

Epitheliale Hauttumore

Eine interdisziplinäre Aufgabe für Grundversorger und Spezialisten

J. Hafner, W. Kempf, M. Hess Schmid, M. Kurz, M. Urosevic, R. Dummer, G. Burg¹

Einleitung

Epitheliale Hauttumoren sind mit Abstand die häufigsten Malignome des Menschen. Die Inzidenz für das Basalzellkarzinom (synonym: Basaliom) liegt in Mitteleuropa derzeit bei ungefähr 300/100 000 pro Jahr und die für das spinzelluläre Karzinom der Haut (synonym: Spinaliom) ungefähr bei 150/100 000 pro Jahr. Hinzu kommen die aktinischen Keratosen, deren Prävalenz je nach Region auf bis zu 40% der hellhäutigen Bevölkerung ab einem Alter über 50 Jahre angegeben wird [1]. Die weiteren Formen epithelialer Hauttumoren, wie z.B. das Keratoakanthom, das Trichofollikulom, der M. Bowen und das Bowen-Karzinom sind zwar wegen ihrer unterschiedlichen Dignität wichtig zu unterscheiden, fallen aber zahlenmässig weit weniger ins Gewicht.

Der karzinogene Hauptfaktor für die Entstehung epithelialer Hauttumoren ist die kumulative UV-Belastung über das ganze Leben. Das UVB-Licht (Wellenlänge 280–320 nm) und in zweiter Linie auch UVA (Wellenlänge 320–400 nm) sind heute der wichtigste Faktor für die Induktion und Promotion epithelialer Hauttumoren [1]. Bildhaft gesprochen hat jeder Mensch in Abhängigkeit seines Hauttyps ein gewisses Konto an kumulativen Sonnenstunden zugute. Wenn das Konto überzogen wird, treten vermehrt epitheliale Hauttumore auf. Das wichtigste Ko-Karzinogen für epitheliale Hauttumoren stellt die medikamentöse Immunsuppression bei Organtransplantierten dar [2]. Auf diese Problematik wird weiter unten gesondert eingetreten.

Die Inzidenz der epithelialen Hauttumoren zeigte in den letzten dreissig Jahren einen steilen Anstieg [1]. Dies ist eine Spätfolge des vor dreissig bis vierzig Jahren radikal geänderten Freizeitverhaltens breiter Bevölkerungsschichten, ohne dass damals adäquate Sonnenschutzmassnahmen auch nur der leiseste Gegenstand einer öffentlichen Diskussion gewesen wäre. Gleichzeitig spiegelt sie auch tiefgreifende demographische Veränderungen in der Bevölkerung der westlichen Nationen mit einem stetig steigenden Anteil der älteren Menschen. Mit anderen Worten sehen sich Grundversorger,

aber auch Spezialisten und hier in vorderster Front die Dermatologie mit einer Hautkrebs-Epidemie konfrontiert, deren Spitze voraussichtlich noch nicht erreicht ist. In dieser Situation ist es sinnvoll, die zur Verfügung stehenden Ressourcen differenziert einzusetzen. Das Hauptziel dieses Artikels besteht darin, konkrete Hinweise zu einem gezielten Einsatz diagnostischer und therapeutischer Mittel in der Behandlung epithelialer Hauttumoren zu geben.

Therapieoptionen

In der Behandlung epithelialer Hauttumoren steht eine breite Palette konservativer und chirurgischer Möglichkeiten zur Verfügung (Tab. 1). Als Faustregel eignen sich abrasive Methoden [3] in der Behandlung oberflächlicher Prozesse, rein epidermaler Dysplasien oder oberflächlich invasiver epidermaler Hauttumoren, welche die Haut nicht tiefer als bis in die obersten Dermissschichten (Stratum papillare) penetrieren. Tumoren, welche bis in die mittlere Dermis oder tiefer penetrieren, können nur noch chirurgisch, mittels Kryotherapie oder Radiotherapie mit genügend hoher Heilungsrate (>90%) behandelt werden. Hier gilt es zu beachten, dass insbesondere für klinisch gut abgegrenzte Tumoren, welche nicht tiefer als bis in die tiefe Dermis penetrieren, die Kryotherapie [4], bzw. die Radiotherapie [5] echte therapeutische Alternativen zur Chirurgie darstellen können. Diese Modalitäten bedingen allerdings wie jede medizinische Therapiemassnahme eine genügende Erfahrung und setzen eine vorgängige bioptische Diagnosesicherung voraus. In vielen Fällen ist die chirurgische Exzision allerdings der einfachste und direkteste Weg zur Problemlösung.

