

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

**Röntgenweichstrahltherapie
von Basaliomen und Spinaliomen**

-

Therapieerfolg und kosmetische Ergebnisse

Susanne Maria Meder

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. Eberlein
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 06.12.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Basaliom.....	1
1.2 Das Spinaliom.....	7
1.3 Übliche Therapieverfahren.....	13
1.3.1 Operative Verfahren	13
1.3.2 Physikalische Tumorentfernung	14
1.4 Röntgenweichstrahltherapie	17
1.5 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit	21
2 Patienten und Methoden	22
2.1 Patienten.....	22
2.1.1 Einschlusskriterien und Charakteristika.....	22
2.1.2 Methodik der Nachbeobachtung.....	23
2.2 Methoden.....	25
2.2.1 Das Dermopan-Gerät	25
2.2.2 Strahlentherapeutisches Vorgehen	30
2.2.3 Bestrahlungsprotokolle	31
2.2.4 Strahlenschutz.....	34
2.2.5 Statistik.....	36
3 Ergebnisse	37
3.1 Anzahl mehrfach bestrahlter Patienten	37
3.2 Lokalisation und Größe der Tumoren	38
3.3 Histologie.....	40
3.4 Nachbeobachtungszeit	42
3.5 Therapieerfolg.....	44

3.6 Kosmetische Ergebnisse und lokale Nebenwirkungen	46
3.6.1 Frühreaktion	46
3.6.2 Endergebnis	49
3.7 Rezidive	56
3.7.1 Rezidivhäufigkeit	56
3.7.2 Nachbeobachtungsdauer der Rezidivpatienten.....	57
3.7.3 Zeit bis zur Entwicklung eines Rezidivs.....	58
3.7.4 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden.....	60
3.7.5 Weitere Beobachtungen an Rezidivpatienten.....	67
4 Diskussion	70
4.1 Therapieerfolg und Rezidivraten im Literaturvergleich.....	70
4.1.1 Therapieerfolg und Rezidiventwicklung Basaliom	73
4.1.2 Therapieerfolg und Rezidiventwicklung Spinaliom	77
4.2 Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs	80
4.3 Kosmetische Ergebnisse und lokale Nebenwirkungen	82
4.3.1 Frühreaktion/Nebenwirkungen/Komplikationen	82
4.3.2 Endergebnis	83
4.4 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Methoden	87
4.4.1 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Patienten ..	87
4.4.2 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Tumore.....	91
4.4.3 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von den Bestrahlungsmodalitäten	96
4.5 Vergleich mit anderen Therapieverfahren.....	98
4.5.1 Chirurgische Exzision.....	98
4.5.2 Mikroskopisch kontrollierte Entfernung.....	102
4.5.3 Kryotherapie	106
4.5.4 Kurettage mit Elektrodesikkation	108
4.5.5 Topisches 5-Fluoruracil	111

4.5.6 Imiquimod.....	112
4.5.7 Photodynamische Therapie.....	114
5 Zusammenfassung.....	117
6 Literaturverzeichnis	119
7 Danksagung	128

Abkürzungsverzeichnis

ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Al	Aluminiumfilter 1mm
ED	Einzeldosis
FHA	Fokus-Haut-Abstand
GD	Gesamtdosis
GHWT	Gewebehaltwertstiefe
Gy	Gray (1 Gy=1 J/kg)
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPV	Humanes Papilloma Virus
HWD	Halbwertsdicke
k. A.	keine Angabe
MMS	Mohs Micrographic Surgery
PDT	Photodynamische Therapie
PUVA	Psoralen plus UV-A
R	Rad (1 R=0,01 Gy)

1 Einleitung

1.1 Das Basaliom

Definition und Epidemiologie

Das Basaliom (Basalzellkarzinom, Basalzellepitheliom) ist mit einer Inzidenz von ca. 60-100/100.000 Einwohnern in Europa der häufigste Hauttumor und ca. 10-mal häufiger als das Spinaliom. Die Inzidenz ist mit bis zu 10 Prozent pro Jahr steigend. In Ländern mit sehr starker Sonnenexposition wie Australien ist die Inzidenz um das 10-fache erhöht [10][38][53].

Die Wahrscheinlichkeit an einem Basaliom zu erkranken steigt mit dem Lebensalter und der akkumulierten UV-Belastung, eine Tendenz zu immer jüngeren Patienten ist erkennbar. Lichtexponierte Areale wie das Gesicht sind mit über 70% die Hauptlokalisation des Tumors, die weiße Bevölkerung ist wesentlich häufiger betroffen als dunkelhäutige Menschen. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen [28][38][41][53][83].

Ätiologie

Neben starker UV-Exposition, vor allem bei hellhäutigen und –äugigen Menschen gelten ebenso genetische Faktoren (Mutation des PTCH-1 oder -2-Gens, siehe unten: Syndrome), vorangegangene Bestrahlung (zum Beispiel nach Tumortherapie oder bei anderen Hauterkrankungen), HPV-Infektion, Arsenexposition, vorangegangene PUVA-Therapie oder Immunsuppression (z.B. nach Nierentransplantation oder bei HIV-Infektion) als Risikofaktoren. Präventiv sollte übermäßige Sonnenexposition vermieden werden [28][38][41][53][83].

Klinik und Histologie

Klinisch präsentiert sich das Basaliom als langsam wachsender typischerweise glänzender Knoten mit perlschnurartigem Randsaum und Teleangiektasien. Später

können Erosionen und Ulzerationen auftreten, Knorpel und Knochen können infiltriert werden.

Die malignen Zellen entstammen der basalen Epithelzellschicht oder dem Follikelepithel. Ihnen fehlt die Fähigkeit zur Verhornung, die mitotische Fähigkeit bleibt jedoch erhalten. Der Tumor wird als semimaligne bezeichnet, da er zwar lokal infiltrierend, jedoch nur extrem selten metastasierend wächst, es wurde von Metastasierungsraten von weit unter 0.01 Prozent berichtet [83][95].

Subtypen

Es werden das solide, oberflächlich-multizentrische, pigmentierte, sklerodermiforme, exulzerierende und destruierende Basaliom unterschieden. Mischformen sind häufig. Das solide, auch noduläre Basaliom, wächst zumeist im sonnenexponierten Gesicht und ist mit etwa 60% die häufigste Basaliomform. Es wächst zumeist halbkugelig, wächsern und derb, oft ist der Knoten in der Mitte eingesunken mit einem perlschnurartigen Randwall und Teleangiektasien.

Zystische, auch adenoide Basaliome weisen schimmernde, teils fluktuierende Anteile auf, aus denen sich Flüssigkeit entleeren kann.

Etwa 30% der Basaliome gehören dem oberflächlich-multizentrischen oder auch Rumpfhautbasaliom an. Diese Form zeigt sich als oberflächliche erythematöse oder ekzematöse Hautläsion, vornehmlich am Rumpf und häufig in Mehrzahl.

Pigmentierte Basaliome sind selten und können mit einem malignen Melanom verwechselt werden. Bei dunkelhäutigen Menschen macht dieser Subtyp jedoch bis zu 70% aller Basaliome aus [23].

Das sklerodermiforme, sklerosierende oder auch morpheaforme Basaliom ist hautfarben, flach oder atrophisch und, falls nicht von Teleangiektasien durchzogen, schwer zu erkennen. Es ist selten und macht circa 5-10% der Basaliome aus.

Sonderformen sind das exulzerierend wachsende Ulcus rodens mit seinem perlschnurartigen Randwall oder das gefürchtete destruierend wachsende Ulcus terebrans, welches auch Knorpel und Knochen zerstört [28][95][99].

Histologisch zeigen sich Nester gleichförmiger basaloider Zellen, die meist durch eine palisadenförmige periphere Zellschicht gut vom umgebenden Bindegewebe abgegrenzt sind. Besonders beim sklerodermiformen Basaliom ist das Bindegewebe

schalenartig verdichtet. Beim pigmentierten Basaliom finden sich zahlreiche Melanozyten, adenoide Formen weisen pseudoglanduläre Strukturen auf und keratotische Basaliome enthalten Hornperlen [28].

Syndrome

Es wurden verschiedene Syndrome mit multiplem Auftreten von Basaliomen beschrieben, die bekanntesten sind das Gorlin-Goltz-Syndrom, Xeroderma pigmentosum und Albinismus [38].

Beim Gorlin-Goltz-, oder auch Basalzellnävus-Syndrom kommt es durch eine autosomal dominante Vererbung oder Neumutation zu einer Mutation im PTCH-1-Gen, welches als Tumorsuppressorgen fungiert. Durch diese Störung kommt es bei den Betroffenen schon in jungen Jahren (meist zwischen 20 und 40 Jahren) zu zahlreichen Basaliomen. Zudem ist das Syndrom mit zahlreichen Fehlbildungen und der Entwicklung anderer Tumore assoziiert.

Bei der Xeroderma pigmentosum bestehen ebenfalls Defekte in der DNS-Reparatur, wodurch eine extreme UV-Licht-Empfindlichkeit zur frühen Entwicklung von chronischen Hautschäden und –tumoren führt.

Bei den verschiedenen Formen des Albinismus fehlt der Haut die ausreichende Möglichkeit der Melaninbildung, wodurch der Schutz vor UV-Licht verloren geht und es wesentlich schneller zur Entwicklung von Hauttumoren kommen kann [28].

Diagnostik, Stadieneinteilung, Prognose

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch und histologisch.

Die Prognose des Basalioms ist insgesamt relativ gut, über 90% der primären Basaliome können geheilt werden. Der Verlauf hängt jedoch eng mit dem Zustand des Patienten, der (Tiefen-)Ausdehnung, Lokalisation und Histologie des Tumors und der durchgeführten Therapie zusammen. Die sonst häufig angewandte UICC-Klassifikation, findet jedoch beim Basaliom kaum Anwendung, da die T-Klassifizierung zu grob ist und N und M kaum vorhanden sind.

In eine so genannte „high-risk-Gruppe“ kann man Basaliome nach histologischen (sklerodermiform, infiltrativ, mikronodulär oder gemischt) und klinischen Kriterien eingliedern. Dazu gehören Lokalisation im zentrofazialen Bereich oder auriculär, an

Händen und Füßen, Größe über 5 mm in diesen Zonen, >10 mm im restlichen Gesicht und >20 mm am restlichen Körper, unscharfe Begrenzung, Rezidive und Tumoren in früheren Bestrahlungsarealen [38][53][95][99].

Nachsorge

Laut Leitlinien der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) [10] sollten Basaliome mindestens drei Jahre lang jährlich nachbeobachtet werden, da vor allem nach nicht erkannter subtotaler Tumorentfernung in diesem Zeitraum die meisten Rezidive (ca. 70%) auftreten. Wichtig ist vor allem auch die Aufklärung und Selbstuntersuchung durch die Patienten, guter UV-Schutz gilt dabei als wichtigste Schutzmaßnahme zur Verhinderung der Entstehung weiterer Basaliome.

Therapie

Übliche Therapieverfahren werden in Kapitel 1.3 vorgestellt.

Bilder

Es folgen einige Bilder von Basaliomen vor der Bestrahlung aus der Praxis von Dr. Bruckbauer in Neufahrn (Abb. 1-1 bis Abb. 1-7, Histologie in Klammern):



Abb. 1-1 Basaliom der Nase (solid-keratotisch)

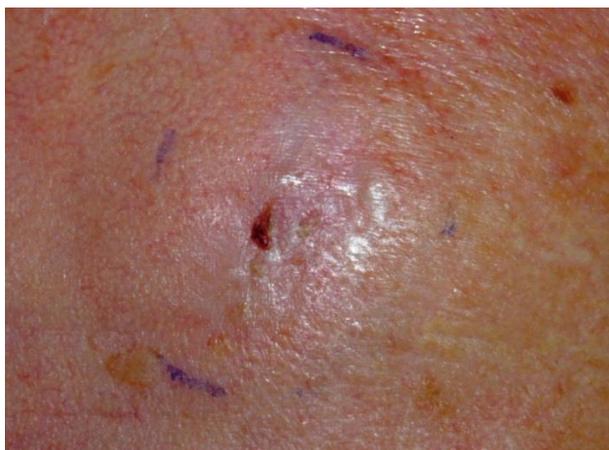


Abb. 1-2 Basaliom der Stirn (pilär-sklerodermiform)



Abb. 1-3 Basaliom infraaurikulär (sklerodermiform)



Abb. 1-4 Basaliom des Augenwinkels (solid-pilär)



Abb. 1-5 Basaliom der Nase (oberflächlich-multizentrisch)



Abb. 1-6 Basaliom des Unterschenkels



Abb. 1-7 Basaliom des Ohrs (solid)

1.2 Das Spinaliom

Definition und Epidemiologie

Das Spinaliom (Spinalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut) ist der zweithäufigste Hauttumor und mit einer Inzidenz von etwa 10-30/100.000 in Europa deutlich seltener als das Basaliom, die Inzidenz ist jedoch auch hier stark steigend. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Auch beim Spinaliom ist die Inzidenz in Australien um etwa das Zehnfache höher [12][38][41][49][53][83].

