bei aggressiven Tumorentitäten oder in Problemlokalisationen angewendet werden. Für verschiedene Techniken der MKC konnte eine geringe Lokalrezidivrate von kutanen Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zur Serienschneithistologie nachgewiesen werden.
- Durch eine Aufarbeitung von M. Bowen durch MKC können invasive Tumoranteile mit höherer Sicherheit ausgeschlossen werden als bei einer Probebiopsie.
- Bei Anwendung von MKC ist bei DFSP ein geringerer Sicherheitsabstand möglich und bei diesem Tumor mit einer sehr geringen Lokalrezidivrate assoziiert.

- Für lentiginöse Melanome in chronisch lichtgeschädigter Haut (sog. Lentigo maligna (LM) und Lentigo maligna-Melanom (LMM)) und akrale Melanome (ALM) konnte gezeigt werden, dass sich keine höheren Lokalrezidivraten für MKC im Vergleich zur Exzision mit fixen Sicherheitsabständen zeigen. Die Verwendung zusätzlicher immunhistochemischer Färbungen bei in situ Melanomen zur Schnitttrandkontrolle kann zu einer Überinterpretation führen und muss kritisch eingesetzt werden.
- Die MKC zeigt keinen Nachteil für das Gesamtüberleben von Merkelzellkarzinom-Patienten im Vergleich zur Exzision mit Sicherheitsabstand
- Für den extramammären M. Paget wurden geringe Lokalrezidivraten nach MKC berichtet.
- Für kutane Sarkome liegen nur eingeschränkt Daten zur MKC vor.
- Eine enge Kooperation fachlich qualifizierter OperateurInnen und (Dermato)-PathologInnen sowie labortechnischer MitarbeiterInnen ist für die Durchführung der MKC entscheidend

2 Leitlinientext

DEFINITION

Das Ziel der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (MKC) ist die histologisch nachgewiesene vollständige Entfernung maligner Tumore (R0-Resektion) bei größtmöglicher Schonung der unbefallenen Umgebung des Tumors und somit des gesunden Gewebes.

GRUNDLAGEN UND INDIKATION DER MKC

- Die MKC sollte zum Einsatz kommen, wenn maligne Hauttumore in Problemlokalisationen auftreten, aggressive Subtypen vorliegen oder absehbar ist, dass aufwändige Verschlusstechniken erforderlich werden. Als Problemlokalisationen müssen alle Regionen gesehen werden, an welchen durch vergrößerte Sicherheitsabstände relevante ästhetische und/oder funktionelle Einschränkungen zu erwarten sind.
- Typische Tumorindikationen für MKC umfassen das Basalzellkarzinom, (v.a. infiltrative Typen), Rezidiv-Basalzellkarzinome oder Tumore mit neuraler/ perineuraler Infiltration, sowie das kutane Plattenepithelkarzinom (insbesondere bei Subkutisinfiltration, mäßiger bis schlechter Differenzierung oder neuraler/perineuraler Invasion), in Problemlokalisationen lokalisierte Dermatofibrosarkoma protuberans, Melanome, das Merkelzellkarzinom sowie das atypische Fibroxanthom / pleomorphe dermale Sarkom, der extramammäre Morbus Paget und Adnexkarzinome (bspw. Talgdrüsenkarzinome, mikrozystisches Adnexkarzinom u.a.)

Die vollständige Entfernung des Tumors ist die Voraussetzung für eine lokale Heilung. Bei allen solitären malignen und einigen benignen Hauttumoren ist die subklinische Ausbreitung makroskopisch prätherapeutisch nicht beurteilbar. Deshalb besteht die Gefahr, dass der erforderliche Sicherheitsabstand bei einer Exzision unnötig groß oder zu knapp gewählt wird. Verschiedene histologische Aufarbeitungsmethoden der MKC sollen die Vollständigkeit der operativen Tumorentfernung sicherstellen. Bei sämtlichen Verfahren dient eine Markierung des entfernten Gewebes der genauen topographischen Orientierung. Diese Verfahren unterscheiden sich in der Operationstechnik und in der Methode des histologischen Zuschnitts, die auf unterschiedliche Weise den Nachweis der R0-Resektion gewährleisten (1, 2).

Die MKC sollte zum Einsatz kommen, wenn (I) maligne Hauttumore in Problemlokalisationen auftreten, (II) aggressive Subtypen von Hauttumoren vorliegen oder (III) absehbar ist, dass aufwändige Verschlusstechniken erforderlich werden und daher eine Sicherstellung der restlosen Tumorentfernung vor dem chirurgischen Wundverschluss gewährleistet sein muss (Tabelle 2).

Tabelle 2: Indikationen der Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (MKC)

(I)	maligne Hauttumore in Problemlokalisationen
(II)	aggressive Subtypen von Hauttumoren
(III)	Sicherstellung der restlosen Tumorentfernung vor aufwendigem chirurgischen Wundverschluss

Zu Problemlokalisationen müssen alle Regionen gezählt werden, an welchen aufgrund anatomischer Verhältnisse geringe primäre Sicherheitsabstände aus ästhetischen und funktionellen Gründen vorteilhaft sind (z.B. Tumore am oder in Nähe zum Lid, an der Nase, den Lippen oder lippennahen Bereichen, am Ohr, genital oder akral etc.) bzw. ein größerer primärer Sicherheitsabstand benachbarte Strukturen oder ästhetischen Einheiten miteinschließen würde (Tabelle 3). Aufwändigere Rekonstruktionstechniken umfassen u.a. Nahlappenplastiken, bei denen die Defektgröße, -konfiguration und -lokalisierung in der Lappenplanung von entscheidender Bedeutung sind. Eine Nachexzision ist prinzipiell möglich, kann jedoch zu unvorteilhaften funktionellen und/oder ästhetischen Ergebnissen führen.

Tabelle 3: Indikationen der Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (MKC)

-	Augenlider, Lidumgebung
-	Nase
-	Lippe, lippennaher Bereich
-	Ohr
-	Genital
-	Akral

Zu den gängigen Tumorindikationen in der Literatur zählen – vorausgesetzt es geht um Problemlokalisationen – das Basalzellkarzinom, (v.a. infiltrative Typen), Rezidiv-Basalzellkarzinome (3-6) oder Tumore mit neuraler/perineuraler Infiltration, sowie das kutane Plattenepithelkarzinom, insbesondere wenn es die Subkutis infiltriert, mäßig bis schlecht differenziert ist oder neurale/perineurale Invasion zeigt (7-10). In Problemlokalisationen lokalisierte Dermatofibrosarkoma protuberans (11-13), Melanome, (14-19), das Merkelzellkarzinom (20, 21) sowie atypisches Fibroxanthom/ pleomorphes dermales Sarkom (22-25) gehören ebenso zu den Indikationen wie der extramammäre Morbus Paget (26) oder der Morbus Bowen (27, 28). (22, 29, 30) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Indikationen der Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie (MKC)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Basalzellkarzinom (v.a. sklerodermiformer Typ) und Rezidiv-Basalzellkarzinome- Kutanes Plattenepithelkarzinom (tief infiltrierend und/ oder G2-3), Morbus Paget- Tumore mit neuraler/ perineuraler Invasion- Dermatofibrosarkoma protuberans- Melanom- Merkelzellkarzinom- Atypisches Fibroxanthom/ pleomorphes dermales Sarkom- Extramammärer Morbus Paget- Adnexkarzinome |
|---|

Die histologischen Methoden werden im Rahmen so genannter ein-, zwei- oder mehrzeitiger operativer Eingriffe eingesetzt. Prinzipiell ist ein sofortiger Wundverschluss möglich, vor allem dann, wenn für eine eventuell erforderliche Nachoperation keine Nachteile entstehen, weil die exakte topographische Zuordnung weiter möglich bleibt. Alternativ kann mit einer provisorischen Defektdeckung (durch Anwendung geeigneter Schutzverbände) der endgültige Wundverschluss sekundär erfolgen. Bei diesem Vorgehen erfolgt die Tumorentfernung unabhängig vom Defektverschluss, der je nach Erfordernis mittels plastisch-rekonstruktiver Verfahren (z.B. freie Hauttransplantation, Nahlappenplastik oder mikrovaskulärer Gewebettransfer) erfolgen kann. Erreicht der Tumor in den histologischen Schnittpräparaten die Exzisionsränder, können am Defekt die tumorpositive Randzone oder der Wundgrund topographisch exakt identifiziert werden, bis die Vollständigkeit der Resektion (R0) sichergestellt ist.

Hinsichtlich der histologischen Aufarbeitung unterscheidet man Verfahren, welche den Exzidatschnitttrand annähernd lückenlos darstellen, von Verfahren, die vorhersehbare und ggf. kalkulierte diagnostische Lücken aufweisen (Tabelle 4). Abhängig vom Tumor oder Tumorsubtyp, der Tumorgroße sowie der Lokalisation steigt der Stellenwert lückenloser Verfahren, welche mit hoher Sensitivität eine R0-Resektion nachweisen (31). Eine so lückenlos wie mögliche Darstellung der lateralen und basalen Schnitttränder ist dabei unabhängig vom Durchmesser des Exzidates gefordert. Dennoch sollte in der Methodenwahl berücksichtigt werden, dass bei kleinen Tumoren (< 1cm) andere Aufarbeitungsverfahren ihre Berechtigung haben als bei größeren Tumoren. Beim Vergleich der Vielzahl von Daten in der Literatur hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs, schneiden die Methoden der lückenlosen Darstellung zusammenfassend verglichen mit Literaturdaten zur konventionellen Exzision bei einer Reihe von Tumorentitäten besser ab (4, 9, 11, 16, 32-39).

Entscheidend für die Güte der Technik ist die Expertise und Erfahrung von Operateur und (Dermato)-Pathologe und deren Kommunikation, wobei es sich auch um ein und dieselbe Person handeln kann.

In der Regel ist jedoch die Zusammenarbeit mit dem (Dermato)-Pathologen sinnvoll und notwendig, da dann zwei Personen mit entsprechender Expertise zusammenarbeiten (18, 40). Ideal ist ein standardisiertes Vorgehen hinsichtlich des makroskopischen Gewebezuschnitts durch Operateur, Präparat-Identifikation und Befundübermittlung in Übereinstimmung mit (Dermato)-Pathologen und Operateuren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass zukünftig nicht-invasive diagnostische bildgebende Methoden (z.B. optische Kohärenzmikroskopie, u.a.) ergänzend eingesetzt werden, um bei gering invasiven Tumoren bereits prätherapeutisch die makroskopischen Tumorausläufer einschätzen zu können. Die nicht-invasiven bildgebenden Methoden können die MKC künftig ergänzen. Der diagnostische Mehrwert muss jedoch noch ausreichend evidenzbasiert belegt werden (41).