Ungefähr 20% aller epithelialen Hauttumoren sind klinisch schlecht abgrenzbar, was sich histologisch in einem szirrhösen Wachstum mit feinsten Ausläufern in einem fibrösen Stroma äussert [6, 7]. Beim spinzellulären Karzinom liegt dann meistens auch ein tieferer Differenzierungsgrad vor [8]. Bei klinisch schlecht abgegrenzten epithelialen Hauttumoren ergibt

¹ In Zusammenarbeit mit den Kolleginnen und Kollegen unserer interdisziplinären Sprechstunden für Hautkrebspatienten

vor allem die lückenlose schnittrand-kontrollierte Exzision akzeptable Heilungsraten. Diese Methode wird mikrographische Chirurgie (Mohs' Micrographic Surgery) genannt, eine Wortbildung aus den Elementen «mikroskopisch schnittrandkontrolliert» und «Kartographie des Tumors» [9]. Dabei sind zwei Techniken [10] zu unterscheiden, die reproduzierbar zu vergleichbaren tiefen Rezidivraten führen: [1] Die ursprüngliche mikrographische Chirurgie am schockgefrorenen Gewebe (fresh tissue technique) [11, 12] und [2] die modifizierte Technik an Formalin-fixiertem und Paraffin-eingebettetem Gewebe [6, 8, 13]. Die erstere Form ist personalaufwendig, erlaubt aber die Abwicklung eines Falles innert eines Tages, selbst wenn mehrere Exzisionsschritte nötig sein sollten. Die zweite Form ist schlanker im Aufwand, weil das Gewebe im Rahmen der Routine-Histologie eines Labors verarbeitet wird. Das Resultat liegt aber erst am folgenden Tag vor und die Prozedur kann sich somit über mehrere Tage hinziehen, bis ein tumorfreies Exzisionsbett vorliegt und die Rekonstruktion angetreten werden kann. Bei Problemtumoren liegt die Rezidivrate der mikrographischen Chirurgie für das Basalzellkarzinom bei 1–2% und für das spinozelluläre Karzinom bei 4%.

Aktinische Keratose (Präkanzerose)

Aktinische Keratosen sind fakultative Präkanzerosen. Eine maligne Umwandlung in ein invasives spinozelluläres Karzinom dürfte bei ungefähr 6–10% der Läsionen innert zehn Jahren auftreten [1]. Dieser Übergang ist in den meisten Fällen auch klinisch einfach zu verfolgen, indem die Läsionen dann zunehmend hyperkeratotisch, erosiv oder verkrustet aussehen und palpatorisch infiltriert wirken. Aus dem Gesagten darf abgeleitet werden, dass aktinische Keratosen keine Ursache zu übermässiger Beunruhigung sein sollen. Allein unter einem konsequenten Sonnenschutz und keratolytischen Massnahmen, z.B. mit Harnstoff-haltigen Salben, kann eine deutliche Besserung des Hautzustandes herbeigeführt werden. Fortgeschrittene Fälle von aktinischen Keratosen können von topischen Retinoiden, welche günstig auf die Zelldifferenzierung wirken, topischem 5-Fluorouracil, welches im wesentlichen abrasiv wirkt oder neuerdings durch den topischen Immunmodulator Imiquimod günstig beeinflusst werden. Einfache semikonservative Methoden, wie die Kryotherapie, die Elektrokautik mit Kürettage oder die CO₂-Laserbehandlung sind in geübter Hand sehr effizient in der Bekämpfung ausgedehnter Formen von aktinischen Keratosen (Abb. 1a und b). Der Patient muss vorgängig adäquat informiert werden,