Der Tumor geht von den Keratinozyten der Epidermis aus, wächst lokal invasiv und destruktiv und besitzt das Potential zur Metastasierung. Die geschieht in etwa in 1-5%, vorwiegend lymphogen. Karzinome der Lippe besitzen ein höheres Metastasierungspotenzial von bis zu 10 Prozent [38][49][95].

Zu 50 bis 90 Prozent treten Spinaliome im Gesicht auf, knapp 20% im Bereich der Handrücken und Unterarme, weniger an den Beinen und dem restlichen Körper [49][83].

Ätiologie

Risikofaktoren sind, wie auch beim Basaliom, vor allem das Alter, Sonnenexposition, heller Hauttyp, genetische Faktoren, Belastung mit PUVA oder ionisierenden Strahlen, Arsenexposition, Immunsuppression, chronische Hautschäden, oder Syndrome wie Xeroderma pigmentosum, Epidermolysis bullosa oder Albinismus.

Spinaliome entstehen bevorzugt auf vorgeschädigter Haut, so dass aktinische Keratosen, Cornu cutaneum, Morbus Bowen, Cheilitis actinica und Erythroplasie Queyrat bedeutende Präkanzerosen darstellen.

Rauchen und HPV-Infektion werden ebenso als Risikofaktoren angesehen, vor allem für orale oder genitale Herde.

Spinaliome treten gehäuft auf so genannten Sonnenterrassen im Gesicht und in sonnenreichen Ländern auf. Zur Prävention dient auch hier die Verminderung der Sonnenexposition, eine protektive Wirkung von oralen und topischen Retinoiden sowie nichtsteroidalen Antirheumatika wird postuliert [38][41][49][53].

Klinik und Histologie

Die Vorstufen des Spinalioma, z.B. aktinische Keratosen präsentieren sich als raue, schuppige Hautveränderungen, die besser gefühlt als gesehen werden. Das Spinalioma insitu ist eine derbe, hyperkeratotische, hautfarbene, gut begrenzte Makula oder Papel und kann in einen invasiven, schlecht verschieblichen, leicht verletzlichen, unscharfen Tumor übergehen. Der invasive Tumor kann flächig, exophytisch oder ulzerierend wachsen, ist von sehr derber Konsistenz und zumeist zeigt sich eine unregelmäßige buckelige Oberfläche, es können verruköse oder keratotische Anteile vorliegen. Die subjektiven Beschwerden sind meist relativ gering.

Histologisch zeigen sich polymorphe plasmareiche keratinozytenähnliche Zellen mit zahlreichen Mitosen und Einzelzellnekrosen. Entzündliche Reaktionen können vorliegen [28].

Stadieneinteilung

Der Grad der Dyskeratose bestimmt das Tumorstadium nach Broders: Je nach Anteil undifferenzierter nichtverhornender Zellen steigt das Tumorstadium. Unter 25% dieser Zellen entspricht Broders I, bis 50% Broders II, bis 75% Broders III und darüber Broders IV. Beim Spinalioma insitu, auch Morbus Bowen genannt, wird die Basalmembran nicht durchbrochen. Gängige Einteilungen sind auch der Clark-Level, welcher die Eindringtiefe beschreibt, sowie die TNM- und UICC-Klassifikation [12][38][41][53]. Tab. 1-1 bis Tab. 1-3 zeigen die gängigen Stadieneinteilungen, (inhaltlich aus [12]):

Tab. 1-1 Histopathologische Gradeinteilung des Spinalioma- Einteilung nach Broders

Differenzierungsgrad	Broders	Anteil undifferenzierter Tumorzellen
G1 Gut differenziert	I	< 25%
G2 Mäßig differenziert	II	< 50%
G3 Schlecht differenziert	III	< 75 %
G4 Undifferenziert	IV	> 75%
Gx nicht bestimmbar		

Tab. 1-2 TNM-Klassifikation des Spinalioms

TNM-Klassifikation	Tumormerkmale
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Primärtumor <2 cm
T2	Primärtumor >2-<5 cm
T3	Primärtumor >5 cm
T4	Tumor infiltrierend extradermal
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 1-3 UICC-Klassifikation des Spinalioms

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2/T3	No	M0
III	T4	No	M0
	jedes T	N1	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Diagnostik und Prognose

Diagnosestellung und Staging erfolgen klinisch und histologisch.

Die Prognose ist abhängig vom Patienten, der Tumorausdehnung und Therapie, jedoch aufgrund der Aggressivität schlechter als beim Basaliom. Die 5-Jahres Heilungsrate liegt beim primären Spinaliom bei über 90% nach erfolgter Therapie, die Rezidivrate liegt bei 8-16% nach 5 Jahren.

In die „high-risk-Gruppe“ beim Spinaliom gehören Tumoren mit einer Größe >2 cm, einer Lokalisation an Ohr, Lippe oder Genitalien, schnellem Wachstum, auf chronisch vorgeschädigter Haut, mit lokalen Rezidiven und Tumoren bei immunsupprimierten Patienten. Histologisch gehören dieser Gruppe schlecht differenzierte Herde und

Tumoren an, die perineural, intravaskulär oder tiefer als 4 mm invasiv wachsen [12][38][41][53].

Nachbeobachtung

Laut ADO-Leitlinien sollten Spinaliome mindestens fünf Jahre nachbeobachtet werden, eine sonographische Untersuchung der Lymphabflussgebiete soll miteinbezogen werden. Bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisiko reichen halbjährliche Kontrollen, bei Hochrisikotumoren sollten die Nachuntersuchungen in den ersten beiden Jahren dagegen alle drei Monate stattfinden, erst später halbjährlich. Gute Aufklärung und Selbstuntersuchung durch die Patienten sind unentbehrlich [12].

Therapie

Gängige Therapieverfahren werden im folgenden Kapitel beschrieben. Bei Metastasierung ist das Therapieregime auszuweiten, die betroffenen Lymphknoten sind nach Möglichkeit zu exzidieren und gegebenenfalls muss eine systemische Chemo- oder Strahlentherapie erfolgen.

Bilder

Es folgen einige Fotos von Spinaliomen, die vor der Bestrahlung in der Praxis von Dr. Bruckbauer in Neufahrn entstanden (Abb. 1-8 bis Abb. 1-12, Gradeinteilung in Klammern).



Abb. 1-8 Spinaliom der Lippe (Broders III-IV)



Abb. 1-9 Spinaliom des Handrückens (Broders I)



Abb. 1-10 Spinaliom der Kopfhaut (Broders III)



Abb. 1-11 Spinaliom der Lippe (Broders II)



Abb. 1-12 Spinaliom der Nase (Broders II-III)

1.3 Übliche Therapieverfahren

Hauttumoren können mit verschiedenen Therapieverfahren behandelt werden.

Üblich sind chirurgische oder mikrochirurgische Exzision, Kryotherapie, Kurettage mit Elektrodesikkation, topisches 5-Fluoruracil oder Imiquimod, sowie Röntgenweichstrahlen.

Die optimale Therapieauswahl richtet sich nach Alter, Morbidität und Operationsfähigkeit des Patienten, Größe und Lokalisation des Tumors, den Wünschen des Patienten sowie der Erfahrung des Arztes.

Im Folgenden werden die verschiedenen Therapiemethoden, deren Vor- und Nachteile sowie Hauptanwendungsgebiete erörtert.

Die Erfolgs- und Rezidivraten werden im Diskussionsteil verglichen.

1.3.1 Operative Verfahren

1.3.1.1 Exzision mit histologischer Aufarbeitung

Die Exzision ist sowohl beim Basaliom als auch beim Spinaliom die gängigste Therapiemethode. Der Tumor sollte sicher im Gesunden entfernt werden, ein Sicherheitsabstand von 3-5 mm ist anzustreben. Durch eine histologische Kontrolle wird sichergestellt, ob der Tumor in toto entfernt wurde oder eine Nachresektion nötig ist. Meist ist ein primärer Wundverschluss möglich, bei größeren Defekten muss gegebenenfalls ein sekundärer Verschluss mittels Transplantat oder Plastik erfolgen.

Vorteile der Exzision sind die mögliche histologische Kontrolle, schnelle und günstige ambulante Durchführbarkeit, gute kosmetische und funktionelle Ergebnisse sowie meist das Ausreichen einer Lokalanästhesie. Die Rezidivraten sind sehr gering.

Nachteile sind die Invasivität und das Risiko von Komplikationen einer OP wie Infektion, Verletzung wichtiger Strukturen, Wundheilungsstörung oder Blutung, vor allem bei antikoagulierten Patienten. Besonders bei größeren Operationen kommen die Risiken einer Allgemeinanästhesie hinzu. Kryotherapie oder Elektrotherapie sind kostengünstiger, jedoch fehlt die Möglichkeit der histologischen Kontrolle [2][10][12][19][20][38][53][63][95].

1.3.1.2 Mikroskopisch kontrollierte Entfernung

Bei der mikroskopisch kontrollierten Exzision wird der Tumor knapp im Gesunden entfernt, die Tumorränder topographisch markiert und anschließend alle Seiten vollständig mikroskopisch kontrolliert. So ist eine Nachresektion bis zur vollständigen Tumorentfernung möglich. Diese Form der Chirurgie wurde 1936 von Mohs eingeführt, wodurch bis heute die Begriffe „Mohs surgery“ oder MMS (Mohs micrographic surgery) im angloamerikanischen Sprachraum gebräuchlich sind. Frederick Mohs fixierte in situ den Tumor und das umgebende Gewebe mit einer Zinkchlorid-Paste und entfernte dann in sehr dünnen Schichten, welche er topographisch kennzeichnete und auf Tumorreste untersuchte, bis zur völligen Tumorentfernung. Er erzielte damals erstmals immens hohe Heilungsraten (99 Prozent für Primärtumoren und 90-95 Prozent für Rezidive bei insgesamt 440 Basaliomen). Diese Methode war jedoch extrem schmerzhaft für die Patienten und dauerte teils mehrere Tage, so dass das Verfahren heute ohne Fixation zur Anwendung kommt [85][95].

Die Vorteile dieses Verfahrens liegen ganz klar in der kompletten histologischen Kontrolle, was vor allem bei Hochrisikoläsionen zu den höchsten Heilungsraten führt. Gerade unscharf begrenzte Herde oder Tumorausläufer können sicher entfernt werden. Die Methode weist aufgrund der gewebesparenden Exzision sehr gute funktionelle und kosmetische Ergebnisse auf, vor allem an kritischen Lokalisationen wie z.B. Nase, Ohr oder Augenlid. Gerade nach zuvor inkompletter Exzision oder bei Rezidivtumoren können durch MMS die höchsten Heilungsraten erzielt werden.

Leider verursacht die mikroskopisch kontrollierte Tumorentfernung höhere Kosten und erfordert einen größeren Zeitaufwand. Vom Patienten erfordert die längere Operation mehr Geduld und der Chirurg muss die Methode beherrschen [2][10][12][22][19][20][38][48][53][63][85][95].

1.3.2 Physikalische Tumorentfernung

Bei den nichtinvasiven Therapieverfahren liegt die Problematik in der fehlenden histologischen Kontrolle, so dass die Diagnose vor Therapiebeginn – meist mittels einer Probiopsie - gesichert sein muss und die Tumorausdehnung gut abgrenzbar

sein muss. Diese Einschätzung erfolgt allein durch die klinische Erfahrung des Arztes.

1.3.2.1 Kryotherapie

Bei der Kryotherapie wird der Tumor mit flüssigem Stickstoff von -196° ein- bis zweimal eingefroren, wodurch es durch Bildung von Eiskristallen und Zerstörung der Phospholipidmembran der Zellen zum Zelluntergang kommt. Es sollte mindestens 3-5 mm über den Tumorrand hinaus vereist werden, die Eindringtiefe entspricht etwa dem Radius des weißen eingefrorenen Areals.

Kryotherapie ist eine sehr kostengünstige, schnelle und ambulant durchführbare unkomplizierte Methode. Sie kann ohne Anästhesie durchgeführt werden, ist also auch für multimorbide Patienten geeignet. Das kosmetische Ergebnis ist in der Regel sehr gut. Kryotherapie sollte vornehmlich bei eher oberflächlichen Tumoren angewendet werden, wie bei initialen Läsionen oder dem Rumpfhautbasaliom.

Für fortgeschrittene oder Hochrisikotumoren ist das Verfahren ungeeignet. Bei manchen Patienten führt die Vereisung zu starken schmerzhaften Hautreaktionen (Erfrierungen, Ulcera und Nekrosen vor allem akral) oder längerfristigen Pigmentstörungen vor allem bei dunkleren Hauttypen [2][10][12][19][20][38][53][63][95].

Der große Nachteil der fehlenden histologischen Kontrolle gilt für alle diese Methoden und wird im Folgenden nicht extra erwähnt.

1.3.2.2 Kurettage mit Elektrodesikkation

Bei diesem einfachen und günstigen Verfahren wird der Tumor erst mit einem scharfen Löffel entfernt und anschließend der Wundgrund und –rand elektrisch koaguliert. Die Tumorausdehnung muss „erfühlt“ werden. Die Heilungsraten werden in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, vor allem bei fortgeschritteneren Tumoren sind die Rezidivraten hoch. Das Verfahren sollte daher nur bei Low-Risk- und initialen Tumoren angewandt werden. Da oft unschöne Narben entstehen ist die

Kurettage bei jungen Patienten und im Gesicht nicht zu empfehlen [2][10][12][19][20][38][53][63][95].