Tabelle 5: Verfahren der MKC-Chirurgie, welche den Exzidatschnitttrand annähernd lückenlos darstellen, sowie Verfahren, die vorhersehbare und ggf. kalkulierte diagnostische Lücken aufweisen

Methode	Vorteile	Nachteile
Methoden der Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie mit vollständiger Darstellung der Schnittländer		
Mohs-Chirurgie <i>Schüsselförmige Exzision, Kryostatschnitt</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Komplette Schnitttrandkontrolle - Zeitnaher Wundverschluss, meist am gleichen Tag 	<ul style="list-style-type: none"> - Artefakt- und fehleranfällig - Nicht reproduzierbar - Kompliziert und aufwändig - Qualitätseinbußen durch Kryostatschnitte möglich
Münchener Methode <i>Horizontale Schnittführung Zylinderförmige Exzision Kryostatschnitt</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Eindeutige Bestimmung der kompletten Exzision durch Darstellung des Gesamtumfanges (3D) - Reproduzierbar - Zeitnaher Wundverschluss möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Zahlreiche Schnitte zu beurteilen - Beurteilung der Epidermis eingeschränkt - Interpretation erfordert besondere Erfahrung - Nicht reproduzierbar
3D- Histologie, Techniken		
Randstreifen Methode Muffin Technik <i>Exzision en bloc. Abtrennung von Rändern und ggf. Basis am nativen oder fixierten Exzidat</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Komplette Schnitttrandkontrolle - Exzision en bloc innerhalb eines Präparationsvorganges - Für große (Randstreifen-Technik) und für kleine (Muffin-Technik) Exzisionen geeignet - Bei Verständnis gut durchführbar 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumormitte bei kleinen Exzidaten schlecht beurteilbar - Man benötigt geometrische Vorstellung
La Galette <i>Nachträgliche Entfernung von Rändern und Basis in situ</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Komplette Schnitttrandkontrolle möglich - Gute Präparation des Tumors 	<ul style="list-style-type: none"> - Erschwerte Schnittführung - Doppelte Blutstillung (Tumor und Ränder)
Square Procedure <i>Eckige Exzision zur besseren Abtrennung der Randschnitte</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Komplette Schnitttrandkontrolle möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Eckige Wunddefekte - Erschwerte Schnittführung -

Quadranten-Technik <i>Entfernung der Ränder am fixierten Präparat</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Komplette Schnitttrandkontrolle - Kein Mehraufwand außer bei der Fadenmarkierung 	<ul style="list-style-type: none"> - Durch die vorausgegangene Fixierung ist ein planer Anschnitt von der Peripherie aus schwierig
Wallgraben- oder Perimeter-Technik <i>Erst Randexzision, Tumor ist zunächst „Platzhalter“</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Komplette Schnitttrandkontrolle des lateralen Schnittrandes möglich - Tumor bleibt aus hygienischen Gründen zunächst in situ 	<ul style="list-style-type: none"> - Die Basis kann erst bei einem späteren Operationsschritt kontrolliert werden - Nur für oberflächliche Tumoren
Methoden der Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie mit vorhersehbaren und ggf. kalkulierten diagnostische Lücken		
Vertikale Stufenschnitte <i>(Brotlaibtechnik)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Einfach, kaum Artefakte - Beurteilung der kompletten Exzision für die jeweilige Schnittebene - Einfach in der geometrischen Vorstellung - Ermöglicht die Beurteilung der Tumorarchitektur (besonders wichtig bei melanozytären Tumoren) - vorteilhaft insb. bei kleinen Exzidaten 	<ul style="list-style-type: none"> - Vertikale Zufallsschnitte, bei größeren Exzidaten - Diagnostische Lücken der Schnitttrandbeurteilung (je größer das Exzidat, desto größer die Lücken) - Ggf. viele Schnitte zu beurteilen
Vertikale Stufenschnitte und zusätzlich Proben vom Rand <i>Probebiopsien sind als „Mapping“ gedacht</i>	<ul style="list-style-type: none"> - S.o. - Zusätzliche Mapping Biopsien reproduzierbar bei aufwändiger Dokumentation 	<ul style="list-style-type: none"> - S.o. - Nur Zufallsbiopsien - Probebiopsien haben sehr große diagnostische Lücken (<1% der Tumorumgebung werden untersucht)

METHODEN DER MKC

- Es stehen verschiedene Methoden der MKC zur Verfügung. Zu diesen zählen beispielsweise die 3D-Histologie, die horizontale Methode oder die Mohs-Chirurgie (in verschiedenen beschriebenen Varianten).
- Bei der 3D-Histologie wird der Tumor mit einem individuellen Sicherheitsabstand mit einem Hautschnitt im rechten Winkel zur Hautoberfläche exzidiert. Anschließend werden Ränder und Basis des Exzidates abgetrennt und gesondert in Histologiekassetten eingelegt (bzw. als Variante gesondert in situ entnommen) und so fixiert.

EINLEITUNG

Die Effektivität der MKC hängt neben den Fähigkeiten des Operators in entscheidendem Maße von der Qualifikation des gesamten dermatopathologischen Teams ab. Hierbei spielen die fachliche Qualifikation des befundenden (Dermato)-Pathologen und seines technischen Assistenzpersonals, die verwendete MKC-Methode (siehe unten), differente einzelne Arbeitsschritte (Farbmarkierung der Gewebsränder, Abflachen und Schneiden des Gewebes), Kryoschnittverfahren, Gewebsschnittdicke, Verwendung von Routinefärbungen und Toluidinblau, manuelle versus automatisierte Färbungen,

immunhistochemische Färbungen sowie auch infrastrukturelle Faktoren eine große Rolle (42). Alle diese Faktoren sollten konstant und auf höchst möglichem qualitativem Niveau gehalten werden. Histologische Fallstricke beeinflussen die Befundqualität der MKC teils erheblich und sollten daher bekannt sein: Gefrierschnittartefakte, Schnittkontamination durch sogenannte „Tissue-Floater“ sind relevante und typische technische Artefakte, welche das Risiko von Fehldiagnosen bergen. Unter sogenannten „Tissue-Floatern“ versteht man fragmentierte und lose getrennt liegende Gewebstücke, teils durch fragmentierte intraoperative Gewebsentnahme, teils im Rahmen der histologischen Aufarbeitung entstehend. Diese „dislozierten“ Gewebstücke sind oft nachträglich auf den gefärbten Schnittpräparaten nur noch schwer zuzuordnen und *de facto* nicht mehr topografisch orientierbar. Sie treten sehr selten auf, aber im Falle des Auftretens erschweren sie die histologische Befundung erheblich (43, 44). Weitere histologische Fallstricke bieten sich auf Basis der Tumorentitäten *sui generis*: die histologischen Differentialdiagnosen der Subtypen des Basalzellkarzinoms, z.B. Mantelom, Fibroepithelioma Pinkus, follikulozentrische basaloide Proliferation und andere sind eine Herausforderung für die oft unter Zeitdruck stehende histologische Diagnostik im Rahmen der MKC und begründen die notwendige hohe fachliche Qualifikation des (Dermato)-Pathologen. Gleiches gilt für die histologischen Differentialdiagnosen des kutanen Plattenepithelkarzinoms sowie des Melanoms und seiner Simulatoren (44). 3D-Verfahren mit Abpräparierung der seitlichen und tiefen Schnittränder bergen zudem die Gefahr, dass der eigentliche Tumor in seiner Gesamtarchitektur nicht ausreichend beurteilt werden kann, wenn der Tumormittelschnitt nicht vollständig vorliegt. Daher ist darauf zu achten, dass zur Diagnosestellung das vollständige Gewebe aus der klinischen Tumormitte vorliegt. Die Gesamtarchitektur (wie vor allem Symmetrie und Schärfe der Begrenzung) ist insbesondere für die Diagnostik melanozytärer Tumore essentiell. Bei Anwendung von 3D-Methoden in der operativen Versorgung des Melanoms sollten bei der histologischen Aufarbeitung im Labor in jedem Fall der makroskopisch erkennbare Tumor als Gesamtes und seitliche sowie tiefe Schnittränder separat zugeschnitten werden. Das Tumorstück ist dann engmaschig in vertikalen Serienschnitten aufzuarbeiten.

Mohs-Chirurgie

Das Verfahren wurde 1941 von Frederic Mohs in den USA zunächst als Chemochirurgie eingeführt (45, 46). Ursprünglich nutzte er noch vor der eigentlichen Exzision eine Zinkchloridpaste zur intravitalen Gewebefixation des Tumors am Patienten. Das Verfahren war sehr schmerzhaft. 1974 wurde von Tromovitch die Kryostattechnik publiziert (47). Hierbei erfolgt die Tumorexzision unter Lokalanästhesie und die histologische Analyse im Kryostatschnellschnitt-Verfahren. Mohs nannte das Verfahren „Microscopically Controlled Surgery“ (46). Es wird in spezialisierten Zentren vorwiegend in den USA eingesetzt. In der Literatur werden die Begriffe Mohs' Micrographic Surgery oder Mohs' Surgery

benutzt (48, 49). Die klassische Mohs-Chirurgie wird im deutschsprachigen Raum heute nicht mehr eingesetzt (Abbildung 1).