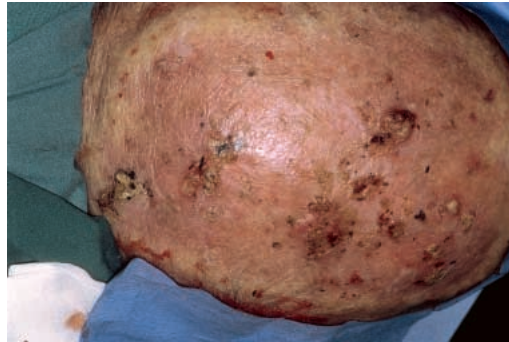
Tabelle 1. Therapieoptionen bei epithelialen Hauttumoren.

	Topische Retinoide	Topisches 5-Fluorouracil	Topisches Imiquimod	Elektro-Dessikation, Kürettage	CO ₂ -Laser	Kryotherapie	Radiotherapie	Einfache spindelförmige Exzision	Mohs' mikrographische Chirurgie
Aktinische Keratose	+++	+++	(+++)	+++	+++	+++	++	+	–
M. Bowen	–	+	(++)	+++	++	++	+++	++	(++)
Spinozelluläres CA, gut differenziert	–	–	–	+	–	++	+++	+++	(++)
Spinozelluläres CA, schlecht differenziert	–	–	–	–	–	–	–	–	+++
Keratoakanthom	–	–	–	++	–	+++	+++	+++	(++)
Basalzellkarzinom, knotig	–	–	–	+	–	+++	+++	+++	(++)
Basalzellkarzinom, superfiziell	–	+	(+++)	+++	++	+++	+	+	–
Basalzellkarzinom, szirrhös	–	–	–	–	–	–	–	–	+++
Talg-/Schweissdrüsen-Tumoren, gut differenziert	–	–	–	–	–	–	–	+++	(++)
Talg-/Schweissdrüsen-TU, schlecht differenziert	–	–	–	–	–	–	–	–	+++

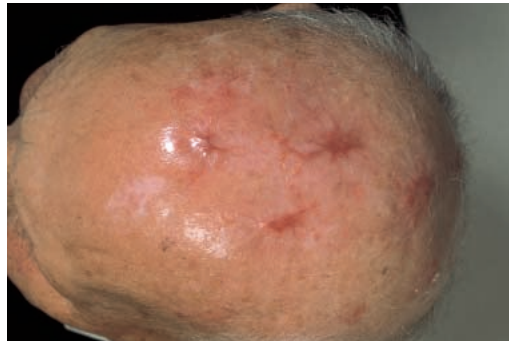
CA: Karzinom; TU: Tumor; in Klammern: in speziellen Indikationen gerechtfertigt.

Abbildung 1a.

Typischer Aspekt einer Glatze eines 80jährigen Mannes mit chronischer Sonnenexposition. Neben grossflächigen aktinischen Keratosen finden sich vier oberflächlich invasive spinozelluläre Karzinome. Eigentlich eine ideale Indikation für die Röntgen-Weichstrahltherapie. Der Patient hatte aber als zehnjähriger eine Röntgenbestrahlung wegen einer Psoriasis des Capillitiums (!). Deshalb ist eine erneute Bestrahlung mit einer Spinaliom-Dosis nicht mehr möglich.

**Abbildung 1b.**

Resultat drei Monate nach Totalexzision der vier spinozellulären Karzinome, sowie grossflächiger Kürettage mit Elektrodesikkation der aktinischen Keratosen, in einem Lokalanästhesie-Ring-Block des Capillitiums. Sämtliche Operationswunden heilten per secundam.



dass eine effiziente Therapie aktinischer Keratosen immer über eine mehr oder weniger ausgeprägte Erosivreaktion abläuft. Der Zeitpunkt der Therapie soll so gewählt werden, dass er nicht mit wichtigen beruflichen oder sozialen Ereignissen kollidiert.

Aktinische Keratosen haben hingegen eine klare Markerfunktion in dem Sinn, dass sie uns signalisieren, dass das «Sonnenstundenkonto» voll ist. Patienten mit aktinischen Keratosen haben ein erhöhtes Risiko, in den folgenden Jahren einen invasiven epithelialen Tumor zu entwickeln [1]. Bei ihnen muss die Selbst-Kontrolle der Haut und andererseits ein konsequenter Sonnenschutz fortan in besonderem Masse ans Herz gelegt werden.