1.3.2.3 Topisches 5-Fluoruracil

Bei oberflächlichen Basaliomen und eventuell in situ Spinaliomen kann eine weitere Therapiemethode angewendet werden, nämlich die Applikation von topischem 5-Fluoruracil, welches durch Hemmung der Thymidilatransferase die DNA-Synthese stört. Die Anwendung ist jedoch relativ teuer, langwierig (bis zu 6 Wochen zweimal täglich) und mit unangenehmen Entzündungsreaktionen verbunden. Wirkliche Langzeitergebnisse fehlen, die kosmetischen Ergebnisse sind überwiegend gut [2][10][12][19][20][38][53][63][95].

1.3.2.4 Topisches Imiquimod

Imiquimod als 5-prozentige Creme kann ebenfalls bei oberflächlichen, vor allem multiplen Rumpfhautbasaliomen, zum Beispiel bei Basalzellnaevussyndrom angewandt werden. Es erfolgt eine meist 6-12-wöchige dreimal wöchentliche bis zweimal tägliche Therapie. Durch Induktion des Tumornekrosefaktors und Interferon wird eine Entzündungsreaktion und Apoptose induziert, wodurch die Tumorzellen zerstört werden. Das optische Ergebnis ist meist gut, jedoch können lokale und systemische Entzündungsreaktionen als sehr unangenehm empfunden werden und die Compliance mindern. Die Heilungsraten sind jedoch schlechter als nach Operation, je nach Tumortyp bei 60-80 Prozent, Langzeitergebnisse fehlen [19][20][53].

1.3.2.5 Photodynamische Therapie

Ebenso wie die beiden zuletzt genannten Verfahren ist die Photodynamische Therapie ein Verfahren, welches nur für oberflächliche low-risk-Tumoren angewandt werden sollte. Dabei wird das Tumorgewebe mit einem auf die Haut aufgetragenen Porphyrin (Aminolävulinsäure) photosensibilisiert und anschließend mit sichtbarem Licht der Wellenlänge 635 nm bestrahlt, wodurch es durch verschiedene

Mechanismen wie Membranzerstörung und oxidative Prozesse zur Apoptose kommt. Nebenwirkungen können verlängerte Photosensibilität mit Photodermatitis und Pigmentverschiebungen sein, das längerfristige optische Ergebnis ist meist gut.

Die Heilungsrate ist niedriger als nach Exzision, weshalb PDT nur bei oberflächlichen, multiplen Basaliomen angewandt werden sollte. Zudem sind die Kosten relativ hoch [19][20][38][53].

1.4 Röntgenweichstrahltherapie

Einführung

Ein älteres Therapieverfahren ist die fraktionierte Bestrahlung mit Röntgenweichstrahlen. Verschiedene entzündliche und tumoröse Hautveränderungen können in Einzeldosen bis zu 5 Gy bis zur gezielten Gesamtdosis von meist etwa 60 Gy mit weichen Strahlen (10-50 kV) behandelt werden.

Geschichte

Bereits ab ca. 1930 wurde mit verschiedenen Strahlenqualitäten zur Therapie von Hautkrankheiten experimentiert. Vorreiter waren Chaoul und Adam, die die Röntgen-Nahbestrahlung vorantrieben und damit gute Heilungsraten erzielten. Dabei wurden kleine Herde mit niedrigen Fokus-Haut-Abständen zwischen 1,5 und 5 cm und Strahlen im Bereich von 100-180 kV bis zu Gesamtdosen von teils 100 Gy bestrahlt. Ab Mitte der 30er Jahre therapierte eine Gruppe von Ärzten um E. Ebbehøj mit weicheren tiefschonenderen Strahlen im Bereich von 12 und 25 kV mit relativ niedrigen Gewebehalbwertstiefen bis 1,6 mm. Nach Erfindung der berylliumgefensterten Weichstrahlröhre breitete sich diese Methode aus und es wurden erfolgreich auch größere Hauttumoren bestrahlt. Um 1950 wurden zahlreiche Studien mit guten Ergebnissen zur Röntgen-Weichstrahltherapie veröffentlicht [54].

Indikationen

Die Bestrahlung eignet sich besonders für alte, antikoagulierte oder multimorbide Patienten mit hohem OP-Risiko, für Exzision ungünstig lokalisierte oder ausgedehnte Tumoren oder Patienten mit Operationsangst. Ebenso können unvollständig entfernte Herde oder Rezidive bestrahlt werden. Neben Basaliomen und Spinaliomen sind kutane Lymphome, Lentigo maligna, Induratio penis plastica und Dupuytren'sche Kontrakturen Diagnosen, welche gut auf Röntgenweichstrahlen ansprechen.

Das Verfahren ist besonders gewebeerhaltend und daher gerade im Gesicht sehr geeignet. Es ist ambulant durchführbar, schmerzlos, nichtinvasiv und bringt vor allem im Bereich der Lippen, Nase und Augen sehr gute kosmetische Ergebnisse mit sich. Der Sicherheitsabstand kann so groß gewählt werden, dass auch unscharf begrenzte Tumoren sicher vollständig erfasst werden. Dabei bleibt das Gewebe im Gegensatz zu operativen Verfahren maximal geschont [19][20][32][54][68][69][70][83][92].

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Für ältere Patienten erweisen sich die gehäuften Termine manchmal als problematisch, schlechte kosmetische Ergebnisse wie bleibender Haarverlust, chronische Strahlendermatitis oder Pigmentstörungen können den Erfolg trüben. Vor allem im Bereich des Rumpfes und der Extremitäten treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf. Ein spezielles Problem ist das Risiko des viele Jahre später auftretenden sekundären Strahlenkarzinoms, weshalb Patienten unter 65 Jahren oder mit vorbestrahlter Haut anderweitig therapiert werden sollten. Patienten mit sehr vielen oder sehr großen oberflächlichen Herden sollten besser mit alternativen Verfahren, wie PDT oder topischem Imiquimod behandelt werden, aufgrund der Möglichkeit wiederholter Anwendung. Die Vorschriften der Röntgenschutz- und Strahlenverordnung müssen selbstverständlich eingehalten werden [19][20][32][68][69][83][83].

Strahlenwirkung

Es wird zwischen direkter und indirekter Strahlenwirkung unterschieden. Bei der direkten Strahlenwirkung wirken die Strahlen direkt auf das Biomolekül und führen durch Ionisation zu DNA-Schäden, wie Strangbrüchen und Membranzerstörungen. Diese Wirkung herrscht vor bei Strahlen mit hohem linearem Energietransfer, wie Neutronen oder Alpha-Teilchen. Die bei Röntgen-, Gamma- und Elektronenstrahlen zu ca. 70% vorherrschende indirekte Wirkung führt durch Interaktion mit Wasser zur Radikalbildung und in der Folge dann zu DNA-Schäden. Diese Wirkung wird unter Anwesenheit von Sauerstoff verstärkt. Die Chromosomenaberrationen führen entweder direkt zur Inaktivierung einer Zelle mit folgendem Zelltod oder zum Verlust der Teilungsfähigkeit, was als produktiver Zelltod bezeichnet wird.

In sich teilenden Zellen ist die letale Strahlendosis wesentlich niedriger als in ruhendem Gewebe.

Erholungsvorgänge

Den schädigenden Einflüssen stehen die Reparaturvorgänge der Zelle gegenüber. Radikale können neutralisiert, DNA-Schäden wie Strangbrüche repariert werden. Die Erholungsvorgänge der gesunden Zellen übersteigen normalerweise die der Tumorzellen.

Fraktionierung

Bei subletalen Strahlendosen kommt es durch Fraktionierung der Bestrahlung im Normalgewebe zu deutlich besserer Erholung als im Tumorgewebe. Erst durch Fraktionierung werden hohe Gesamtdosen möglich, die den Tumor zerstören und trotzdem vom Normalgewebe toleriert werden. Zudem bleibt im Tumorgewebe Zeit zur Reoxygenierung, was die Strahlensensibilität erhöht.

Strahlensensibilität

Die Strahlensensibilität hängt ab von verschiedenen Faktoren wie Tumolvolumen, Tumorstadium, Tumorstadium, Differenzierung, Sauerstoffsättigung. Es wurden dazu von Wither die „4R“ der Strahlentherapie beschrieben [82]:

Repair: Die Reparaturvorgänge in den Bestrahlungsintervallen des Normalgewebes überschreiten im Allgemeinen die Reparaturvorgänge des Tumors.

Repopulation: Sind die Bestrahlungspausen zu lang, so findet vor allem im Normalgewebe, aber auch im Tumorgewebe eine Repopulierung statt, wodurch ruhende Zellen sich stark vermehren und es zu verstärktem Tumorstadium kommt. Die Intervalle sollten daher nicht zu lang sein.

Redistribution: Bei der Bestrahlung werden vor allem Zellen in der Mitosephase zerstört, da sie am empfindlichsten sind und das Reparaturvermögen herabgesetzt ist. Kurz nach der Bestrahlung sind alle überlebenden Zellen in einer ruhenden Zyklusphase, bald darauf kommt es wieder zur Zellvermehrung, so dass wieder sensible Zellen angetroffen werden.

Reoxygenierung: In den Bestrahlungsintervallen bleibt Zeit für den Tumor, die Zellen wieder mit Sauerstoffvorräten anzufüllen und so strahlensensibler zu machen.

Strahlenreaktion

Während und kurz nach der Bestrahlung soll es zur akuten Entzündungsreaktion kommen, welche für die vollkommene Tumorbeseitigung unbedingte Notwendigkeit und Voraussetzung ist [54]. Nach dem Auftreten erythematöser Hautveränderungen muss weiter bestrahlt werden bis erosive und exudative Reaktionen im gesamten Bestrahlungsgebiet eine komplette Entfernung des Tumors wahrscheinlich machen. Diese Hautirritationen gehen normalerweise innerhalb weniger Wochen vollständig zurück, eventuell unterstützt durch antientzündliche Salben. Die Stadien dieser Riodermatitis werden in Kap. 3.7.1 erwähnt. Von chronischen Strahlenschäden wird gesprochen, wenn Hautreaktionen noch nach über 90 Tagen auftreten [73].

Strahlenarten

Neben den Röntgenweichstrahlen im Bereich von 20 bis 100 kV können auch verschiedene andere Strahlenqualitäten zur oberflächlichen Bestrahlung genutzt werden. Hierzu zählen zum Beispiel Grenzstrahlen im Bereich von 5-20 kV oder Orthovoltstrahlen (200-400 kV).

Eine Übersicht über die verschiedenen Strahlenarten zeigt Tab. 1-4 (inhaltlich aus [32]):

Tab. 1-4 Verschiedene Strahlenarten [32]

Strahlenart	KV	FHA (cm)	GWHT (mm)
Megavoltstrahlen	>1000	80-100	200
Orthovoltstrahlen	200-400	50-80	50-80
Kontaktstrahlen	50-60	1,5-3	4-30
Oberflächliche Strahlen	60-100	15-30	7-10
Weichstrahlen	20-100	10-30	1-20
Ultraweich-/Grenzstrahlen	5-20	10-15	0,2-0,8

1.5 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Die Röntgenweichstrahltherapie ist eine nicht mehr so häufig angewandte, aber durchaus effektive Therapiemethode zur Behandlung nicht-melanozytärer Hauttumore. Anhand der von 1999 bis 2008 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der TU München sowie im Dermazentrum Neufahrn bestrahlten Basaliome und Spinaliome sollen die Therapieergebnisse und Rezidivraten erhoben werden und anschließend mit Daten aus der Literatur verglichen werden. Die Untersuchungen sollen dazu dienen, den Stellenwert der Röntgenweichstrahlentherapie im Vergleich zu anderen Therapieverfahren zu beurteilen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Einschlusskriterien und Charakteristika

Im Zeitraum von 1999 bis 2008 wurden in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der TU München sowie im Dermazentrum Neufahrn 130 Patienten mit 187 Tumorherden bestrahlt. Hiervon wurden 118 Basaliomherde und 48 Spinaliomherde in die Auswertung aufgenommen. Patienten mit Morbus-Bowen und Bowen-Karzinom wurden aufgrund der geringen Fallzahl ausgeschlossen.

Bei 37 der eingeschlossenen Herde war aufgrund weiter Anfahrtswege, Wegzug, fehlender Erreichbarkeit oder Tod der Patienten keine Nachbeobachtung möglich, was in der Auswertung berücksichtigt wurde. 30 Patienten verstarben im Verlauf der Nachbeobachtung anderweitig.

37 Patienten mit 57 Herden wurden in der Klinik behandelt, 93 Patienten mit 130 Herden in der Praxis.

Einen Überblick bietet Tab. 2-1:

Tab. 2-1 Übersicht über die Patientenverteilung

Patientenverteilung	Patienten	Prozent	Herde	Prozent
Basaliom	76	58,5	118	63,1
Spinaliom	39	30	48	25,7
Bowen-Karzinom	4	3	9	4,8
Morbus Bowen	6	4,6	6	3,2
Andere	5	3,8	6	3,2
Praxis	93	71,5	130	69,5
Klinik	37	28,5	57	30,5
Gesamt	130	100	187	100

Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (siehe Tab. 2-2).