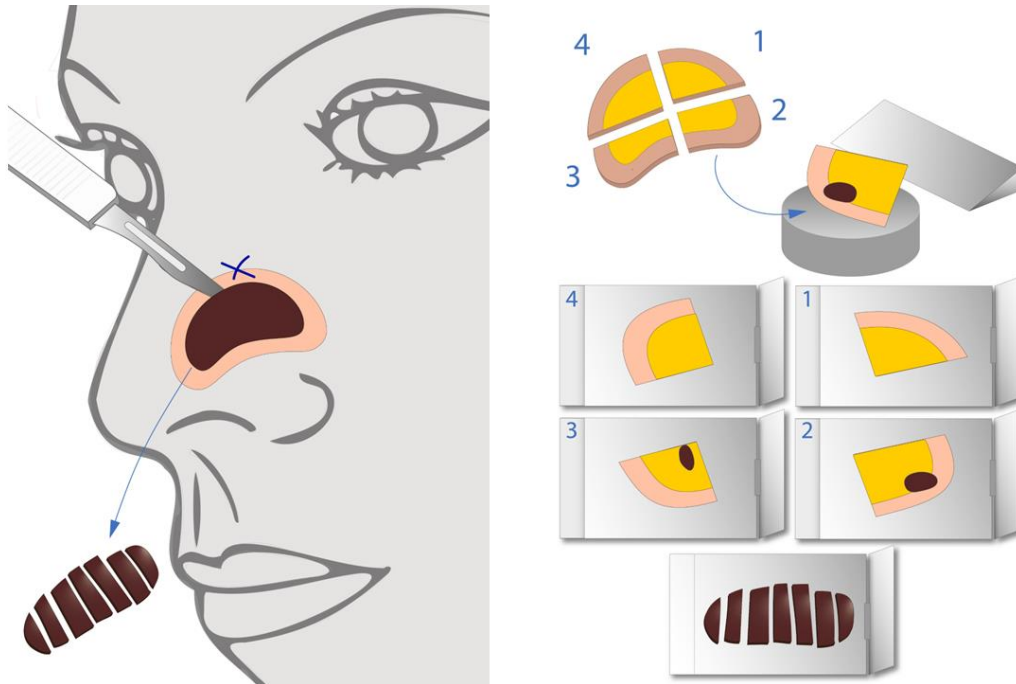


Abbildung 1

Horizontale Methode

Abgeleitet von der Mohs-Technik ist die Hautoberflächen-parallele Schnitfführung der Münchner Methode (Abbildung 2) (1, 50). Im Gegensatz zur Mohs-Technik werden keine kegelförmigen, sondern zylinderförmige Exzidate mit senkrecht geschnittenen Rändern histologisch in Kryostaten aufgearbeitet. Hierdurch ist eine Beurteilbarkeit des Gesamtumors möglich. *Die horizontale Methode ist die einzige Methode der MKC, die sowohl die Beurteilung des Tumors als auch Vermessung der Exzidatränder ermöglicht* (34). Im Mikrometerbereich werden unter Verwerfung weniger Zwischenstufen sequentielle Stufenschnitte angefertigt. Dabei wird eine Vielzahl von horizontalen Parallelschnitten erstellt. Durch die Begutachtung der sequentiellen Schnitte von der Basis bis zur Epidermis kann das dreidimensionale Wachstumsverhalten des Tumors jedoch nur indirekt und unter Voraussetzung einer guten Vorstellungskraft der Befundenden beurteilt werden (3D-Histologie). Bei flächenmäßig großen Tumoren, die nicht auf den Kryostatobjektträger passen, wird das Gewebe in mehrere Einzelblöcke geteilt und entsprechend topographisch markiert. Hierdurch entsteht ein größerer Aufwand bei der histologischen Bearbeitung. Diese Methode eignet sich für histologisch gesicherte epitheliale Tumoren, insbesondere für Basalzellkarzinome und deren Rezidive. Für die histologische Beurteilung von Melanomen, oberflächlicher Tumore, wie dem extramammären Morbus Paget und Morbus Bowen, ist die „Münchner Methode“ ungeeignet, da die pathologischen Zellstrukturen in horizontaler Aufarbeitung und in den Kryostatschnitten schwer oder nicht beurteilbar

sind. Zudem kann die prognostisch und therapeutisch wichtige Tumordicke beim Melanom aber auch anderen Tumoren bei dieser Methode nicht exakt ermittelt werden.

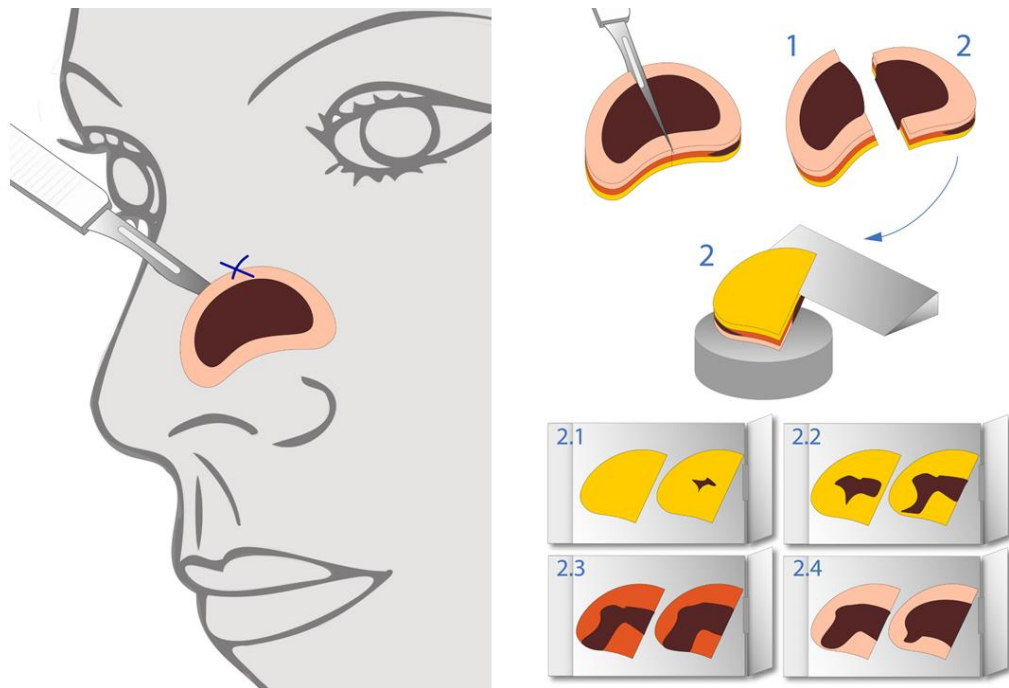


Abbildung 2

3D-Histologie

Als Alternative zu den genannten Techniken sind in der Literatur mehrere Methoden beschrieben, die sich ähneln: Nach der Entfernung des Tumors werden systematisch Rand- und Basisanteile reseziert und deren Außenseiten histologisch untersucht (51), später „La-Galette“ genannt, lückenlose Histologie der Exzidatschnittränder - Randstreifen Methode oder ehemals Tübinger Torte (52, 53), Flunder- oder Muffin-Technik (54-56), Square-Procedure (57), Quadranten-Methode (58), Wallgraben- oder Perimeter-Technik (Abbildungen 3-7) (59). Sie werden vereinzelt synonym verwendet, bezeichnen aber unterschiedliche Techniken mit individuellen Vorzügen und Nachteilen. Die genannten Methoden stellen den dreidimensionalen Schnitttrand des Exzidates im Prinzip lückenlos dar. Am Mittelschnitt, der in zahlreichen vertikalen Serienschritten aufgearbeitet werden sollte, beurteilt der (Dermato)-Pathologe den Tumor mit allen seinen Charakteristika, in den Rand- und Basisanteilen, ob Tumoranteile am Schnitttrand zu sehen sind oder nicht.

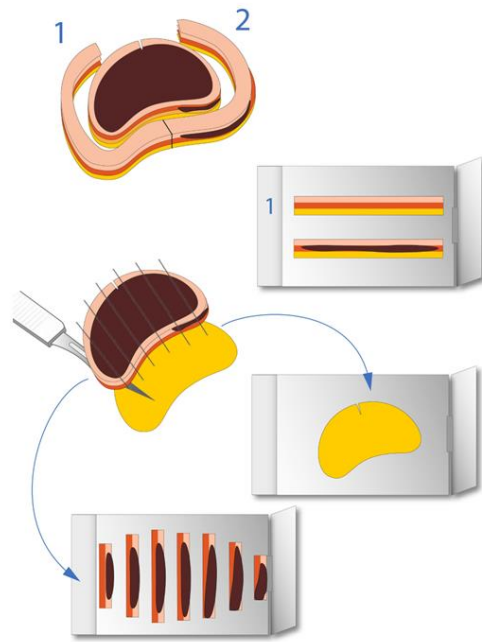
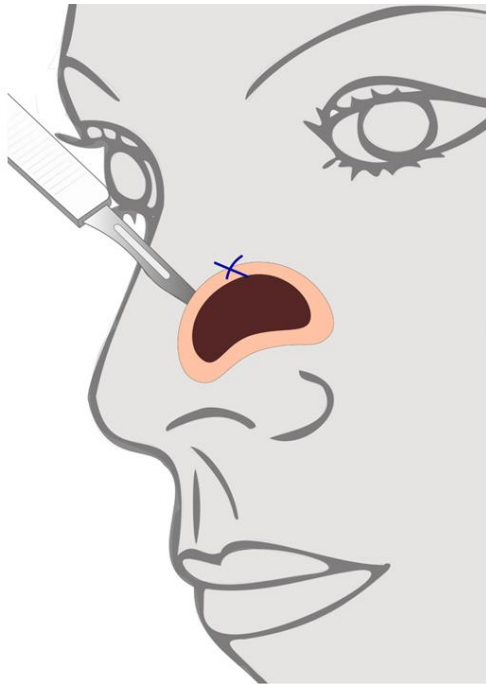


Abbildung3

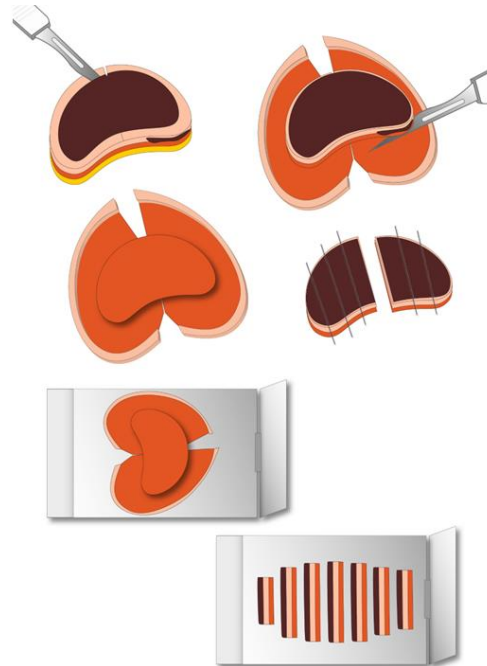
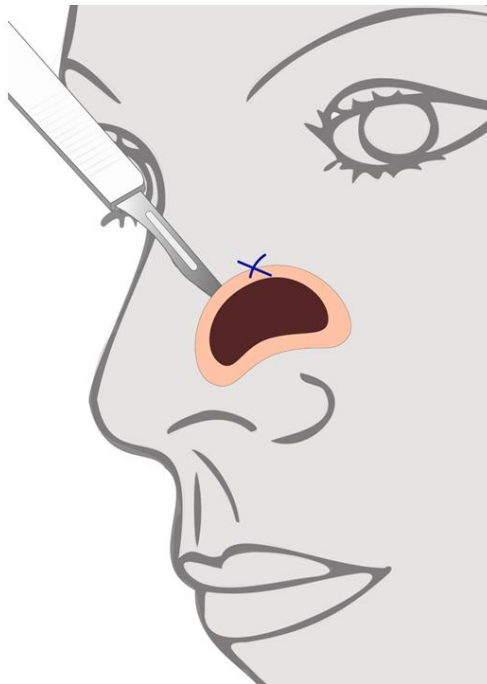