Basalzellkarzinom (Basaliom)

Die Basalzellkarzinome sind eine heterogene Gruppe semimaligner fibroepithelialer Hauttumore, deren Differenzierungspotential demjenigen des embryonalen Haarkeims entspricht. Sie haben das Potential zu lokal destruierendem Wachstum (Ulcus rodens). Metastasierung ist aber eine absolute Rarität. In 70–80% der Fälle findet sich die typische Klinik eines gut abgegrenzten, soliden und perlmuttartig glänzenden Tumors mit oberflächlichen Teleangiektasien. Diese solide Form des Basalzellkarzinoms lässt sich durch eine einfache Spindel-Exzision mit 3–4 mm Seitenabstand, Kryotherapie [4] oder Radiotherapie [14, 15] mit einer vergleichbar hohen 5-Jahres-Heilungsrate von 90–95% relativ problemlos behandeln (Abb. 2a und b). Eine oberflächlich lokalisierte Variante des Basalzellkarzinoms ist das superfizielle Basaliom, welches bei Lokalisation am Oberkörper auch Rumpfhautbasaliom genannt wird. Klinisch manifestieren sich diese Läsionen als erythroqua-

Abbildung 2a.

Solides Basalzellkarzinom an der Ohrmuschel bei einem oral antikoagulierten Patienten: Eine klassische Indikation für die dermatologische Röntgentherapie mit Weichstrahlen.

Abbildung 2b.

Resultat drei Monate nach Bestrahlung. Die Heilungsrate liegt für solide Basalzellkarzinome bei 95%.



2a



2b

möse Herde, und werden deshalb vom ungeschulten Auge leicht mit nummulären Ekzem-Herden verwechselt. Das superfizielle Basaliom tritt oft multipel am Rumpf, aber auch an anderen Lokalisationen, auf. Therapeutisch eignet es sich besonders für abrasive Methoden, wie Kryotherapie, Elektrodessikation oder Imiquimod-Creme, jeweils mit Heilungsraten von ungefähr 80%. Die ersteren beiden Methoden resultieren meistens in hypopigmentierten Narben, was je nach Alter und ästhetischen Ansprüchen der Patienten ein Nachteil sein kann. Die Therapie mit Imiquimod hat den grossen Vorteil, dass sie zu einer narbenfreien Abheilung ohne Dyspigmentierung führt. Der hohe Preis der Substanz erfordert jedoch einsteuilen noch einen kritischen Einsatz. Eine ideale Indikation für Imiquimod sind unseres Erachtens z.B. superfizielle Basalzellkarzinome im Kapillitium bei einer Frau mit androgenetischer Alopezie (Abb. 3a bis 3c). Klinisch schlecht abgegrenzte Basalzellkarzinome und Rezidiv-Basalzellkarzinome weisen in der Regel ein szirrhöses Wachstum auf

Abbildung 3a.

Diese Patientin hat mehrere grossflächige, superfizielle Basalzellkarzinome des Kapillitiums bei einer androgenetischen Alopezie der Frau. Jegliche interventionelle Therapien bergen das Risiko einer erheblichen ästhetischen Belastung.



Abbildung 3b.

Erosiv-Reaktion nach vier Wochen Imiquimod-Gel.



Abbildung 3c.

Resultat drei Monate nach Abheilung, seither rezidivfrei (1 Jahr Nachkontrolle).