Tab. 2-2 Geschlechterverteilung

Geschlecht	Patienten	Prozent	Herde	Prozent
Männlich	65	50	94	50,3
Weiblich	65	50	93	49,7
Gesamt	130	100	187	100

Das Alter der Patienten bei Bestrahlungsbeginn lag im Mittel bei 79,2 Jahren, sowohl beim Basaliom als auch beim Spinaliom. Der jüngste Basaliompatient war 57 Jahre alt, der älteste 97 Jahre. Der jüngste Spinaliompatient war 67 Jahre alt, der älteste 95 Jahre. Mit über 70 Prozent war der Großteil der Patienten zwischen 70 und 90 Jahre alt (siehe Tab. 2-3):

Tab. 2-3 Altersverteilung

Alter in Jahren	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
<70	11	14,5	4	10,3	19	14,6
70-80	28	36,8	12	30,8	43	33,1
80-90	27	35,5	17	43,6	51	39,2
>90	10	13,2	6	15,4	17	13,1
Anzahl Pat.	76	100	39	100	130	100

Die weiteren Details zu den Patienten sowie die Ergebnisse finden sich im 3. Kapitel.

2.1.2 Methodik der Nachbeobachtung

Zu Beginn der Arbeit wurden alle Patienten mit Basaliomen und Spinaliomen, die in der Klinik oder Praxis zwischen 1999 und 2008 bestrahlt wurden mit in die Studie aufgenommen. Die Nachbeobachtungsdauer, die Rezidivhäufigkeit, die kosmetischen Ergebnisse und andere Details (unter anderem weitere Tumorerkrankungen) wurden zunächst anhand der Akten und der Patientenfotos bewertet.

Bei einer Nachbeobachtungsdauer von unter einem Jahr oder schlechter Dokumentation über das kosmetische Ergebnis wurde versucht, die Patienten noch einmal einzubestellen, so dass das Ergebnis objektiviert werden konnte.

Die Praxispatienten besuchten häufig die Praxis auch lange nach der Bestrahlung, so dass hier eine insgesamt gute Datenlage herrschte, etwa 20 Patienten wurden von Dr. Bruckbauer während der Phase der Datenerhebung noch einmal extra zur Nachkontrolle einbestellt, so dass am Ende der Datenerhebung von 60 der 93 Patienten Fotos und gute Beschreibungen durch Herrn Dr. Bruckbauer vorhanden waren. Ergebnisse von 8 weiteren Patienten konnten anhand von Aktennotizen, teils nach erneuten Telefonaten ausgewertet werden. Insgesamt 25 Patienten konnten nicht nachbeobachtet werden, sie waren verstorben oder verzogen.

In der Klinik war die Datenlage schlechter, die meisten Patienten waren nur zur Bestrahlung an die Klinik gekommen, um sich danach wieder in die Behandlung ihres Haus- oder Hautarztes zu begeben. Somit gab es wenig längerfristig beschriebene Verläufe und wir versuchten, alle Patienten noch einmal telefonisch zu erreichen und einzubestellen. Diesem Wunsch kamen jedoch nur sehr wenige der Patienten nach, 6 waren verstorben, 6 unbekannt verzogen, 13 wurden mehrfach nicht erreicht, waren zu krank oder lehnten eine Wiedervorstellung ab. 12 Patienten sagten einer erneuten Kontrolle zu, 4 erschienen jedoch nicht. 8 von 37 Patienten konnten also erfolgreich persönlich durch Frau Prof. Eberlein und mich nachkontrolliert werden und die Ergebnisse photographisch festgehalten werden. Von 8 Patienten konnte telefonisch das Ergebnis erfragt werden und von 6 Patienten gab es ausreichende Beschreibungen in den Krankenakten, so dass von insgesamt 22 Patienten die Daten verwertet werden konnten und 15 Patienten nicht in die Nachbeobachtung eingeschlossen wurden.

Beurteilung der Strahlenreaktion

Als Frühreaktion am Ende der Bestrahlung war ein Erythem, bzw. eine Erosion mit Verkrustung gewünscht, auch Röntgndermatitis Grad 1 und 2 genannt. Unerwünscht waren hingegen fehlende Strahlenreaktion oder stärkere Reaktionen mit Ulcus oder Nekrose.

Beim Endergebnis wurde die Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen, sowie deren Schweregrad bewertet. Es wurde versucht, die kosmetischen Ergebnisse in

Gruppen einzuteilen, nämlich nach exzellenten, guten, ausreichenden und schlechten Ergebnissen. Teilweise war es nicht ganz einfach, die Patienten klar einer der Gruppen zu zuweisen, insbesondere bei minimalsten Pigmentverschiebungen war es oft nicht klar, ob die Patienten der Gruppe „exzellent“ oder „gut“ zugewiesen werden sollten. Die Ergebnisse sind daher etwas subjektiv, insgesamt kann jedoch gesagt werden, dass „exzellente“ Ergebnisse keine Hautveränderung erkennen ließen, höchstens bei sehr genauer Betrachtung. Bei „guten“ Ergebnissen fielen vor allem leichte Pigmentverschiebungen oder Narben auf, die jedoch als nicht sehr störend gewertet wurden und auch nicht sofort ins Auge stachen. Bei „ausreichenden“ Ergebnissen, waren deutliche Hautveränderungen ersichtlich und die wenigen „schlechten“ kosmetischen Ergebnisse wiesen sehr starke Auffälligkeiten auf, siehe Tab. 2-4.

Sofern keine oder nur eine sehr kurze Nachbeobachtung stattgefunden hatte oder keine Aussage zum kosmetischen Ergebnis möglich war, wurde das berücksichtigt.

Tab. 2-4 Beurteilung der kosmetischen Endergebnisse

Ergebnis	Beschreibung
Exzellent	Keine oder minimalste Hautveränderung
Gut	Nicht störende leicht Veränderung, meist Pigmentverschiebung
Ausreichend	Deutliche, wenig störende Hautveränderung
Schlecht	Starke, störende Auffälligkeiten

2.2 Methoden

2.2.1 Das Dermopan-Gerät

Das Dermopan-II-Gerät der Firma Siemens (siehe Abb. 2-1 und Abb. 2-2) kann zur Röntgenweichstrahltherapie im Spannungsbereich von 10-50 kV betrieben werden. Durch entsprechende Filterung im Berylliumfenster und durch Aluminiumfolie können Gewebehalbwertstiefen (GHWT) von 0,4 bis 12 mm erreicht werden.

Die Dosisleistung folgt dem quadratischen Abstandsgesetz und beträgt bei 15 cm Fokus-Haut-Abstand (FHA) etwa 4 Gy/Minute, bei 30 cm FHA etwa 1 Gy/Minute. Der Fokus-Haut-Abstand wird durch Anwendung verschiedener Tubusse vorgegeben

(siehe Abb. 2-3 und Abb. 2-4). Durch den breiten Nutzstrahlkegel von 55° können große Flächen mit annähernd gleicher Intensität bestrahlt werden (siehe Abb. 2-9), die Umgebung wird durch Bleischablonen geschützt (siehe Abb. 2-5 und Abb. 2-6, sowie Abb. 2-10 bis Abb. 2-12 in Kap. 2.2.2). Die Dosisverteilung innerhalb des Nutzstrahlkegels wird in Abb. 2-7 und Abb. 2-9 gezeigt, radiär nimmt die Intensität leicht ab, in die Tiefe stärker. Die Gewebehalbwertstiefen sind in den verschiedenen Spannungsstufen unterschiedlich, wie Abb. 2-8 zeigt. Einige Abbildungen und Inhalte dieses Abschnittes entstammen originalen Bedienungsanleitungen und Unterlagen zum Dermopan-Gerät, so unter anderem der Dermopan Fibel aus dem Jahr 1955 (Dermopan Fibel [34]) und einer alten Bedienungsanleitung des Dermopan-Geräts [86].



Abb. 2-1 Das Siemens Dermopan-2 Gerät[6]

Die folgenden Abbildungen (Abb. 2-2 bis Abb. 2-6) entstanden am Gerät in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein:



Abb. 2-2 Das Gerät der Klinik am Biederstein



Abb. 2-3 Tubusse mit FHA 15 und 30 cm



Abb. 2-4 Tubusse mit FHA 15 und 30 cm, 1 mm Aluminiumfilter in einem 30 cm Tubus



Abb. 2-5 Verschiedene Bleischablonen



Abb. 2-6 Bleischalen zum Schutz des Auges

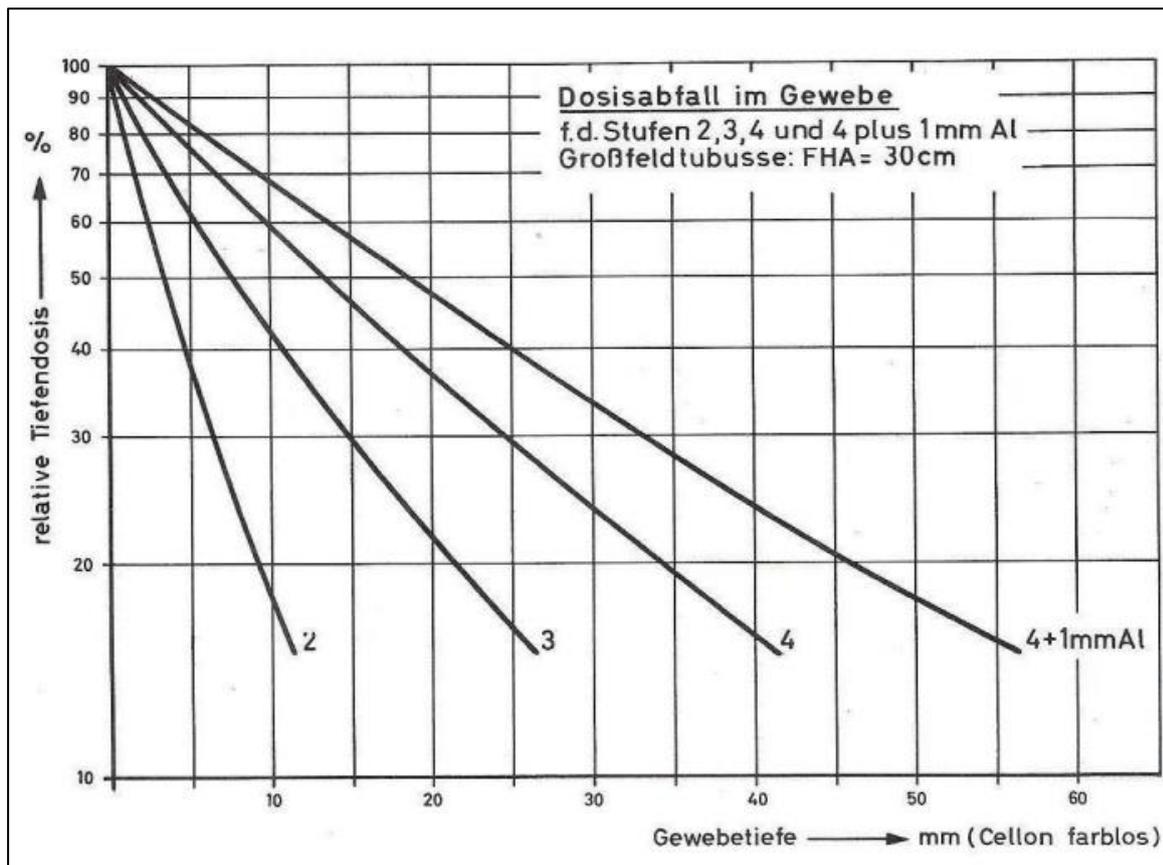


Abb. 2-7 Dosisabfall im Gewebe bei verschiedenen Spannungsstufen (bei einem Aluminiumfilter der Dicke 1 mm und FHA 30 cm) [86]

1 Stufe am DERMOPAN 2	2 Spannung kV	3 Strom mA	4 Filter mm Al	5 HWD mm Al	6 GHWT mm Cellon	7 Oberflächen- dosisleistung R/min
1	10	25	-	0,02	0,4	100
2	29	25	0,3	0,15	3,0	100
3	43	25	0,6	0,40	7,5	100
4	50	25	1,0	0,75	13,0	100
4	50	25	2,0	1,40	18,0	45

Abb. 2-8 Bestrahlungsparameter bei verschiedenen Spannungsstufen [86] (HWD, Halbwertsdicke in Aluminium)