Abbildung4

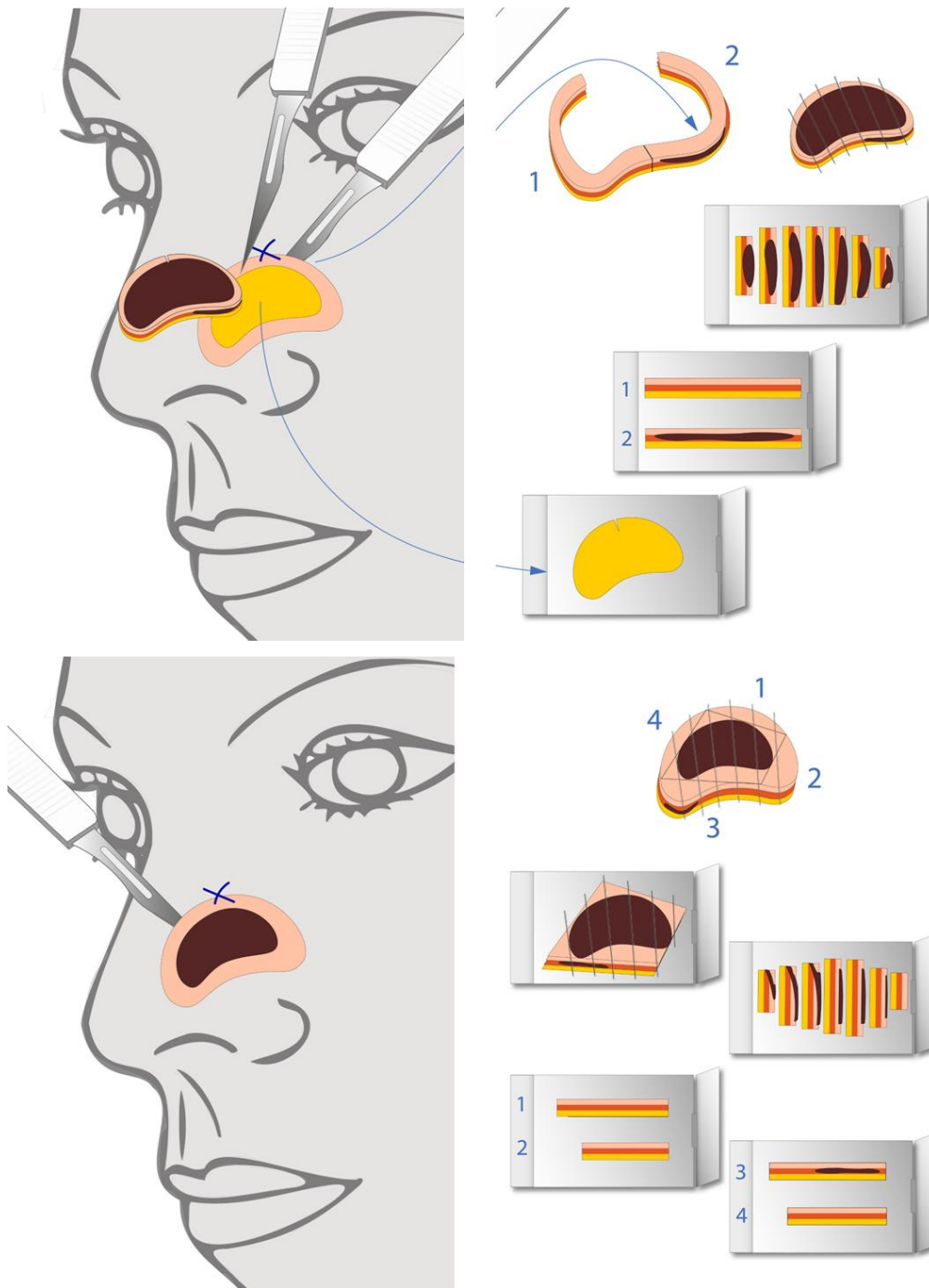


Abbildung5

Abbildung6

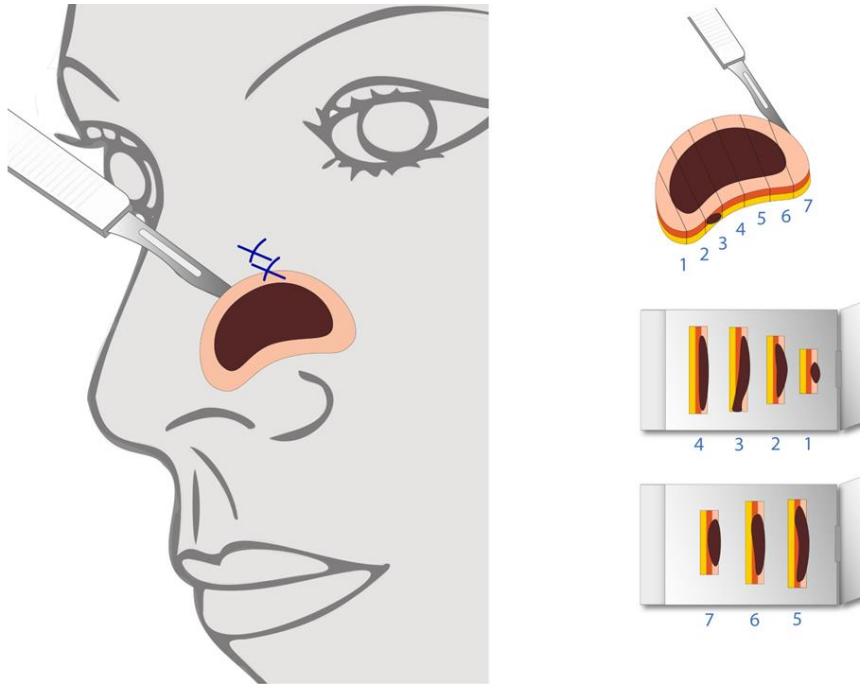


Abbildung 7

Techniken der 3D-Histologie

Diesen Methoden ist gemeinsam, dass der Schnitt im rechten Winkel zur Hautoberfläche geführt wird. Dies verbessert die Ausgangssituation für den späteren rekonstruktiven Defektverschluss. In der Regel erfolgt die Exzision des Tumors mit einem Sicherheitsabstand en bloc. Bei Anwendung der 3D-Histologie liegt die Größe dieses Sicherheitsabstandes zwischen 1 und 10 mm. Der Sicherheitsabstand richtet sich nach verschiedenen Faktoren:

1. Tumorentität, klinische Befundausdehnung und histologischer Tumortyp. Abhängig von der Diagnose (meist zuvor bioptisch gesichert) sowie der klinischen Tumorrandbeurteilbarkeit wird der initiale operative Sicherheitsabstand festgelegt. Der Einfluss des Sicherheitsabstandes auf die Defektgröße nimmt mit zunehmender Fläche des Ausgangstumors ab. So werden weitere Nachoperationen vermieden (60, 61). Bei lokal aggressiv oder destruktiv wachsenden Tumoren, tief invasiven Tumoren oder bereits zuvor bioptisch nachgewiesener neuraler/ perineuraler Ausbreitung empfiehlt sich ebenfalls ein primär größerer Sicherheitsabstand (62).
2. Lokalisation. In Abhängigkeit von funktioneller und ästhetischer Bedeutung der Lokalisation, wird man den Sicherheitsabstand umso kleiner wählen, um unbefallene Haut zu schonen. Bei unproblematischen Lokalisationen kann der Sicherheitsabstand größer gewählt werden, um Nachoperationen zu reduzieren. Gerade in Problemlokalisationen erweist sich die Anwendung der MKC als gewebeschonende Methode als höchst vorteilhaft.
3. Markierung. Intraoperativ wird zur topographischen Orientierung ein Einschnitt oder eine Fadenmarkierung an definierter Stelle, meist bei 12.00 Uhr (Orientierung Kopfmitte / Vertex) vorgenommen. Die gewählte Markierung ist in der Befundanforderung (histologischer Einsendeschein) zweifelsfrei zu dokumentieren.

Für den makroskopischen Zuschnitt des unfixierten Exzidates gibt es verschiedene Techniken:

Bei der Randstreifen Methode (Tübinger Torte) (Abbildung 3) werden die Tumorränder postoperativ am entnommenen Exzidat als ca. 1-3 mm breite Streifen und die Basis als Scheibe abpräpariert. Die präparierten Gewebeteile werden so weit geteilt, dass sie in eine Histologiekassette der Routinebearbeitung passen. Hierfür wurden Regeln entwickelt, die die Kommunikation zwischen Operateur und (Dermato)-Pathologen erleichtern (46, 63). Die Einbettung der Ränder und der Basis in Histologiekassetten kann in nativem Zustand durch den Operateur oder im histologischen Labor erfolgen. Bei kleinen Exzidaten (bis 2 cm Durchmesser) lassen sich die Ränder und die Unterseite durch Einschnitte in eine Ebene bringen (Muffin-Technik) (Abbildung 4). Mehrere Querschnitte durch den zentralen Anteil des klinisch sichtbaren Tumors helfen bei der diagnostischen Einordnung. Da bei Melanomen zahlreiche Serienschnitte erforderlich sind, muss entweder eine entsprechend hohe Anzahl an Schnitten erfolgen oder der komplette zentrale Tumoranteil entsprechend gekennzeichnet fixiert werden, um eine Serienschnittaufarbeitung im histologischen Labor zu ermöglichen. Eine Farbmarkierung am Nativpräparat erleichtert die topographische Orientierung an den histopathologischen Schnitten.