[7, 16]. In dieser Situation setzen sich feinste Tumorausläufer in einem fibrösen Stroma oft viele Millimeter bis in Extremfällen Zentimeter über die klinisch sichtbare Grenze des Tumors in die normal erscheinende umgebende Haut fort. Die einfache spindelförmige Exzision, die Kryotherapie und die Radiotherapie erreichen hier 5-Jahres-Heilungsraten von nur noch 60–80%, je nach Selektion des Krankenguts. Jeder stehen gebliebene Tumorausläufer bildet den Ausgangspunkt eines neuen Rezidivs. Einzelne Patienten erfahren über die Jahre drei und mehr Rezidive an derselben Lokalisation, wobei die Destruktion gesunden Gewebes unmerklich zentrifugal fortschreitet. Die radikale Sanierung solcher Tumore kann zu mutilierenden Defekten führen, welche nur noch mit maximalem plastisch-chirurgischem Aufwand oder gelegentlich auch einmal epithetisch versorgt werden können. Zur Vermeidung solcher Entwicklungen hat sich primär in den USA, und heute aber auch zunehmend in Europa, die sogenannte mikrographische Chirurgie etabliert (Mohs' Micrographic Surgery) [6]. Dabei wird der Tumor in mehreren Schritten mit Seitenabständen von jeweils 2–5 mm unter rigoroser histopathologischer Schnitttrandkontrolle reseziert, bis ein massgeschnittenes, tumorfreies Exzisionsbett entsteht. Erst dann wird die Rekonstruktion in Abhängigkeit des End-Defekts geplant und durchgeführt. Die 5-Jahres-Rezidivrate dieser Methode liegt bei 1–2%, alle Problemtumoren eingerechnet (Abb. 4a bis 4d).

Spinozelluläres Karzinom (Spinaliom)

Das spinozelluläre Karzinom der Haut hat eine ungleich viel bessere Prognose, als z.B. die oropharyngealen Plattenepithelkarzinome. Eine Metastasierung, in aller Regel zunächst in die lokoregionalen Lymphknoten, tritt in ungefähr 5% der Patienten auf [8, 17]. In der Regel zeigen nur mässig oder schlecht differenzierte spinozelluläre Karzinome ein aggressives Verhalten. Diese Tumoren sollten rasch und radikal behandelt werden. Die chirurgische Exzision erzielt in der Behandlung schlecht differenzierter spinozellulärer Karzinome der Haut höhere Heilungsraten als die Radiotherapie [18]. Andere Optionen kommen kaum in Frage. Schlecht differenzierte spinozelluläre Karzinome der Haut treten vermehrt im Bereich der Lippen, der Ohrmuscheln inklusive Ohrfläppchen-Ansatz, der Nase und auf der Männerglatze auf. Sie sind eine ideale Indikation für die mikrographische Chirurgie, unter welcher die Rezidivraten von 15–40% auf 3–4% sinken [17]. Die grosse Mehrheit der spinozellulären Karzinome der Haut sind jedoch gut differenziert. Klinisch imponieren sie als gut abgegrenzte, harte Knoten mit einer Schuppen- oder Krustenauf-

gerung. Vergleichbar zum soliden Basalzellkarzinom erzielen auch hier die einfache spindelförmige Exzision mit 4 mm Seitenabstand [8, 19], die Kryotherapie [4] und die Radiotherapie [5], 5-Jahres-Heilungsraten von 90–95 % (Abb. 5a bis 5c).

Epitheliale Hauttumore bei medikamentös immun-supprimierten Patienten

Epitheliale Hauttumore sind die häufigste Neoplasie bei Transplantatempfängern. Ihre Inzidenz korreliert mit dem Ausmass der immun-

suppressiven Therapie und dem Zeitintervall nach Transplantation [2]. Innerhalb der ersten zehn Jahre erkranken 40–70% der Transplantatempfänger an einem oder mehreren epithelialen Hauttumoren, wobei spinozelluläre Karzinome, M. Bowen und aktinische Keratosen den Hauptbestandteil ausmachen (Abb. 6a bis 6b). Metastasierende spinozelluläre Karzinome sind mittlerweile zu einer Haupt-Todesursache bei Transplantatempfängern vorgerückt. Neben UV-Licht-bedingten genetischen Schäden und der medikamentösen Schwächung der Immun-Überwachung spielen humane Papillomviren einen wichtigen onkogenen Faktor in

Abbildung 4a.

Basalzellkarzinom-Rezidive bilden oft sehr ausgedehnte subklinische Tumorausläufer: Einzeichnen eines seitlichen Exzisionsabstandes von 6 mm zum klinisch erkennbaren Tumorgebiet.