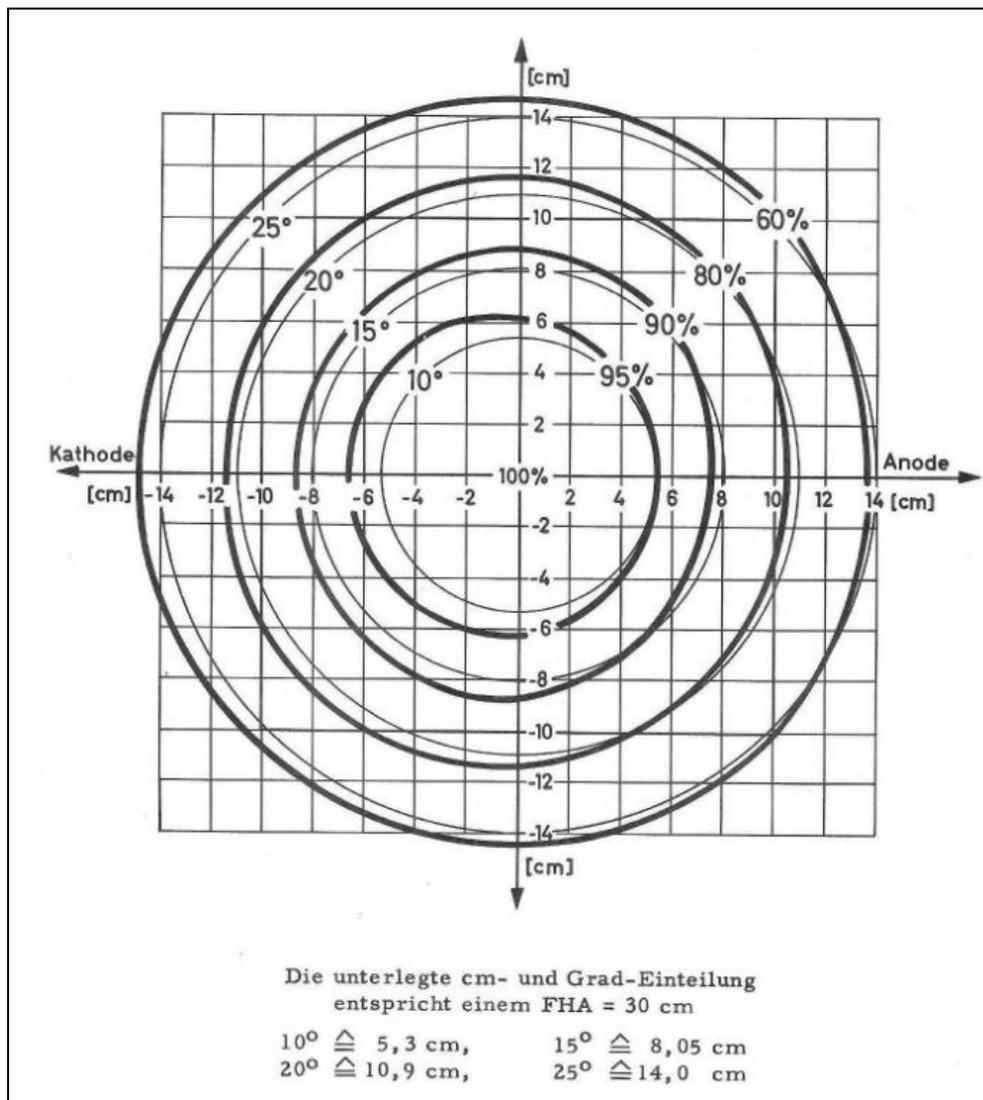


Abb. 2-9 Dosisverteilung im Nutzstrahlkegel [86]

2.2.2 Strahlentherapeutisches Vorgehen

Laut Röntgenverordnung ist vor Therapiebeginn ein Behandlungsplan abzuschließen, welcher Bestrahlungsfeld, Art der Bestrahlung, Einzel- und Gesamtdosis, Fokus-Haut-Abstand (FHA), Gewebelabwertstiefe (GHWT) und die Bestrahlungsintervalle festlegt [54].

Meist wird bei einer Einzeldosis von 3-5 Gy in der ersten Woche fünfmal, dann dreimal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50 bis 60 Gy bestrahlt, am Ende der Behandlung sollte der Tumor zurückgebildet sein und eine erosive Hautreaktion vorliegen. Das Bestrahlungsfeld sollte mit 0,5-1 cm Sicherheitsabstand gewählt werden, die GHWT sollte in etwa der anfänglich geschätzten Tumordicke

entsprechen. Schulte et al. [84] beschrieben, dass die tatsächlich per Ultraschall gemessene Tumordicke meist geringer war, als die geschätzte Tumordicke. Die gesunde Haut wird mit einer Bleischablone geschützt (Siehe Abb. 2-10 bis Abb. 2-12 in Kap. 2.2.4).

2.2.3 Bestrahlungsprotokolle

Basaliom

Beim Basaliom wurde eine Gesamtdosis von 60 Gy angestrebt, bei schlechter Reaktion oder sehr großem Tumor wurden höhere Dosen angewandt. Die Einzeldosis betrug 3-5 Gy, bei großen Tumoren wurden kleinere Einzeldosen gewählt, um die Haut zu schonen. Dies entspricht weitgehend auch den in der Literatur angegebenen Daten.

Bei kleineren Herden kann die Einzeldosis höher ausfallen. Die GHWT entspricht der geschätzten Tumordicke, der FHA beträgt in der Regel 15 cm, bei sehr großen oder unebenen Tumoren 30 cm.

Das bei über 76 Prozent der Patienten angewandte häufigste Schema war wie folgt: Einzeldosis von 5 Gy bei einer Gesamtdosis von 60 Gy, einem FHA von 15 cm und einer GHWT von 6 mm.

Dies entspricht dem Standardschema der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein und der Praxis von Herrn Dr. Bruckbauer, welches in der ersten Woche 5 Bestrahlungen von je 5 Gy und anschließend 3 Bestrahlungen pro Woche vorsieht, so dass nach insgesamt 12 Terminen eine Gesamtdosis von 60 Gy erzielt wird.

Die übrigen Schemata ergeben sich aus Tab. 2-5:

Tab. 2-5 Therapieschemata beim Basaliom

Anzahl Herde	Schema	Anzahl Bestrahlungen	Einzel-dosis (Gy)	Gesamt-dosis (Gy)	GHWT (mm)	FHA (cm)	Stufe
3 (2,5%)	1/ Abbruch	8	5	40	6	15	3
6 (5,1%)	2	10/11	5	50/55	6	15	3
90 (76,3%)	3	12	5	60	6	15	3
4 (3,4%)	4	12	4	60	7,5	30	3
1 (0,85%)	5	21	3	63	6	15	3
3 (2,5%)	6	13	5	65	6	15	3
2 (1,7%)	7	17	4	68	6	15	3
3 (2,5%)	8	15	5	70	6	15	3
4 (3,4%)	9	16	5	75	6	15	3
1 (0,85%)	10	21	4	84	7,5	30	3
1 (0,85%)	11	23	4	92	7,5.	30	3
Gesamt 118							

Spinaliom

Beim Spinaliom war das Vorgehen uneinheitlicher, es gab kein eindeutig favorisiertes Protokoll. Es wurden häufig höhere Gesamtdosen erzielt, wie Tab. 2-6 zeigt.

Das Standardschema der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein und der Praxis von Herrn Dr. Bruckbauer sieht bis zur Dosis von 25 Gy

eine tägliche Bestrahlung mit 5 Gy vor und anschließend dreimal wöchentliche Bestrahlungen mit 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 80 bis 100 Gy.

Tab. 2-6 Therapieschemata beim Spinaliom

Anzahl Herde	Schema	Anzahl Bestrahlungen	Einzel-dosis (Gy)	Gesamt-dosis (Gy)	GHWT (mm)	FHA (cm)	Stufe
9 (18,8%)	1	12	5	60	6	15	3
3 (6,3%)	2	14	5	70	6	15	3
6 (12,5%)	3	15	5	75	6	15	3
7 (14,6%)	4	16	5	80	6	15	3
3 (6,3%)	5	21	4	84	7,5	30	3
5 (10,4%)	6	17	5	85	6	15	3
9 (18,8%)	7	18	5	90	6	15	3
1 (2,1%)	8	23	4	92	15	30	4
4 (8,3%)	9	19	5	95	6	15	3
1 (2,1%)	10	24	4	96	15	30	4
Gesamt 48							

In der Literatur wurden unter anderem folgende Bestrahlungsschemata angewendet (Tab. 2-7 aus [92]):

Tab. 2-7 Therapieschemata in der Literatur [92]

Autor und Jahr	Tumoren	Einzel-dosis in Gy	Fractionen/ Woche	Gesamtdosis in Gy
Storck 1978 (29)	Hautkarzinome <2cm	8	1	39,9
	Hautkarzinome 2-8cm	4	2	47,9
	Hautkarzinome >8cm	2	5	54,6
Silverman et al. 1992 (15)	Basalzellkarzinome	6,8	2-3	34
Childers et al. 1994 (26)	Basalzellkarzinome Nase	20,7		62
Goldschmidt et al. 1994 (28)	Kutane Karzinome <4cm ²	4-5	5	40-50
	Kutane Karzinome >4cm ²	3	3-5	45-60
Caccialanza et al. 1999 (16)	Epitheliale Neoplasmen	5	2	40-70
Seegenschmiedt et al. 2001 ^a (27)	Basalzellkarzinome	3	5	51-57
Locke et al. 2001 (13)	Basalzellkarzinome	≤2 bis >4		≤40 bis >60
	Plattenepithelkarzinome	≤2 bis >4		≤50 bis >60
Breuninger et al. 2005 (4)	Basalzellkarzinome	1,8-5		50-70
Schulte et al. 2005 (6)	Basalzellkarzinome	3,5-5	3-6	45 ^b
	Plattenepithelkarzinome	3,5-5	3-6	60 ^b

2.2.4 Strahlenschutz

Die Richtlinien der Röntgen- und Strahlenschutzverordnung müssen eingehalten werden, Patient und Arzt möglichst vor unnötiger Strahlenbelastung geschützt werden. Für den Arzt gilt es, größtmöglichen Abstand zu halten und die Strahlen von sich abgewandt auszurichten. Für den Patienten gibt es Bleischablonen, die das gesunde Gewebe schützen.

Bei Bestrahlung im Bereich über der Mundhöhle und über der Nase können Bleiplatten im Mund bzw. in der Nase die Schleimhaut schützen. Das Auge ist besonders strahlensensibel, so dass zur Verhinderung von Katarakt, Glaukom, Konjunktivitis oder Ektropion Bleischablonen in das anästhesierte Auge gelegt werden [54][54].

Abb. 2-10 bis Abb. 2-12 zeigen Beispiele der Bleiabdeckungen während der Bestrahlung in der Praxis von Dr. Bruckbauer:



Abb. 2-10 Bleiabdeckung des gesunden Gewebes



Abb. 2-11 Bleiabdeckung während der Bestrahlung



Abb. 2-12 Bleischablone im Auge

2.2.5 Statistik

Aufgrund der niedrigen Fall- und Rezidivzahlen und der zu geringen Nachbeobachtungsdauer im Vergleich zur Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs ist eine statistische Analyse nach Rücksprache mit einem Statistiker des IMSE nicht sinnvoll, bzw. möglich. Die Daten hierzu werden daher deskriptiv dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl mehrfach bestrahlter Patienten

Basaliom

Bei 49 Basaliomen, also 41,5 Prozent der Patienten wurde je nur ein Tumorherd bestrahlt, bei 25 Basaliompatienten wurden mehrere Herde bestrahlt, nämlich 17-mal zwei Herde, viermal drei Herde und insgesamt viermal mehr als drei Herde.

Spinaliom

29 Spinaliome, also gut 60 Prozent der Patienten wurden nur an einem Herd bestrahlt, sechsmal wurden zwei Herde bestrahlt und zweimal mehr als zwei Herde.

Einzelheiten sind Tab. 3-1 zu entnehmen. Aufgrund der teilweise erfolgten Mehrfachbestrahlungen dürfen Patient und Tumorherd nicht gleichgesetzt werden, was jedoch im Folgenden zugunsten der Verständlichkeit des Öfteren trotzdem gemacht wurde.

Tab. 3-1 Anzahl der Bestrahlungsfelder

Anzahl	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Felder Gesamt	Prozent
1 Tumor	49	41,5	29	60,4	78	47
2 Tumore	17	28,8	6	25	46	27,7
3 Tumore	4	10,2	1	6,25	15	9
4 Tumore	1	3,4	1	8,3	8	4,8
5 Tumore	1	4,2	0	0	5	3
>5 Tumore	2	11,8	0	0	14	8,4
Gesamt	118	100	48	100	166	100

3.2 Lokalisation und Größe der Tumoren

Lokalisation

Der Großteil der Bestrahlungsfelder lag mit 91 Prozent im Bereich des Kopfes und Halses.

Einzelheiten sind Tab. 3-2 und dem darauf folgenden Text zu entnehmen.

Tab. 3-2 Tumorlokalisation

Lokalisation	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Auriculär	2	1,7	2	4,2	4	2,4
Buccal	14	11,9	3	6,3	17	10,2
Frontal	14	11,9	8	16,6	22	13,3
Hals	4	3,4	1	2,1	5	3
Infraaurikulär	1	0,8	1	2,1	2	1,2
Labial	7	5,9	10	20,8	17	10,2
Nasal	31	26,3	8	16,6	39	23,5
Orbital	5	4,2	1	2,1	6	3,6
Parietal	2	1,7	0	0	2	1,2
Präaurikulär	3	2,5	0	0	3	1,8
Retroaurikulär	9	7,6	0	0	9	5,4
Supraorbital	2	1,7	0	0	2	1,2
Temporal	12	10,2	11	22,9	23	13,8
Kopf u. Hals	106	89,8	45	93,8	151	91
Rücken	5	4,2	0	0	5	3
Schulter	2	1,7	0	0	2	1,2
Oberarm	2	1,7	0	0	2	1,2
Hand	0	0	3	6,3	3	1,8
Unterschenkel	3	2,5	0	0	3	1,8
Gesamt	118	100	48	100	166	100

Basaliom

Die Basaliome waren mit gut 26 Prozent am häufigsten nasal, aber mit je über 10 Prozent auch gehäuft buccal, frontal und temporal lokalisiert.