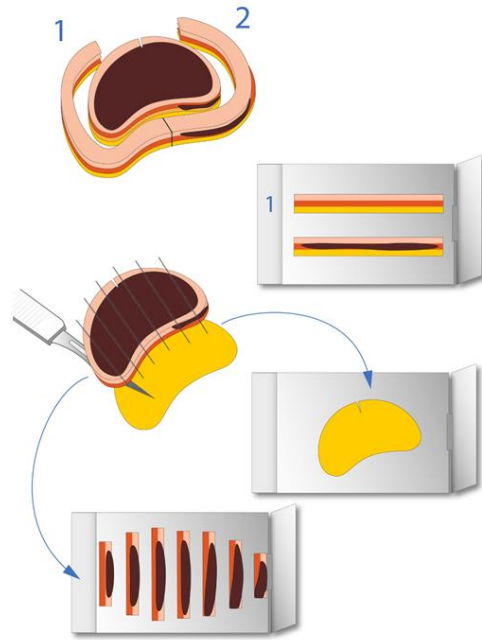
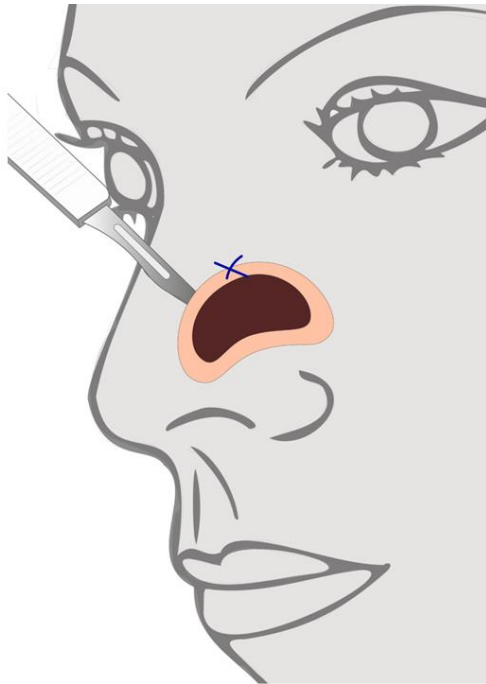


Abbildung 3

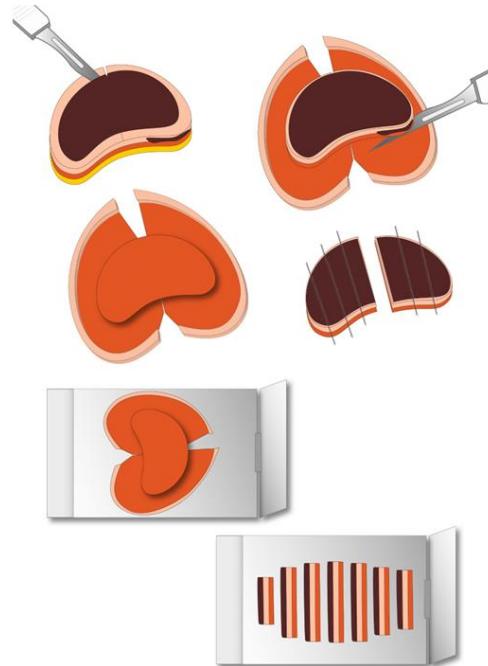
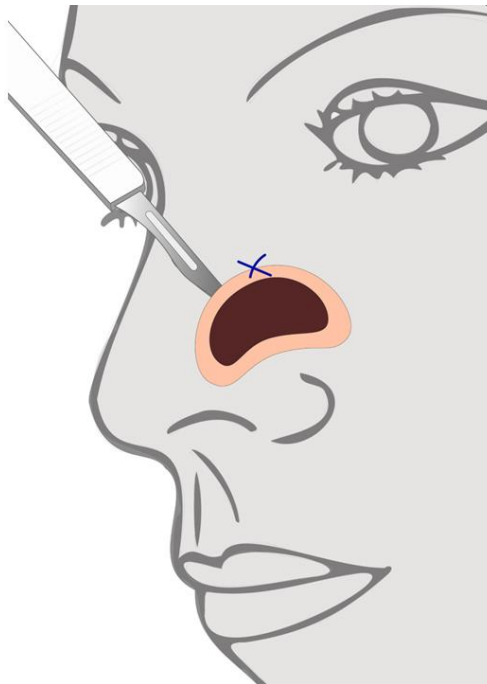


Abbildung 4

Beim La Galette-Verfahren (Abbildung 5) erfolgt die nachträgliche Exzision von Rändern und Basis in situ nach der zuerst vorgenommenen knappen Tumorexzision. Dies sichert vor allem die maximale Unversehrtheit des eigentlichen Tumoranteils, was die histopathologische Beurteilung aller Facetten ermöglicht. Bei der Perimeter- oder Wallgrabentechnik wird zunächst nur ein Randstreifen um den in situ belassenen Tumor exzidiert. Bei der Square-Procedure (oder auch Quadrantentechnik) wird der Tumor in eckiger Form mit einem Skalpell mit doppelter Klinge exzidiert, um die Abtrennung der Randschnitte zu erleichtern (Abbildung 6).

In der Regel erfolgt nach dem Zuschnitt und der Einbettung in die Histologiekassetten eine Formalinfixierung des Gewebes mit anschließender Paraffineinbettung. Eine Kryostataufarbeitung mit

den oben genannten Vor- und Nachteilen ist aber auch möglich. Die histologischen Schnitte können beim Paraffinverfahren mittels Schnellfixierung des Gewebes (zwei Stunden in einer auf 60° Celsius erhitzten Formalinlösung) bereits am nächsten Tag vorliegen. Die Präparation der Ränder und Basis (Randstreifen Methode, Quadrantentechnik) kann durch das histopathologische Labor auch am fixierten Gewebe erfolgen, ist aber für letzteres aufwändiger. Die abgetrennten Rand- und Basisstücke werden nach der Fixierung zunächst paraffiniert. Danach kann das wachsartige Gewebe auf 65°C erwärmt mit der Außenseite leicht in eine Ebene gebogen werden. Dieses Verfahren erleichtert eine Einsendehistologie und der Zuschnitt erfolgt erst im Labor.

Bei der peripheren Methode müssen deutlich weniger Schnittränder befundet werden. Über den Abstand des Tumors zum Schnitttrand kann ähnlich wie bei der Mohs Technik keine Aussage getroffen werden. Eine ausführliche Darstellung der unterschiedlichen Methoden wurde in Buchform publiziert (63).

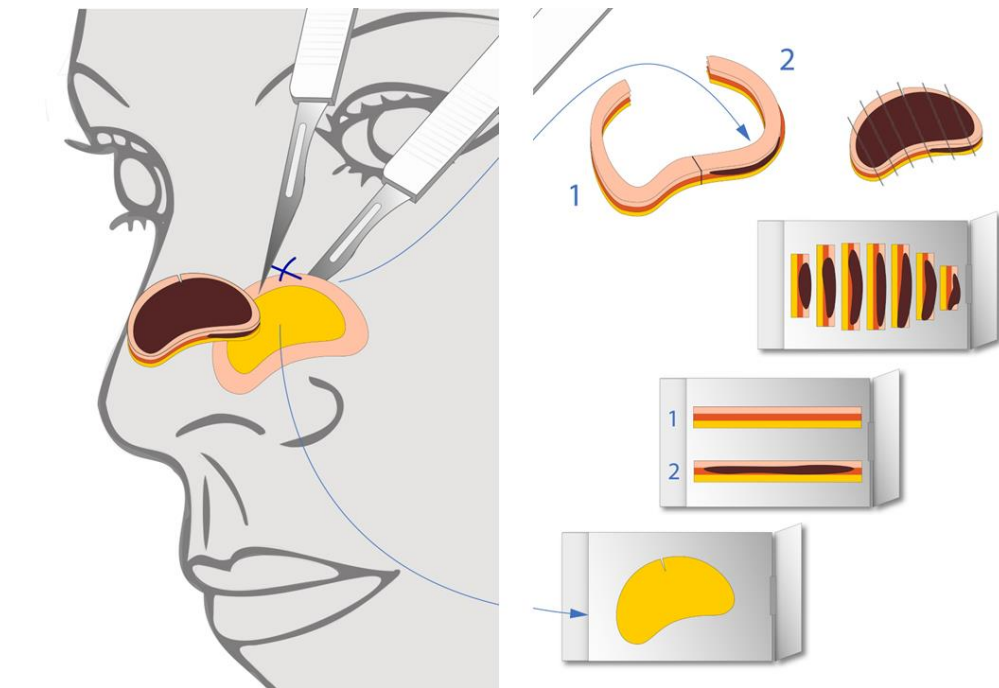


Abbildung 5

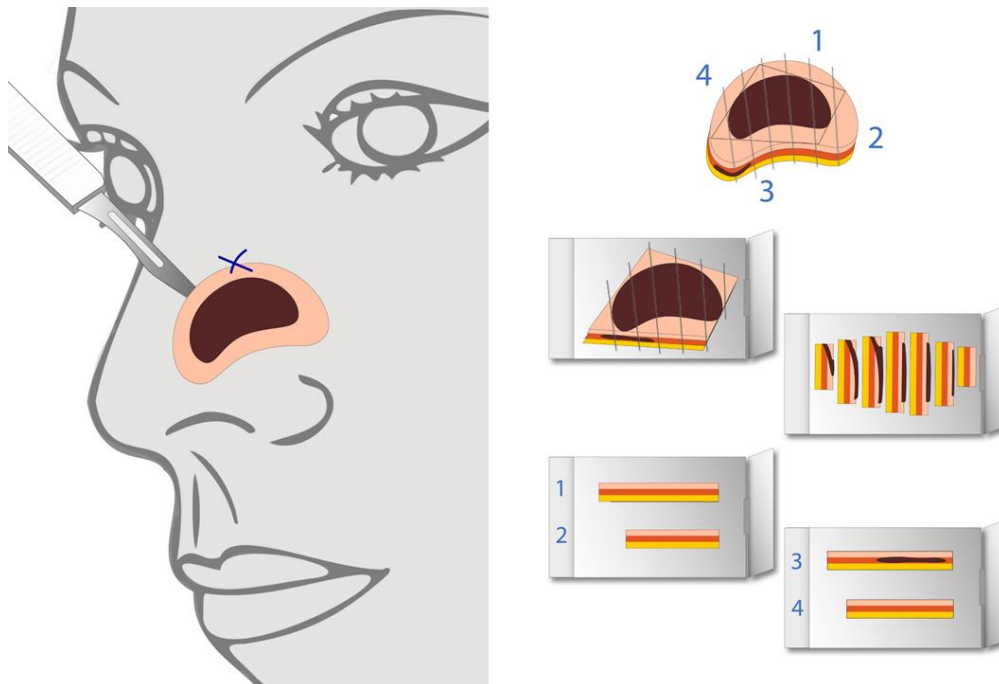


Abbildung 6

Methode der vertikalen Stufenschnitte „Brotlaib“ (syn. Serienschneithistologie)