Abbildung 4b.

Histologisch recht ausgedehnte Tumordinfiltration des Exzisionsrandes, klinisch nicht erkennbar.

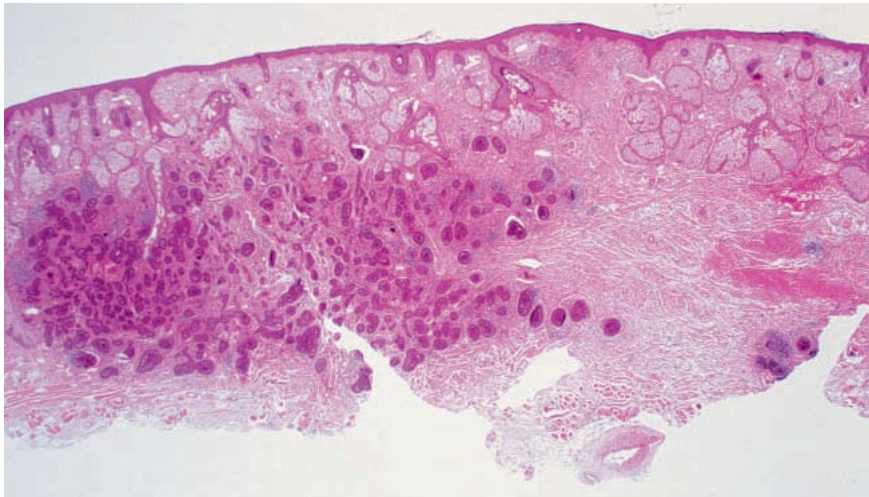


Abbildung 4c.

Exzisionsdefekt nach drei Exzisionsschritten mit mikroskopischer Schnitttrandkontrolle.



Abbildung 4d.

Resultat drei Monate nach Defektdeckung mit Spalthaut, seither rezidivfrei (vier Jahre Nachkontrolle).



4c

4d

Abbildung 5a.

Gut differenziertes spinozelluläres Karzinom oberhalb der Augenbraue: Eine Radiotherapie hätte im betroffenen Abschnitt den Verlust der Augenbrauen zur Folge.



Abbildung 5b.

Exzisionsdefekt nach Totalexzision mit 3 mm seitlichem Abstand: Mikroskopisch tumorfreie Exzisionsränder.

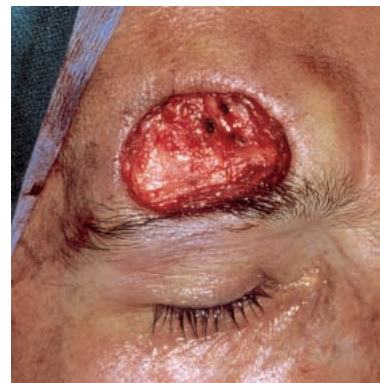


Abbildung 5c.

Resultat drei Monate postoperativ nach Defektdeckung mit haartragendem Vollhauttransplantat von der Gegenseite retroaurikulär.



Abbildung 6a.

Nierentransplantierte Patientin (25 Jahre Prednison und Azathioprin [Imurek®]): Die Handrücken zeigen praktisch durchgehend aktinische Keratosen, M. Bowen und Verrucae vulgares. Weiterhin hatte diese Patientin bereits drei schlecht differenzierte spinözelluläre Karzinome chirurgisch behandelt. Am ganzen Körper finden sich disseminiert ungefähr 1000 Verrucae vulgares.



6a

Abbildung 6b.

Drei Monate nach einem «Skin-Resurfacing» mit dem CO₂-Laser, in einer kombinierten Blockanästhesie des N. radialis und N. ulnaris.



6b

dieser Situation. Medikamentös immunsupprimierte Patienten haben oft sehr ausgedehnten Warzenbefall an Händen und Füßen, aber auch an anderen Körperstellen. In der Prävention von epithelialen Hauttumoren bei Transplantat-Empfängern spielt daher die UV-Protektion eine kardinale Rolle. Die Patienten sollten diesbezüglich bereits zum Zeitpunkt der Transplantat-Planung aufgeklärt werden und später in regelmässigen Abständen am gesamten Integument auf Hautschäden untersucht werden. Warzen sollten wenn immer möglich hartnäckig behandelt werden. In dieser Situation ist in unserer Erfahrung der Einsatz des CO₂-Lasers in der Warzentherapie wertvoll und gerechtfertigt.