Spinaliom

Die Spinaliome waren mit je über 20 Prozent temporal und labial, aber mit knapp 17 Prozent auch häufig nasal lokalisiert.

Größe

Die Größe der Tumore lag im Mittel bei 1,83 cm, mit einem Minimum bei 0,3 und einem Maximum bei 7 cm.

Basaliom

Die Größe der Basaliome lag im Mittel bei 1,53 cm, mit einem Minimum bei 0,3 und einem Maximum bei 7 cm.

Mit 43,2 Prozent aller Tumore, das sind 51 Herde, waren die meisten zwischen 1 und 2 cm groß. 18 Tumore, also 15,3 Prozent, waren unter 1 cm, 17 Herde, also 14,4 Prozent, waren 2-3 cm groß und insgesamt 10 Herde über 3 cm. Bei 22 Tumoren, also 18,7 Prozent, fehlten genaue Größenangaben.

Spinaliom

Die mittlere Größe der Spinaliome lag bei 2,18 cm, also deutlich größer als die der Basaliome, mit einem Minimum bei 0,5 und einem Maximum bei 5 cm. Mit gut 33 Prozent waren die meisten Tumoren zwischen 1 und 2 cm groß. Sieben Herde, also 14,6 Prozent waren kleiner als 1 cm, und je circa ein Drittel der verbleibenden Herde waren 2-3, 3-4 oder >4 cm groß. Bei 3 Herden, also 6,3 Prozent lag keine Größenangabe vor.

Die Details können Tab. 3-3 entnommen werden.

Tab. 3-3 Tumorgröße

Größe	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
< 1 cm	18	15,3	7	14,6	25	15,1
1 - <2 cm	51	43,2	16	33,3	67	40,4
2 - <3 cm	17	14,4	8	16,7	25	15,1
3 - <4 cm	6	5,1	8	16,7	14	8,4
>4 cm	4	3,4	6	12,5	10	6
k.A.	22	18,7	3	6,3	25	15,1
Gesamt	118	100	48	100	166	100

3.3 Histologie

Basaliom

Ein Großteil der bestrahlten Basaliome war solid-pilär (17,8%), sklerodermiform (13,6%) und solid (11%). Bei 15,3 Prozent war die Histologie nicht bekannt oder der histologische Befund nicht weiterführend.

Die weiteren genauen Häufigkeitsangaben sind in Tab 3-4 aufgelistet.

Tab. 3-4 Histologie der Basaliome

Histologie der Basaliome	Anzahl	Prozent
Adenoid	1	0,85
Adenoid-solid	3	2,5
Basosquamös	1	0,85
Follikulär	4	3,4
Keratotisch-pilär	3	2,5
Metatypisch	1	0,85
Multizentrisch	3	2,5
Oberflächlich-multizentrisch	7	5,9
Pilär	5	4,2
Pilär-sklerodermiform	4	3,4
Sklerodermiform	16	13,6
Solid	13	11
Solid-adenoid	2	1,7
Solid-follikulär	1	0,85
Solid-keratotisch	8	6,8
Solid-pilär	21	17,8
Solid-sklerodermiform	2	1,7
Ulzeriert	5	4,2
Unbekannt/unklar	18	15,3
Gesamt	118	100

Spinaliom

Die Histologie der Spinaliome war des Öfteren nicht genau bekannt, nämlich in 25,2 Prozent, die meisten Herde befanden sich in niedrigen Stadien, jedoch lag bei immerhin 25 Prozent der Patienten Tumorstadium Broders III-IV vor.

Die genauen Angaben finden sich in Tab. 3-5.

Tab. 3-5 Histologie der Spinaliome

Histologie der Spinaliome	Anzahl	Prozent
Nicht näher klassifiziert/ unbekannt	12	25,2
Initiales Spinaliom	6	12,5
Broders I	8	16,6
Broders II	6	12,5
Broders II-III	4	8,3
Broders III	5	10,4
Broders III-IV	2	4,2
Broders IV	5	10,4
Gesamt	48	100

3.4 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Mittel 31,5 Monate, minimal 1 Monat, maximal 132 Monate.

In der Praxis wurden die Patienten im Mittel 37,6 Monate nachbeobachtet, in der Klinik nur 14,1 Monate. Diese Differenz ergibt sich aus der Tatsache, dass die Patienten in die Klinik oft nur zur Bestrahlung, in die Praxis aber auch wegen anderer Hauterkrankungen und zur regelmäßigen Nachbeobachtung kamen.

Der Versuch, die (vor allem in der Klinik) bestrahlten Patienten später noch einmal einzubestellen, scheiterte im Allgemeinen an Unlust, Krankheit oder fehlender Erreichbarkeit der Patienten, zu weitem Anfahrtsweg oder Tod der Patienten aus anderen Gründen.

Basaliom

Beim Basaliom betrug die mittlere Nachbeobachtungsdauer 31,3 Monate, minimal 1 Monat, maximal 120 Monate. 21 Patienten, also 17,8 Prozent wurden nicht nachbeobachtet.

Spinaliom

Beim Spinaliom betrug die mittlere Nachbeobachtungsdauer 32,6 Monate, minimal 1 Monat, maximal 132 Monate. Vier Patienten, also 8,3 Prozent wurden nicht nachbeobachtet.

Die nicht nachbeobachteten Patienten wurden in die Nachbeobachtungsdauer nicht einberechnet. Die genaue Anzahl der jeweiligen Patienten ergibt sich aus Tab. 3-6.

Tab. 3-6 Nachbeobachtungsdauer Überblick

Nachbeobachtungsdauer in Monaten	Basaliom	Spinaliom	Gesamt	Klinik	Praxis
Mittelwert	31,3	32,6	31,5	14,1	37,6
Median	18	19,5	19	5	28
Minimum	1	1	1	1	1
Maximum	120	132	132	60	132
Nicht nachbeobachtete Patienten	21 (17,8%)	4 (8,3%)	25 (13,4%)	15 (26,3%)	10 (7,7%)

Laut ADO-Leitlinien wäre beim Basaliom eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 3 Jahren und beim Spinaliom von mindestens 5 Jahren angebracht. Dies wurde in unserem Patientengut nicht erreicht, bzw. wurde die endgültige Nachbeobachtung vermutlich oft vom Haus- oder Hautarzt der Patienten übernommen, so dass die uns vorliegenden Nachbeobachtungszeiten vor allem in der Klinik kürzer waren.

Basaliom

Beim Basaliom wurde jeweils die Hälfte weniger als 1 Jahr, bzw. über 1 Jahr nachbeobachtet. 34,7 Prozent der Herde wurden mindestens 2 Jahre nachbeobachtet und 29,7 Prozent mindestens 3 Jahre.

Spinaliom

Beim Spinaliom wurden 37,5 Prozent der Tumorherde weniger als 1 Jahr nachkontrolliert, 62,5 Prozent mindestens 1 Jahr, 43,8 Prozent mindestens 2 Jahre und 16,7 Prozent mindestens 5 Jahre.

In der folgenden Tabelle (Tab. 3-7) wird aufgelistet, wie viele Tumorherde wie lange nachbeobachtet wurden.

Tab. 3-7 Nachbeobachtungsdauer nach Intervall

Nachbeobachtungsdauer	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
unter 1 Jahr	59	50	18	37,5	77	46,4
min. 6 Monate	70	59,4	33	68,8	103	62
min. 1 Jahr	59	50	30	62,5	89	53,6
min. 2 Jahre	41	34,7	21	43,8	62	37,3
min. 3 Jahre	35	29,7	16	33,3	51	30,7
min. 5 Jahre	19	16,1	8	16,7	27	16,3
Herde gesamt	118		48		166	

3.5 Therapieerfolg

Basaliom

Insgesamt blieben 112 der 118 Basaliompatienten rezidivfrei, das sind 94,9 Prozent. 21 Patienten wurden jedoch nicht nachbeobachtet, werden diese nicht mit eingerechnet, so blieben 91 von 97 Basaliompatienten rezidivfrei, das sind 93,8 Prozent.

Von den 42 Patienten, die unter einem Jahr nachbeobachtet wurden, blieben 41 rezidivfrei, das sind 97 Prozent. Bei einer Basaliompatientin kam es zum klinischen Verdacht auf ein Rezidiv, die Patientin lehnte jedoch jegliche weitere Therapie oder Weiterbeobachtung ab. 17 Patienten wurden zwischen ein und zwei Jahren nachbeobachtet, alle blieben rezidivfrei. Vier von fünf Patienten, die zwischen zwei und drei Jahren nachbeobachtet wurden blieben rezidivfrei, das sind 80 Prozent. Zwischen drei und fünf Jahren wurden 19 Basaliompatienten nachbeobachtet, 17 davon blieben rezidivfrei, das sind 89,5 Prozent. 14 Patienten wurden mehr als fünf Jahre nachbeobachtet, 12 davon blieben rezidivfrei, das sind 85,7 Prozent. Bei einer Nachbeobachtungsdauer von unter drei Jahren, welche als Mindestnachbeobachtungsdauer durch die ADO-Leitlinien [10] gefordert wird, waren 62/64 Patienten rezidivfrei, das sind 96,9 Prozent. Die übrigen 33 Patienten, die länger als 3 Jahre nachbeobachtet wurden, blieben nur zu 87,9 Prozent rezidivfrei.

Spinaliom

Insgesamt blieben 44 der 48 Spinaliompatienten rezidivfrei, das sind 91,6 Prozent. Drei Patienten wurden nicht nachbeobachtet, somit blieben 41 von 45 Spinaliompatienten rezidivfrei, das sind 91,1 Prozent.

Alle 16 Patienten, die unter einem Jahr nachbeobachtet wurden, blieben rezidivfrei. Neun der zehn Patienten, die zwischen ein und zwei Jahren nachbeobachtet wurden, blieben rezidivfrei, bei einem Patienten erfolgte nach einigen Monaten eine Nachresektion. Die sechs Patienten, die zwischen zwei und drei Jahre nachbeobachtet wurden, blieben zu 100 Prozent rezidivfrei. Fünf von sieben Patienten, die drei bis fünf Jahre nachbeobachtet wurden, blieben rezidivfrei, das sind 71,4 Prozent. Sechs Patienten wurden mehr als 5 Jahre nachbeobachtet und blieben zu 83,4 Prozent rezidivfrei. Bei einer Nachbeobachtungsdauer von unter fünf Jahren, was die ADO-Leitlinien [12] beim Spinaliom als Mindestnachbeobachtungsdauer fordern würde, waren von 39 Patienten 36 rezidivfrei, das sind 92,3 Prozent. Bei den sechs länger beobachteten Patienten trat wie oben erwähnt ein Rezidiv auf, somit blieben 83,4 Prozent rezidivfrei.

Die folgende Tabelle (Tab. 3-8) zeigt, wie viele der Patienten jeweils am Ende ihrer Nachbeobachtungsdauer rezidivfrei waren. Nach dieser Tabelle war der Heilerfolg

3 Ergebnisse

bei einer Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren deutlich geringer als bei kürzeren Nachbeobachtungszeiten. Wann genau die Rezidive am wahrscheinlichsten entstanden, wird in Kapitel 3.8.3 gezeigt.

Tab. 3-8 Therapieerfolg Überblick

Nachbeobachtungsdauer	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
bis 1 Jahr	41/42	97,6	16/16	100	57/58	98,3
1-2 Jahre	17/17	100	9/10	90	26/27	96,3
2-3 Jahre	4/5	80	6/6	100	10/11	90,9
3-5 Jahre	17/19	89,5	5/7	71,4	22/26	84,6
> 5 Jahre	12/14	85,7	5/6	83,4	17/20	85
Keine Nachbeobachtung	21		3		24	
Nur Nachbeobachtete	91/97	93,8	41/45	91,1	132/142	93
Gesamt	112/118	94,9	44/48	91,6	156/166	94

3.6 Kosmetische Ergebnisse und lokale Nebenwirkungen

3.6.1 Frühreaktion

Wie schon in Kap. 2.2.6 beschrieben, sind die gewünschten Frühreaktionen Erythem und Erosion mit Verkrustung, auch Röntgendermatitis Grad 1 und 2 genannt. Dazu können Ödeme, Bläschenbildung, oberflächliche Ulzerationen und Pruritus kommen. Eine Radiodermatitis dritten Grades mit tiefem Ulcus oder Nekrose ist unerwünscht.

Basaliom

Bei insgesamt 95 der 118 Basaliompatienten kam es zur gewünschten erst- und zweitgradigen Strahlenreaktion, das sind 80,5 Prozent. Ein Patient entwickelte eine drittgradige Reaktion, bei je einem Patienten kam es zu einer Zyste, einer Infektion mit Verdacht auf Erysipel und einer Blutung während der Bestrahlung. Das sind je

3 Ergebnisse

0,8 Prozent der Patienten, insgesamt reagierten also 3,2 Prozent der Patienten anders als gewünscht. Bei 19 Patienten, also 16,1 Prozent gab es keine genauen Angaben.