Diese Methode wird sehr häufig angewendet, ihre Einordnung als Methode der MKC ist jedoch umstritten (2). Sie findet ihren besten Einsatz bei kleinen Tumoren (bis ca. 1 cm), bei denen das Separieren der zirkulären Tumorränder schwer bis unmöglich und damit fehleranfällig ist. Bei diesem Verfahren erfolgt der Zuschnitt durch dichte sequentielle Schnitte (sog. Serienschritte) in der Vertikalen mittels eines Skalpells. Deshalb wird dieses Vorgehen bildhaft auch als Brotlaibtechnik bezeichnet. Von den so entstehenden Gewebescheiben werden dann Schnitte angefertigt (Abbildung 7). Aufgrund der vielen Schnittstufen ist eine optimale Beurteilung des Tumors möglich, jedoch bestehen in Hinblick auf die Schnittränder diagnostische Lücken. Bei typischen makroskopischen

Gewebeschnittsdicken von 1 mm und einer HE-Schnittdicke von 10µm wird rechnerisch nur ein kleiner Bruchteil des Tumorrandes histopathologisch untersucht. Diese diagnostischen Lücken können vor allem in Fällen diffus und unscharf begrenzt das Gewebe infiltrierender Tumoren eine R0-Resektion vortäuschen. Auch wenn die Methode der dichten vertikalen Stufenschnitte (Brotlaibtechnik) das Ziel der histologisch nachgewiesenen vollständigen Entfernung maligner Tumoren (R0-Resektion) etwas weniger gut erfüllt, hat sie ihren Stellenwert in den genannten Konstellationen. Neben der technisch einfacheren Aufarbeitung kleiner Tumoren und der guten Beurteilbarkeit der Tumorarchitektur ist sie auch bei der Vermessung der erreichten tumorfreien Zone bis zum Schnitttrand vorteilhaft. Bei R1-Resektionen und bei Tumoren an Problemlokalisationen sollte für ggf. erforderliche Folgeoperationen eine der peripheren, lückenlosen Techniken (3D-Histologie) angewendet werden.

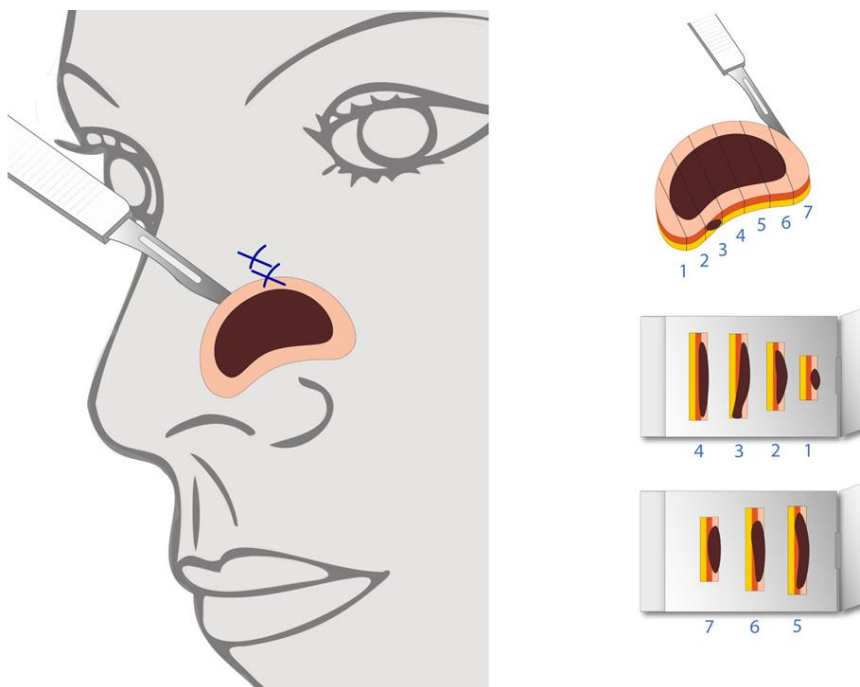


Abbildung 7

Spezielle Aspekte der MKC bezogen auf die Tumorentitäten

BASALZELLKARZINOM

- Das Verfahren der MKC stellt eine geeignete Methode in der Therapie von Basalzellkarzinomen dar und soll insbesondere bei aggressiver wachsenden Tumorvarianten oder in Problemlokalisationen angewendet werden.
- Die Lokalrezidivrate von Basalzellkarzinomen ist signifikant geringer nach MKC als nach Serienschnitthistologie.

MKC stellt eine geeignete Methode in der Therapie von Basalzellkarzinomen dar (3, 5, 37, 64-66). Dies trifft insbesondere auch für Rezidivtumore zu (58). Die lückenlose Darstellbarkeit des Tumorwachstums bei Basalzellkarzinomen beruht auf dem kontinuierlichem Wachstum dieses Tumors (67). Dies schränkt jedoch die Beurteilbarkeit von superfiziellen Basalzellkarzinomen mittels MKC ein,

da dieser Tumortyp ein diskontinuierliches Wachstumsmuster zeigt (67, 68). Die MKC zeigt sich vorteilhaft für die Beurteilung der Rand-, und Basisschnitte. Jedoch muss bei der histopathologischen Aufarbeitung auch die Bedeutung einer korrekten Tumordiagnose betont werden. Hierfür muss bei dreidimensionalen Aufarbeitungen sichergestellt werden, dass der klinisch erkennbare Tumoranteil möglichst separat zur seriellen Aufarbeitung vorliegt.

Das Verfahren der MKC findet bei Basalzellkarzinomen seine optimale Anwendung, insbesondere bei aggressiver wachsenden Tumorvarianten (histologischer Nachweis von sklerodermiformen/morpheaformen, basosquamösen, oder mikronodulären Tumoranteilen), Rezidiven von Basalzellkarzinomen, weiteren Risikofaktoren wie Infiltration der Subkutis oder der Muskulatur, Ulzeration oder neurale/perineurale Invasion, sowie bei Tumoren an funktionell/ ästhetisch kritischen Lokalisationen (69-73). Zur Risikostratifizierung bei Basalzellkarzinomen steht beispielsweise die *National Comprehensive Cancer Network Stratification* zur Verfügung, welche klinische und histologische Parameter einbezieht (74).

In einer prospektiven Studie zeigten Häfner et al. bei über 5200 Basalzellkarzinomen (3320 Patienten) eine Lokalrezidivrate von 0,7% aller mittels 3D-Histologie aufgearbeiteten Tumore nach fünf Jahren Follow-Up, ein Ergebnis, dass durch eine Lokalrezidivrate von 0,8% von Wetzig et al. von 671 mittels kompletter Schnittrandkontrolle aufgearbeiteter Basalzellkarzinomen bestätigt wird (37, 66). Smeets et al. legten 2004 die erste prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zu MKC für Basalzellkarzinome vor (58). Dabei wurden Patienten mit primären als auch Rezidiv-Basalzellkarzinomen im Gesicht in zwei Gruppen randomisiert, wobei entweder Mohs-Chirurgie oder Serienschchnitt-Histologie angewandt wurde. Zunächst wurde in der initialen Auswertung kein signifikanter Vorteil zugunsten der Mohs-Chirurgie gezeigt. Dieselbe Gruppe berichtete jedoch im Verlauf sowohl 5-Jahres-Daten (75) als auch 10-Jahres Daten und analysierte beide Methoden unter anderem hinsichtlich Lokalrezidiven (6). Dabei wurde nach fünf Jahren ein signifikanter Vorteil für Rezidiv-Tumore und nach zehn Jahren ein signifikanter Vorteil sowohl für primäre Basalzellkarzinome (4,4% versus 12,2%) als auch für Rezidiv-Basalzellkarzinome (3,9% versus 13,5%) gezeigt (6). In einer rezenten prospektiven Arbeit erhielten 347 Patienten mit nodulären Basalzellkarzinomen und einem Tumordurchmesser bis 10 Millimetern entweder eine Kürettage oder eine Exzision mit anschließender Serienschchnitt- oder 3D-Histologie (3). Die Patienten aus der Kürettage- und der Exzisions-Gruppe wurden mit Patienten verglichen, bei welchen nach Exzision das Präparat mittels 3D-Histologie aufgearbeitet wurde. Dabei zeigten sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,9 Jahren hochsignifikant weniger Lokalrezidive in der 3D-Gruppe (3). In einer Arbeit von Boehringer et al. konnte gezeigt werden, dass Tumorausläufer von Basalzellkarzinomen durch 3D-Histologie hochsignifikant häufiger detektiert werden können als durch Serienschchnitt-Histologie (64). Diese Ergebnisse konnten

sowohl für Basalzellkarzinome ohne Unterscheidung des Subtyps als auch für noduläre oder sklerodermiforme Basalzellkarzinome einzeln gezeigt werden (64). Eine weitere rezente prospektive, randomisierte, verblindete Arbeit verglich 3D-Histologie und Brotlaib-Histologie für Basalzellkarzinome bis 30 mm Durchmesser (76). Es konnte eine signifikant niedrigere Lokalrezidivrate für die Aufarbeitung mittels 3D-Histologie gezeigt werden (medianes Follow-Up 4,5 Jahre).

Muller et al. konnten zudem in einer kleineren prospektiven, randomisierten Studie zeigen, dass MKC (Mohs-Technik) bei Basalzellkarzinomen zu einer geringeren Defektgröße bei R0-Resektion führt (77).

KUTANES PLATTENEPITHELKARZINOM

- Das Verfahren der MKC stellt eine geeignete Methode in der Therapie von kutanen Plattenepithelkarzinomen dar und soll insbesondere bei aggressiver wachsenden Tumorvarianten oder in Problemlokalisationen angewendet werden.
- Für verschiedene Techniken der MKC konnte eine geringere Lokalrezidivrate von kutanen Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zur Serienschritthistologie nachgewiesen werden.
- Eine zusätzliche immunhistochemische Färbung bei MKC kann dazu beitragen, das Rezidivrisiko von desmoplastischen oder entdifferenzierten Plattenepithelkarzinomen zu senken.