Verdankung

Patienten mit komplexen epithelialen oder sarkomatösen Hauttumoren werden am UniversitätsSpital Zürich interdisziplinär betreut, wobei die Koordination in der Mehrzahl der Fälle von der Dermatologischen Klinik aus erfolgt. In der Regel benötigen diese Patienten eine radikale Tumorsektion unter einer lückenlosen histologischen Schnitttrandkontrolle (Mohs' mikrographische Chirurgie), sowie eine komplexe plastische Defekt-Rekonstruktion.

In den letzten fünf Jahren haben sich eine Reihe von Kolleginnen und Kollegen in dieser Arbeit besonders engagiert (alphabetisch geordnet):

- Klinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor: Prof. Dr. G. Burg): R. Dummer, J. Hafner, M. Hess Schmid, W. Kempf und Prof. G. Burg;
- Klinik für Plastische und Wiederherstellungschirurgie (Direktor: Prof. Dr. V. E. Meyer): G. Beer, W. Künzi, C. Meuli-Simmen, W. Morgenthaler und Prof. V. E. Meyer;
- Klinik für ORL- und Gesichtschirurgie (Direktor: Prof. Dr. S. Schmid): D. Holzmann, T. Kaufmann, D. Simmen und Prof. Dr. S. Schmid;
- Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. W. Graetz): Prof. Dr. Dr. K. W. Graetz;
- Klinik für Radio-Onkologie (Direktor: Prof. Dr. U. M. Lütolf): B. Baumert, S. Bodis, S. Diener, C. Glanzmann, P. Huguenin, G. Studer und Prof. Dr. U. M. Lütolf;
- Klinik für Urologie (Direktor: Prof. Dr. D. Hauri): H. Gretener und Prof. D. Hauri.

Literatur

- 1 Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:4-7.
- 2 Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996;15:715-21.
- 3 Whelan CS, Deckers PJ. Electrocoagulation for skin cancer: an old oncologic tool revisited. *Cancer* 1981;9:2280-7.
- 4 Graham GF. Statistical data on malignant tumors in cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:238-9.
- 5 Shimm DS, Wilder RB. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Clin Oncol* 1991;14:383-6.
- 6 Breuninger H, Schippert W, Black B, Rassner G. Untersuchungen zum Sicherheitsabstand und zur Exzisionstiefe in der operativen Behandlung von Basaliomen. *Hautarzt* 1989;40:693-700.
- 7 Randle HW. Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient. *J Dermatol Surg* 1996;22:255-61.
- 8 Breuninger H, Langer B, Rassner G. Untersuchungen zur Prognosebestimmung des spinözellulären Karzinoms der Haut und Unterlippe anhand des TNM-Systems und zusätzlicher Parameter. *Hautarzt* 1988;39:430-4.
- 9 Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1975;1(3):21-4.
- 10 Kopke LF, Konz B. Mikrographische Chirurgie. *Hautarzt* 1995;46:607-14.
- 11 Mohs FE. Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer Springfield: Charles C. Thomas; 1978.
- 12 Tromovitch TA, Stegman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumours. *Arch Dermatol* 1974;110:231-2.
- 13 Clayton BD, Leshin B, Hitchcock MG, Marks M, White WL. Utility of rush paraffin-embedded tangential sections in the management of cutaneous neoplasms. *Dermatol Surg* 2000;26:671-8.
- 14 Fischbach AJ, Sause WT, Plenk HP. Radiation therapy for skin cancer. *West J Med* 1980;133:379-82.
- 15 Fitzpatrick PJ, Jamieson DM, Thompson GA. Tumors of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Ther Radiol* 1972;104:661-5.
- 16 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg* 1989;15:424-31.
- 17 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- 18 Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface - a highly malignant subtype of cancer. *Cancer* 1997;79:915-9.
- 19 Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.