Spinaliom

Bei 33 der 48 Spinaliompatienten kam es zur gewünschten erst- und zweitgradigen Strahlenreaktion, das sind 68,8 Prozent. Drei Patienten, also 6,3 Prozent reagierten drittgradig. Ebenfalls drei Patienten bekamen eine Infektion, ein Patient (2,1 Prozent) blutete verstärkt. Bei acht Patienten, also 16,7 Prozent fehlten genaue Angaben.

Die genannten Daten sind auch Tab. 3-9 zu entnehmen.

Tab. 3-9 Frühreaktion

Frühreaktion	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Radiodermatitis °1+2	95	80,5	33	68,8	128	77,1
Radiodermatitis °3	1	0,8	3	6,3	4	2,4
Zyste	1	0,8	0	0	1	0,6
Infektion	1 (V.a. Erysipel)	0,8	3	6,3	4	2,4
Blutung	1	0,8	1	2,1	2	1,2
Keine Angabe	19	16,1	8	16,7	27	16,3
Gesamt	118	100	48	100	166	100

Es folgen einige Fotos von normalen Bestrahlungsreaktionen, die jeweils am letzten Tag der Bestrahlung in der Praxis von Dr. Bruckbauer entstanden (Abb. 3-1 bis Abb. 3-3, teils gleiche Patienten wie in Kap 1.1. und 1.2:



Abb. 3-1 Strahlenreaktion an der Nase (Basaliom nach 55 Gy GD), später exzellentes Ergebnis



Abb. 3-2 Strahlenreaktion an der Backe (Basaliom nach 60 Gy GD), später verbleibende Teleangiectasien und Erythem



Abb. 3-3 Strahlenreaktion an der Lippe (Spinaliom nach 90Gy GD), später exzellentes Ergebnis

3.6.2 Endergebnis

3.6.2.1 Endergebnis nach Anzahl der Auffälligkeiten

Bei gut 45 Prozent der Patienten war das Endergebnis völlig unauffällig. Auch minimale Auffälligkeiten wurden hier als Nebenwirkungen vermerkt, so dass diese Zahl bei insgesamt eigentlich sehr guten Ergebnissen doch relativ gering erscheint. Ebenso wurden alle auftretenden Erscheinungen einzeln gewertet, so dass zum Beispiel eine leichte Pigmentverschiebung mit Teleangiektasie gleich zweimal als Nebenwirkung gewertet wird. Bei gut 33 Prozent der Tumorherde fehlten Angaben zum kosmetischen Ergebnis, darunter meist bei Patienten, die nicht ausreichend lang nachbeobachtet wurden.

Basaliom

54 Patienten, also 45,8 Prozent zeigten völlig reizlose Bestrahlungsareale. Die häufigste Nebenwirkung waren bei 24 Patienten Pigmentverschiebungen, das sind 20,3 Prozent der Patienten. Die Hypopigmentierung war bei 2 Patienten stark, bei 4 Patienten mittel und bei dem Großteil nur minimal bis leicht. Bestrahlungsherde mit nur minimalsten Pigmentstörungen wurden zu den exzellenten bzw. guten Ergebnissen gezählt. Des Weiteren blieben bei acht, also 6,8 Prozent der Patienten leichte Narben, sieben Patienten, also 5,9 Prozent bildeten Teleangiektasien, länger anhaltende Erosionen oder Erytheme waren mit je circa zwei Prozent deutlich seltener. Bei 40 Patienten, also knapp 34 Prozent fehlten genaue Angaben.

Spinaliom

Die Endergebnisse beim Spinaliom waren sehr ähnlich, 21 Patienten, also 43,8 Prozent zeigten keine Auffälligkeiten. Hyper- und Hypopigmentierungen blieben bei 10 Patienten, also 20,8 Prozent. Vier Patienten, also 8,3 Prozent bildeten Teleangiektasien, drei Patienten, also 6,3 Prozent behielten leichte Narben. Bei zwei Patienten blieben längerfristige Erosionen und bei einem ein Erythem. Bei 15 Patienten, also gut 31 Prozent gab es keine genauen Angaben.

Tab. 3-10 fasst die genannten Ergebnisse zusammen:

Tab. 3-10 Endergebnis nach Häufigkeit der Auffälligkeiten

Endergebnis (Mehrfach- nennungen möglich)	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Reizlos, bzw. minimalste Veränderung	54	45,8	21	43,8	75	45,2
Hyper-/Hypo- pigmentierung	24	20,3	10	20,8	34	20,5
Narbe/Atrophie	8	6,8	3	6,3	11	6,6
Erythem	3	2,5	1	2,1	4	2,4
Teleangi- ektasien	7	5,9	4	8,3	11	6,6
Erosion	2	1,7	2	4,2	4	2,4
Keine Angabe	40	33,9	15	31,3	55	33,1

3.6.2.2 Endergebnis nach Schweregrad der Auffälligkeiten

Wie schon in Kap. 2.2.6 beschrieben, wurden die kosmetischen Ergebnisse in verschiedene Gruppen eingeteilt, je nach Schweregrad eventueller Nebenwirkungen. Es wurden exzellente, gute, ausreichende und schlechte Ergebnisse beschrieben. Insgesamt waren über die Hälfte der Ergebnisse exzellent und gut, einige ausreichend und nur unter 2 Prozent schlecht. In einem Drittel der Fälle war jedoch keine Auswertung erfolgt (Bilder folgen unten).

Basaliom

Beim Basaliom war das kosmetische Endergebnis in 28 Prozent der Herde exzellent, in 23,7 Prozent der Fälle gut, in 12,7 Prozent ausreichend und nur in 1,7 Prozent schlecht. Bei 33,9 Prozent der Herde war keine Auswertung möglich.

Spinaliom

Auch beim Spinaliom waren die kosmetischen Endresultate sehr zufriedenstellend, in 31,3 waren sie exzellent, in 25 Prozent gut, in 10,4 Prozent ausreichend und in 2,1 Prozent schlecht. In 31,3 Prozent erfolgte keine Auswertung.

Aufgrund der relativ hohen Zahl an nicht evaluierbaren kosmetischen Endergebnissen erscheint die Zahl der exzellenten und guten Ergebnisse kleiner, als sie in Wirklichkeit ist. Würde man diese in Verhältnis nur zu den ausgewerteten und nicht zu allen bestrahlten Herden setzen, so wäre der Anteil guter und exzellenter Ergebnisse noch etwas höher. Diese Zahlen werden am Ende des Kapitels 3.2.2.3 genannt.

Die gesamten Angaben werden noch einmal in Tab. 3-11 veranschaulicht.

Tab. 3-11 Endergebnis nach Schweregrad der Auffälligkeiten

Endergebnis	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Exzellent	33	28	15	31,3	48	28,9
Gut	28	23,7	12	25	40	24,1
Ausreichend	15	12,7	5	10,4	20	12
Schlecht	2	1,7	1	2,1	3	1,8
Keine Angabe	40	33,9	15	31,3	55	33,1
Gesamt	118	100	48	100	166	100

Es folgen einige Bilder von Endergebnissen, die nach der Bestrahlung in der Praxis von Dr. Bruckbauer entstanden. Es werden ausreichende bis schlechte Ergebnisse gezeigt (Abb. 3-4 bis Abb. 3-8). Das Spinaliom war mit 90 Gy bestrahlt worden, die Basaliome mit 60 Gy:



Abb. 3-4 Starke Hypopigmentierung des Lippenrots (Spinaliom 8 Monate nach Bestrahlungsende)



Abb. 3-5 Hypopigmentierung temporal (Basaliom 6 Monate nach Bestrahlungsende)



Abb. 3-6 Starke Hypopigmentierung temporal (Basaliom 3 Monate nach Bestrahlungsende)



Abb. 3-7 Teleangiektasien und Erythem buccal (Basaliom 3 Monate nach Bestrahlungsende)

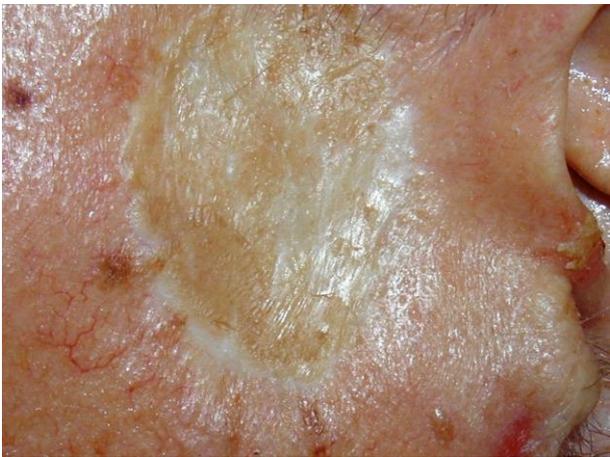


Abb. 3-8 Atrophie, Hyperpigmentierung, Teleangiektasien (Basaliom 10 Monate nach Bestrahlungsende)

3.6.2.3 Endergebnis in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern

Es war sowohl beim Basaliom, als auch beim Spinaliom ersichtlich, dass die exzellenten und guten Ergebnisse bei kleineren Tumorherden und geringerer Gesamtdosis tendenziell häufiger waren. Die Einzeldosen hatten im Schnitt weniger Einfluss auf das kosmetische Ergebnis.

Die Einzelheiten zeigt Tab. 3-12.

Tab. 3-12 Endergebnis in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern

Kosmetisches Ergebnis	Basaliom		Spinaliom	
	Exzellent, gut	Ausreichend, schlecht	Exzellent, gut	Ausreichend, schlecht
Verschiedene Parameter (Mittelwerte)				
Größe (cm)	1,3	2	1,8	3,1
Einzeldosis (Gy)	5	4,8	4,85	5
Gesamtdosis (Gy)	60,3	62,1	81,1	85

Es wurde auch versucht zu eruieren, ob die kosmetischen Ergebnisse an verschiedenen Tumorlokalisationen sehr unterschiedlich waren. Dies gestaltete sich jedoch aufgrund der insgesamt zu kleinen Patientenzahlen und der schlechten Dokumentation als relativ schwierig, bzw. war zu ungenau, um eindeutige Trends zu beschreiben.

Im Folgenden werden jedoch auszugsweise die Häufigkeiten guter bzw. schlechter kosmetischer Ergebnisse an den häufigsten Lokalisationen beschrieben. Es wird jeweils der Prozentsatz nur anhand der nachbeobachteten, bzw. kosmetisch ausgewerteten Tumorherde, nicht der Gesamtzahl aller bestrahlten Herde beschrieben. Somit werden die relativen Angaben anschaulicher.

Basaliom

Unter den kosmetisch ausgewerteten Basaliomherden zeigten 78,2 Prozent exzellente und gute, sowie 21,8 Prozent ausreichende und schlechte Resultate, die schlechten machten den geringsten Teil aus. An den Ohren und der Nase waren die Ergebnisse am besten, mit je 90 Prozent exzellenter und guter Ergebnisse. Buccal, frontal und temporal waren die Ergebnisse etwas schlechter, nur zwischen 66,7 und 50 Prozent zeigten exzellente und gute Ergebnisse.

Tab. 3-13 zeigt die genauen Werte.

Tab. 3-13 Endergebnis nach Lokalisation des Basalioms

Lokalisation	Anzahl nachbeobachteter Herde	Exzellente, gut	Prozent (der Nachbeobachteten)	Ausreichend, schlecht	Prozent (der Nachbeobachteten)
Infra-, prä-, retro- und auriculär	10/ 15	9	90	1	10
Buccal	9/ 14	6	66,7	3	33,3
Frontal	14/ 14	8	57,1	6	42,8
Nasal	22/ 31	20	90,9	2	9,1
Temporal	8/ 12	4	50	4	50
Gesamt	78/ 118	61	78,2	17	21,8

Spinaliom

Beim Spinaliom waren insgesamt 81,8 Prozent der kosmetisch ausgewerteten Herde exzellente und gut, 18,2 Prozent hingegen ausreichend und schlecht. Nasal, temporal und auriculär waren alle kosmetischen Ergebnisse exzellente und gut, jedoch waren die Fallzahlen sehr gering. Frontal und labial waren die Fallzahlen etwas größer, der Anteil exzellenter und guter Resultate lag bei 88,3 und 77,8 Prozent. Relativ am schlechtesten schnitten die 3 buccalen Herde ab, von denen nur zwei Drittel zufriedenstellend aussahen.

Siehe Tab.3-14 zur Veranschaulichung der genannten Daten.

Tab. 3-14 Endergebnis nach Lokalisation des Spinalioms

Lokalisation	Anzahl nachbeobachteter Herde	Exzellente, gut	Prozent (der Nachbeobachteten)	Ausreichend, schlecht	Prozent (der Nachbeobachteten)
Infra-, prä-, retro- und auriculär	1/3	1	100	0	0
Buccal	3/3	2	66,7	1	33,3
Frontal	6/8	5	83,3	1	16,7
Labial	9/10	7	77,8	2	22,2
Nasal	7/8	7	100	0	0
Temporal	4/11	4	100	0	0
Gesamt	33/48	27	81,8	6	18,2

3.7 Rezidive

3.7.1 Rezidivhäufigkeit

Bei insgesamt 10 Patienten, also 6 Prozent, kam es zu Rezidiven.