Kutane Plattenepithelkarzinome können durch MKC mit hoher Genauigkeit aufgearbeitet werden (78-80). Die Gruppe von Marrazzo et al. untersuchte 2019 bei Hochrisiko Plattenepithelkarzinomen den Verlauf nach operativer Therapie und Aufarbeitung mittels Mohs-Technik (78). Die Autoren kamen nach Analyse des Kollektivs von 647 Tumoren zum Schluss, dass mittels Mohs-Technik eine exzellente Randkontrolle bei einer niedrigen Lokalrezidiv-, sowie Metastasierungsrate möglich ist (78). In einer rezenten retrospektiven Kohorten-Studie verglichen van Lee et al. die Lokalrezidivraten von kutanen Plattenepithelkarzinomen nach Aufarbeitung mittels Mohs-Technik und Standard-Exzisionen an 672 Tumoren (80). Nach einem medianen Follow-Up von 4,9 Jahren zeigten sich weniger Rezidive (3% versus 8%; $p=0,013$) und ein dreifach niedrigeres Tumorgrößen-, und Invasionstiefen-adjustiertes Rezidivrisiko (adjusted HR 0,31) in der Mohs-Gruppe (80). Montuno et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass Hochrisiko-Kriterien (entsprechend des T3-Stadiums der 8. Auflage der AJCC-Klassifikation) mit größerer Sicherheit in mittels Mohs-Technik aufgearbeiteten Präparaten nachgewiesen werden konnten, als in Biopsien (79). In der untersuchten Kohorte wurden nach Aufarbeitung mittels Mohs-Technik 10,5% der Plattenepithelkarzinome als T3-Tumore eingestuft, wobei 70% dieser Tumore durch Mohs-Technik im Vergleich zur vorausgegangenen Biopsie in ein höheres Stadium eingruppiert wurden (Upstaging) (79). Es konnte neben Daten zur Mohs-Technik auch für die 3D-Histologie eine geringe Lokalrezidivrate von kutanen Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden (8, 37). Häfner et al. berichten nach 3D-Histologie eine Lokalrezidivrate von 3% über alle Plattenepithelkarzinom-Subtypen hinweg, wobei desmoplastische Plattenepithelkarzinome

eine deutlich höhere Rezidivrate aufwiesen (37). Für kutane Plattenepithelkarzinome mit nicht-desmoplastischem Subtyp ergibt sich nach einem medianen Follow-Up von 5 Jahren eine Lokalrezidivrate von 1% (37). Da desmoplastische oder entdifferenzierte Plattenepithelkarzinome eine höhere Lokalrezidivrate aufweisen, kommt der zusätzlichen immunhistochemischen Aufarbeitung der Präparate eine wichtige Rolle zu (7, 81). Schweinzer et al. untersuchten 3D-histologisch im HE-Schnitt als tumorfrei befundene Randschnitte nach, indem diese mittels Cytokeratin-AE1/AE3 nachgefärbt wurden (82). Hier zeigte sich, dass in 27,8% der nachuntersuchten Schnitte immunhistochemisch weiterhin Tumorausläufer sichtbar waren, welche HE-morphologisch nicht detektiert wurden (82). Ein wesentlicher Vorteil von MKC-Verfahren, welche Paraffinschnitte (z.B. 3D-Histologie) verwenden, liegt zum einen in der Möglichkeit immunhistochemische Färbungen durchzuführen und zum anderen in der besseren Fixierung des Gewebes und daraus resultierenden besseren Beurteilbarkeit verschiedener Wachstumsmustern (31). Hierzu zählen beispielsweise sarkomatoide oder spindelzellige Wachstumsmuster ebenso wie die einzellige Infiltration von Gewebe durch Plattenepithelkarzinome.

Auch für den M. Bowen liegen Daten vor, welche die Bedeutung der randkontrollierten Exzision mittels MKC unterstützen (27, 83, 84).

Hansen et al. berichten eine 4-Jahres-Rezidivrate von 6,3% nach Mohs-Chirurgie bei 406 M. Bowen in einer retrospektiven Analyse (83). Leibovitch et al. konnten in einer prospektiven Multicenter-Analyse 270 M. Bowen einschließen, wobei 95 Patienten eine fünfjährige Nachsorge abschlossen (27). Hier zeigte sich ebenfalls eine Rezidivrate von 6,3% (27). Offensichtlich liegen die Rezidivraten nach MKC verglichen mit anderen Tumorentitäten beim M. Bowen höher. Während der M. Bowen am häufigsten an der besonders stark UV-exponierten Kopf-Hals-Region auftritt, können analoge Veränderungen (bowenoide Papulose) genital (85) und der M. Bowen auch an den Akren (27, 84, 86, 87) auftreten, wobei der MKC hier ebenfalls Bedeutung zukommt. Darüber hinaus muss die Komplexität des Nagelapparates berücksichtigt werden, welche bei Standard-Exzisionen nicht exakt abgebildet und anatomisch zugeordnet werden kann (84).

Ein bedeutender Vorteil einer rand-, und basisschnittkontrollierten Aufarbeitung von M. Bowen liegt in einem sicheren Ausschluss invasiver Tumoranteile. Eimpunth et al. berichteten, dass 16,3% aller bioptisch als in situ Karzinome vom Typ des M. Bowen befundenen Tumore nach einer schnittrandkontrollierten Exzision (Mohs Technik) als invasive Bowen-Karzinome befundet wurden ('Upstaging') (88). Dies kann am ehesten durch den nicht-repräsentativen Charakter einer Probiopsie erklärt werden. Chuang et al. konnten einen noch höheren Anteil an invasiven Tumoren zeigen, wobei die Kohorte deutlich kleiner war (89). Die vollständige Exzision mit Einsatz von MKC ist daher auch bei histologisch gesichertem M. Bowen empfehlenswert und sollte zumindest bei M.

Bowen mit Hochrisiko-Faktoren (Lokalisation an Lippen, Ohren, Nase, Lidern, Durchmesser > 10 mm oder nicht dargestellter basaler Anteile in der Probebiopsie) eingesetzt werden (88).

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP)

- Bei Anwendung von MKC ist bei DFSP ein geringerer klinischer Sicherheitsabstand möglich. Die MKC ist bei diesem Tumor mit einer sehr geringen Lokalrezidivrate assoziiert.
- Bei fibrosarkomatös transformierten DFSPs (DFSP-FS) gelten grundsätzlich die Maßgaben für die operative Therapie von high-grade Weichgewebssarkomen

Für das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) wird in der aktuellen AWMF-Leitlinie die komplette chirurgische Exzision empfohlen. Bei konventioneller Chirurgie wird eine Nachexzision mit mindestens 2cm Sicherheitsabstand empfohlen, bei Anwendung von 3-dimensionalen MKC-Methoden kann ein Sicherheitsabstand von 1 cm möglicherweise als ausreichend angesehen werden (90, 91). Eine schnittrandkontrollierte Exzision ist entsprechend als Methode vorzuziehen (11, 77, 90, 92-96). Sowohl für Methoden mit Kryostat-Fixierung als auch für Paraffinschnitt-basierte Methoden der MKC wurden bei R0-Resektion sehr geringe Lokalrezidiv-Raten berichtet (11, 92, 94-97). Dabei zeigen Patienten, bei welchen MKC eingesetzt wurde, deutlich geringere Rezidivraten als jene Patienten, welche mit fixen Sicherheitsabständen operiert wurden (77, 90, 95). Ob eine Paraffinschnitt-Aufarbeitung einer Kryoschnitt-basierten Aufarbeitung überlegen ist, kann nach vorliegenden Daten derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Die vorliegende Literatur berichtet für beide Techniken sehr ähnliche Rezidivraten. Lee et al. verglichen bei 71 Fällen Kryostat-Technik mit Paraffinschnitte hinsichtlich der Rezidivrate (97). Die Autoren fanden in dieser retrospektiven Analyse zwar etwas mehr Rezidive in der Paraffinschnitt-Gruppe, konnten hier allerdings keine Signifikanz erreichen (97). In einer prospektiven Aufarbeitung von 70 Patienten mit 3D-Histologie (Paraffin-Technik) fanden Häfner et al. Lokalrezidive in 1,4% bei einer Nachbeobachtungszeit von median 5 Jahren (11). Zwei weitere Arbeiten von Irrarrazaval et al. und Martín-Fuentes et al. fanden nach einer Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren und 6,5 Jahren keine Lokalrezidive (92, 94). Ebenfalls keine Rezidive beobachteten van Lee et al. in einer retrospektiven Arbeit, in der Gewebe mittels Kryostat-Technik aufgearbeitet wurde (96). Paradisi et al. berichten über insgesamt 1,3% Lokalrezidive nach Aufarbeitung mittels Kryostat-Technik (95). Bei fibrosarkomatös transformierten DFSPs (DFSP-FS) gelten grundsätzlich die Maßgaben für die operative Therapie von high-grade Weichgewebssarkomen (98): Bei klinischem Verdacht und/oder bildgebendem Verdacht auf ein Weichgewebesarkom/ DFSP-FS soll dieses primär histologisch gesichert werden. Bei klinischem Verdacht und/oder bildgebendem Verdacht auf ein Weichgewebesarkom/ DFSP-FS, das kleiner als 3 cm im Durchmesser und oberflächlich gelegen ist, kann eine primäre R0-Resektion erfolgen. Die Methodik der MKC wird der aktuellen S3-Leitlinie adulter Weichgewebssarkome selbst nicht thematisiert (98).

MELANOM in chronisch lichtgeschädigter Haut und AKRAL LENTIGINÖSE MELANOME (ALM)

- Für lentiginöse Melanome in chronisch lichtgeschädigter Haut (Lentigo maligna (LM) bzw. Lentigo maligna-Melanom (LMM)) und akrale Melanome (ALM) konnte gezeigt werden, dass sich keine höheren Lokalrezidivraten für MKC im Vergleich zur Exzision mit fixen Sicherheitsabständen zeigen.
- Die Verwendung zusätzlicher immunhistochemischer Färbungen zur Schnittrandkontrolle bei in situ Melanomen ist kritisch zu werten, da nach Färbung mit MART 1 (Melan A) Melanozyten in chronisch-lichtexponierter Haut überinterpretiert werden können.

MKC kann auch bei Melanomen angewendet werden, was reduzierte Sicherheitsabstände an Akren oder im Gesicht ermöglicht (99). Insbesondere für lentiginöse Melanome in chronisch lichtgeschädigter Haut (Lentigo maligna (LM) und Lentigo maligna-Melanom (LMM)) und akrale Melanome (ALM) konnte gezeigt werden, dass sich keine höheren Lokalrezidivraten für MKC im Vergleich zur Exzision mit fixen Sicherheitsabständen zeigen (14-19, 100, 101). Dies ist insofern von erheblicher Bedeutung, da lentiginöse Melanome typischerweise am Kapillitium und im Gesicht und ALM an den Akren vorkommen. In einer Metaanalyse zeigten sich für LM und LMM Lokalrezidivraten von 1,17% und entsprechend 2,4% nach Mohs-Chirurgie (19). Für Melanome der Kopf-Hals-Region erfolgte durch Hanson et al. eine retrospektive Analyse von Fällen aus dem US-Krebsregister. Nach Multivarianz Analyse konnten die Autoren lediglich einen signifikanten Überlebensvorteil für die Mohs-Chirurgie für Melanome bis 0,74mm zeigen (102). Die Arbeit hat jedoch zahlreiche methodischen Schwächen, was die Aussagekraft deutlich einschränkt. Das Überleben wird im US-Krebsregister nicht tumorspezifisch dokumentiert. Zudem wurde die MKC auch mit Sicherheitsabständen von mehr als 1 cm durchgeführt. Anders als die MKC erfolgte die Exzision mit großen Sicherheitsabständen mehrheitlich in nicht akademischen Institutionen. Demer et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von über 188.000 invasiven Melanomen und in situ-Melanomen an Stamm und Extremitäten keine Unterschiede im Gesamtüberleben für MKC im Vergleich zur Exzision mit fixem Sicherheitsabstand zeigen (103). Schulz et al. konnten auch für ALM zeigen, dass eine Exzision mit reduzierten Sicherheitsabständen und 3D-histologischer Aufarbeitung einer konventionellen Exzision mit fixem Sicherheitsabstand nicht unterlegen ist (18). Dabei zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Lokalrezidivverhalten oder Melanom-spezifischem 10-Jahres Überleben zwischen beiden Gruppen (18). Lichte et al. berichten für ALM nach 3D-histologischer Randkontrolle bessere Melanom-spezifische 5-Jahres-Überlebensraten als nach konventioneller Exzision mit fixem Sicherheitsabstand (15). Dabei waren bei Verwendung von 3D-Histologie signifikant kleinere Resektionen (7 mm versus 20 mm) erforderlich, um eine Komplettresektion zu erreichen (15).

Die Literatur zur Verwendung zusätzlicher immunhistochemischer Färbungen in der Beurteilung der Schnittränder bei in situ Melanomen speziell solchen in chronisch-lichtexponierter Haut (104) ist

kritisch zu werten. Insbesondere können MART1 (Melan A) in chronisch-lichtexponierter Haut zur Überinterpretation führen und somit unnötige Nachexzisionen zur Folge haben (100, 104, 105).

MERKELZELLKARZINOM

- Es konnte gezeigt werden, dass MKC keinen Nachteil für das Gesamtüberleben von Merkelzellkarzinom-Patienten im Vergleich zur Exzision mit Sicherheitsabstand darstellt

Für Merkelzellkarzinome konnten O'Connor et al. bereits 1997 an einer retrospektiven Kohorte eine Überlegenheit von MKC gegenüber Standardexzisionen mit fixem Sicherheitsabstand zeigen (21). Seitdem wurden niedrige Lokalrezidivraten für Merkelzellkarzinome nach MKC bestätigt (20, 106). Eine rezente Metaanalyse von Singh et al. mit insgesamt 868 eingeschlossenen Patienten zeigte ebenso wie eine retrospektive multizentrische Analyse von Tarantola et al., dass MKC keinen Nachteil für das Gesamtüberleben von Merkelzellkarzinom-Patienten im Vergleich zur Exzision mit Sicherheitsabstand darstellt (107, 108).

EXTRAMAMMÄRER M.PAGET

- Für den extramammären M. Paget wurden geringere Lokalrezidivraten nach MKC im Vergleich zur Serienschnitthistologie berichtet.

MKC ermöglicht niedrige Rezidivraten auch beim extramammären M. Paget (109-112). In einer retrospektiven Arbeit berichten O'Connor et al. über 22% Lokalrezidive nach Standardexzision und 8% nach MKC (110). Dies spiegelt sich auch in der gepoolten Metaanalyse von Bae et al. wider, welche eine signifikant geringere Lokalrezidivrate nach MKC zeigen konnten (26).

KUTANE SARKOME

- Für kutane Sarkome liegen nur eingeschränkt Daten zur MKC vor und sind abhängig von der konkreten Tumorentität.

Für kutane Sarkome liegen abhängig des Tumorentität nur eingeschränkt Daten zur MKC vor (22, 29, 30, 113). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Angiosarkome ausgedehnte Tumorausläufer haben können, weshalb auch hier der MKC eine entscheidende Rolle zukommt, wobei diskontinuierliches Wachstum in Sinne von 'Skip Lesions' berücksichtigt werden muss (114). Sowohl für das atypische Fibroxanthom (AFX) als auch das pleomorphe dermale Sarkom wird die radikale Exzision gefordert, wobei die aktuelle AWMF-Leitlinie die MKC empfiehlt (115).

Für das AFX wird eine MKC knapp im Gesunden oder ein Sicherheitsabstand von mind. 0,5 cm empfohlen. Beim PDS wird ein weiterer Sicherheitsabstand, wenn möglich 2 cm mit MKC empfohlen,

wobei ggf. eine Anpassung des Sicherheitsabstandes an die anatomischen Gegebenheiten erfolgen muss. Die endgültige Entscheidung über die angewendeten Sicherheitsabstände sollte der Operateur im Einverständnis mit dem informierten Patienten treffen (115).

KOMPLIKATIONEN DER MKC

Daten zu Komplikationen der MKC stammen mehrheitlich aus dem Bereich der Mohs-Chirurgie. Es ist davon auszugehen, dass die übrigen Methoden der MKC ein ähnliches Spektrum an Komplikationen aufweisen.

Neben allgemeinen Operationsrisiken wie Blutungen, Nerven-/oder Gefäßverletzungen und Wundinfekten wird für MKC häufig eine vermehrte Infektionshäufigkeit oder Blutungskomplikationen bei offenem Defekt diskutiert. Da der Defekt in der Regel bis zur gesicherten Tumorfreiheit nur temporär (beispielsweise durch Wundauflagen) gedeckt wird, werden Blutungen oder Wundinfekte im feuchten Milieu der Wunde kritisch diskutiert. Die derzeitige Datenlage lässt wenig Rückschlüsse auf eine erhöhte Komplikationsrate zu. Kimyai-Asadi et al. konnte an fast 4000 Patienten, welche mittels Mohs-Chirurgie behandelt wurden, zeigen, dass MKC sowohl im ambulanten als auch stationären Setting sicher durchgeführt werden kann (116). Nemer et al. fanden bei 1683 Eingriffen in Mohs-Technik an 949 Patienten über 85 Jahre insgesamt 30 Komplikationen (1,78%). Die häufigsten Komplikationen waren Wundinfekte, gefolgt von Wunddehiszenzen, Hämatomen und Blutungen (117). Miller et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 633 Defekten (591 Patienten) das Komplikationsrisiko nach Mohs-Chirurgie in Abhängigkeit des Zeitpunktes des Wundverschlusses (118). Dabei konnten die Autoren zeigen, dass der Zeitraum zwischen Exzision und definitivem Verschluss das Komplikationsrisiko nicht erhöhten (118). Ferner konnte von Rzepecki et al. gezeigt werden, dass sowohl Mohs-Chirurgie als auch ‚Slow-Mohs‘-Techniken mit immunhistochemischer Aufarbeitung das Komplikationsrisiko für Melanome an speziellen Lokalisationen im Vergleich zu konventioneller Exzision mit anschließender Randbeurteilung senken können (117). Zu speziellen Lokalisationen wurden hierbei Melanome an Kopf oder Hals, Akren, genital sowie prätibial gezählt (117).

PRAKTISCHE ASPEKTE DER MKC

Der Einsatz aller genannten Verfahren der MKC sollte sich nach der Expertise von Operateur und (Dermato)-Pathologen richten und in beiderseitiger Zusammenarbeit durchgeführt werden. Bei der Mohs-Chirurgie ist die Personalunion von Operateur und (Dermato)-Pathologen in einigen Ländern eine abrechnungsrelevante Voraussetzung. Im Idealfall kann der Operateur die Schnitte seines Eingriffs mitbeurteilen und dadurch eine enge klinisch- (dermato)- pathologische Korrelation sicherstellen. Beim peripheren Randschnittverfahren kann der Operateur selbst unmittelbar nach der Operation die

Aufarbeitung der Randschnitte vornehmen, um die Zusammenarbeit mit dem histologischen Labor zu erleichtern (18). Die Beurteilung wird im Normalfall durch den (Dermato)-Pathologen erfolgen oder in Sonderfällen auch durch speziell in der histologischen Befundung geschulte Operateure. Alle Verfahren der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie müssen anhand von Aufzeichnungen (z.B. Operationsprotokoll, Anforderung der Histologie und histologische Befundung) und histologischen Schnittpräparaten so dokumentiert sein, dass die einzelnen Schritte problemlos nachvollzogen werden können. Sämtliche Methoden der MKC sichern keinen 100%igen Anschnitt aller Schnittflächen. So werden beim Anschneiden der Paraffinblöckchen die ersten Schnitte verworfen, bis eine plane Fläche erreicht ist. Das kann prinzipiell in falsch positiven Schnitträndern resultieren, was wiederum zu vermeidbaren Nachresektionen führt. Auch ist bei aller Sorgsamkeit nicht immer sicherzustellen, dass der gesamte Randschnitt 100%ig in einer Ebene liegt. **Jedoch kann mit der MKC eine fast annähernd vollständige Schnittrandbeurteilung gewährleistet werden.**

Die Durchführung der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie zur Entfernung von malignen Hauttumoren erfordert fachlich qualifizierte Operateure in enger Kooperation mit (Dermato)-Pathologen oder die entsprechende Personalunion, sowie technische Labormitarbeiter, die in den Methoden der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie ausgebildet und erfahren sind. Von der Erfahrung der Anwender sollte abhängen, welches der beschriebenen Verfahren zum Einsatz kommt.