Basaliom

Bei fünf Basaliompatienten, also 4,2 Prozent kam es zum Rezidiv, zudem musste ein Herd nach fünf Monaten nachresiziert werden. Insgesamt rezidierten also 6 Basaliome, das sind 5,1 Prozent. Vier Rezidivherde wurden histologisch gesichert, bei zwei Patienten wurde der Verdacht klinisch gestellt. 112 Tumorherde blieben rezidivfrei, das sind 94,9 Prozent, jedoch wurden einige der Patienten nicht oder nur sehr kurz nachbeobachtet.

Spinaliom

Bei drei Spinaliompatienten, also 6,3 Prozent kam es zum Rezidiv, ein weiterer Herd musste nach vier Monaten nachresiziert werden. Insgesamt rezidierten also 4 Basaliome, das sind 8,3 Prozent. Drei dieser vier Herde wurden histologisch gesichert, einmal wurde die Diagnose klinisch gestellt. 44 Herde, also knapp 92 Prozent blieben rezidivfrei, jedoch sind auch Patienten mit sehr kurzen Nachbeobachtungsdauern in diese Berechnung eingegangen.

Die genauen Zahlen finden sich nochmals in Tab. 3-15 und Tab. 3-16:

Tab. 3-15 Überblick zur Rezidivhäufigkeit

Rezidivhäufigkeit	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Rezidive	5	4,2	3	6,3	8	4,8
Nachresektion	1	0,85	1	2,1	2	1,2
Gesamt	6	5,1	4	8,3	10	6

Tab. 3-16 Art der Diagnosestellung der Rezidive

Rezidivhäufigkeit	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Histologisch gesichert	4	3,4	3	6,25	7	4,2
Klinisch	2	1,7	1	2,1	3	1,8
Keine ausreichende Nachbeobachtung	21	17,8	3	6,3	24	14,5

3.7.2 Nachbeobachtungsdauer der Rezidivpatienten

Die Nachbeobachtungsdauer betrug bei den Rezidivpatienten im Mittel knapp 59 Monate.

Basaliom

Die Nachbeobachtungsdauer bei den Basaliomrezidiven betrug zwischen 31 und 84 Monate, im Mittel 59,8 Monate.

Spinaliom

Die Nachbeobachtungsdauer bei den Spinaliomrezidiven betrug zwischen 17 und 100 Monate, im Mittel 57,35 Monate.

Diese Zahlen sind in Tab. 3-17 zusammengefasst.

Tab. 3-17 Nachbeobachtungsdauer der Rezidivpatienten

Nachbeobachtungsdauer der Rezidivpatienten in Monaten	Basaliom	Spinaliom	Gesamt
Mittelwert	59,8	57,25	58,8
Median	59	56	59
Minimum	31	17	17
Maximum	84	100	100

3.7.3 Zeit bis zur Entwicklung eines Rezidivs

Basaliom

Das erste Rezidiv trat beim Basaliom nach 20 Monaten auf, das letzte nach 83 Monaten, im Mittel nach 45,4 Monaten. Die Nachresektion war nach fünf Monaten nötig, rechnet man sie in die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs mit ein, so war das nach 38,7 Monaten

Spinaliom

Beim Spinaliom trat das erste Rezidiv nach 51 Monaten auf, das letzte nach 60 Monaten, im Mittel nach 54,3 Monaten. Eine Nachresektion war nach 3 Monaten

3 Ergebnisse

nötig, wird diese in die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs miteingerechnet, so war das nach 41,5 Monaten.

Die Einzelheiten finden sich in Tab. 3-18:

Tab. 3-18 Mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs

Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs in Monaten	Basaliom	Spinaliom	Gesamt
Mittelwert ohne Nachresektion	45,4	54,3	50
Mittelwert mit Nachresektion	38,7	41,5	39,8
Median	33	52	45,5
Minimum	5 (Nachresektion), 20 (Rezidiv)	3 (Nachresektion), 51 (Rezidiv)	3 (Nachresektion), 20 (Rezidiv)
Maximum	83	60	83

Der Therapieerfolg, bzw. indirekt die Rezidivhäufigkeit je nach Nachbeobachtungsdauer wurde in Kapitel 3.1 bereits beschrieben. Dort wurde beschrieben, wie viele Patienten am Ende ihrer verschieden langen Nachbeobachtungsdauer rezidivfrei waren, nicht jedoch wann genau das Rezidiv auftrat. Hier wird nun aufgegliedert, wie viele Rezidive nach welchen Zeitintervallen auftraten.

Basaliom

Im ersten Jahr war eine Nachresektion nötig, danach entstand bis zum 5. Jahr je ein Rezidiv pro Jahr und das letzte Rezidiv entstand im 7. Jahr.

Spinaliom

Hier war ebenfalls im ersten Jahr nur eine Nachresektion nötig, die drei Rezidive entstanden alle im fünften Jahr nach der Bestrahlung.

Diese Ergebnisse werden in Tab. 3-19 gezeigt:

Tab. 3-19 Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs nach Intervall

Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
<1 Jahr	1 (Nachresektion)	16,7	1 (Nachresektion)	25	2 (Nachresektionen)	20
1-2 Jahre	1	16,7	0	0	1	10
2-3 Jahre	1	16,7	0	0	1	10
3-4 Jahre	1	16,7	0	0	1	10
4-5 Jahre	1	16,7	3	75	4	40
>5 Jahre	1	16,7	0	0	1	10
Gesamt	6	100	4	100	10	100

3.7.4 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden

Im Folgenden werden die Rezidivpatienten nach verschiedenen Gesichtspunkten untersucht und in diesen Punkten mit den Eigenschaften des Gesamtpatientenguts wie in Kapitel 2 beschrieben verglichen. Im 4. Kapitel werden die Ergebnisse dann mit Werten aus der Literatur verglichen.

3.7.4.1 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Patienten

Bestrahlungsort

Es wurden wesentlich mehr Patienten in der Praxis als in der Klinik bestrahlt, die Verteilung war in etwa 70 Prozent zu 30 Prozent. Ähnlich verhielt es sich mit den Rezidivzahlen.

Basaliom

Fünf Basaliomrezidive, also 83,3 Prozent entstanden bei Patienten, die in der Praxis bestrahlt worden waren, ein Rezidiv (16,7%) bei einem Patienten aus der Klinik.

Spinaliom

Beim Spinaliom entstanden je zwei Rezidive bei Klinik- und Praxispatienten.

Tab. 3-20 veranschaulicht dies:

Tab. 3-20 Rezidiventwicklung nach Behandlungsort

Bestrahlungs-ort	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Klinik	1	16,7	2	50	3	30
Praxis	5	83,3	2	50	7	70
Gesamt	6	100	4	100	10	10

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung aller Patienten war wie in Kapitel 2.1 beschrieben ausgeglichen. Bei den Rezidivpatienten überwogen männliche Patienten.

Basaliom

Fünf der sechs Rezidivpatienten waren männlich, das sind 83,3 Prozent.

Spinaliom

Es waren je zwei Rezidivpatienten männlich und weiblich.

Tab. 3-21 zeigt diese Ergebnisse:

Tab. 3-21 Geschlechterverteilung der Rezidivpatienten

Geschlecht	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Weiblich	1	16,7	2	50	3	30
Männlich	5	83,3	2	50	7	70
Gesamt	6	100	4	100	10	100

Altersdurchschnitt

Der Altersdurchschnitt der Rezidivpatienten war dem allgemeinen Altersdurchschnitt sehr ähnlich und lag bei knapp 80 Jahren. Auffällig war, dass nur ein Patient unter 70 Jahren ein Rezidiv erlitt und keiner der Patienten, die bei Bestrahlungsbeginn schon über 90 Jahre alt waren.

Basaliom

Je ein Basaliomrezidivpatient war unter 70, bzw. zwischen 70 und 80 Jahre alt. Vier Patienten waren zwischen 80 und 90 Jahre, das sind 66,7 Prozent. Der Mittelwert lag bei 80,2 Jahren, der jüngste Patient war 66 Jahre alt, der älteste 87 Jahre.

Spinaliom

Die Spinaliomrezidivpatienten waren je zu 50 Prozent 70-80, bzw. 80-90 Jahre alt. Im Mittel lag das Alter bei 79,3 Jahren, der jüngste Patient war 72 Jahre, der älteste 84 Jahre alt.

Siehe Tab. 3-22:

Tab. 3-22 Rezidiventwicklung nach Alter

Alter	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
<70	1	16,7	0	0	1	10
70-80	1	16,7	2	50	3	30
80-90	4	66,7	2	50	6	60
Gesamt	6	100	4	100	10	100

Anzahl Bestrahlungsherde

Im allgemeinen Patientengut wurde bei etwa bei der Hälfte der Patienten nur ein Herd bestrahlt, bei knapp einem Viertel wurden 2 Herde bestrahlt und bei wenigen Patienten mehr. Bei den Rezidiven war die Verteilung wie folgt:

Basaliom

Bei den Basaliomrezidivpatienten war je ein Drittel der Patienten an einem, zwei und drei Herden bestrahlt worden.

Spinaliom

Bei den Spinaliomrezidivpatienten war je ein Patient an einem, zwei, drei und vier Herden bestrahlt worden.

Diese Daten werden in Tab. 3-23 veranschaulicht.

Tab. 3-23 Rezidiventwicklung nach Anzahl der bestrahlten Herde

Anzahl Tumorherde	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
1 Herd	2	33,3	1	25	3	30
2 Herde	2	33,3	1	25	3	30
3 Herde	2	33,3	1	25	3	30
4 Herde	0	0	1	25	1	10
Gesamt	6	100	4	100	10	100

3.7.4.2 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Tumore

Tumorlokalisation

Bei den bestrahlten Tumoren lagen über 90 Prozent an Kopf und Hals. Beim Basaliom waren mit über 26 Prozent am meisten Herde nasal, des Weiteren je über 10 Prozent buccal, frontal und temporal.

Beim Spinaliom waren labiale, frontale und nasale Herde am häufigsten.

Basaliom

Bei den Rezidiven überwogen mit zwei Drittel der Fälle absolut die nasalen Herde, gefolgt von frontalen und temporalen Herden.

Spinaliom

Die 4 Spinaliomrezidive lagen alle an unterschiedlichen Stellen.
Dies lässt sich Tab. 3-24 entnehmen.

Tab. 3-24 Rezidiventwicklung nach Tumorlokalisation

Lokalisation	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Frontal	1	16,7	1	25	2	20
Nasal	4	66,7	1	25	5	50
Temporal	1	16,7	1	25	2	20
Hand	0	0	1	25	1	10
Gesamt	6	100	4	100	10	100

Tumorgröße

Im allgemeinen Patientengut waren 40 Prozent der Tumoren zwischen 1-2 cm groß, je 15 Prozent unter 1, bzw. 2-3 cm groß, einige Herde waren noch größer und bei etwa 15 Prozent insgesamt lag keine Größenangabe vor.

Basaliom

Die Basaliomrezidive entsprangen zu über 80 Prozent der Gruppe der 1-2 cm großen Herde, ein Rezidiv entstand aus einem unter 1 cm großen Herd.

Spinaliom

Bei den Spinaliomrezidiven überwog mit 50 Prozent die Gruppe der >3 cm großen Herde, ein Rezidiv entstand aus einem 1-2 cm großen Primärtumor. Bei einem Rezidiv war die Größe des Primärtumors unbekannt.

Die gerade beschriebenen Daten sind in Tab. 3-25 zu sehen.

Tab. 3-25 Rezidiventwicklung nach Tumorgröße

Größe	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
<1cm	1	16,7	0	0	1	10
1-2cm	5	83,3	1	25	6	60
>3cm	0	0	2	50	2	20
Unbekannt	0	0	1	25	1	10
Gesamt	6	100	4	100	10	100

Histologie

Histologisch überwogen bei Bestrahlungsbeginn bei den Basaliomen die solid-pilären, sklerodermiformen und soliden mit knapp 18, knapp 14 und 11 Prozent.

Basaliom

Bei den Rezidiven lässt sich aufgrund der niedrigen Fallzahlen kein eindeutiger Trend ableiten, mit 2 Herden waren die solid-keratotischen leicht in der Überzahl, welche zu Bestrahlungsbeginn 6,8 Prozent ausmachten.

Spinaliom

Bei den Spinaliomrezidiven war die Dokumentation so schlecht, dass keine Trends ausgemacht werden konnten.

Dies verdeutlicht Tab. 3-26:

Tab. 3-26 Rezidiventwicklung nach Histologie

Histologie der Rezidive	Basaliom	Spinaliom	Gesamt
Solid	1	0	1
Solid-pilär	1	0	1
Solid-keratotisch	2	0	2
Multifokal solid-keratotisch	1	0	1
Unbekannt	1	3	4
Rezidiv/ Z.n. inkompletter Exzision	0	1	1
Gesamt	6	4	10

Strahlenreaktion

Es stellt sich die Frage, ob Tumore, die keine gute Strahlenreaktion zeigten, eher rezidierten, jedoch konnte das widerlegt werden.

Alle Rezidivherde zeigten eine normale Frühreaktion, wie Tab. 3-27 zeigt.

Tab. 3-27 Rezidiventwicklung nach Frühreaktion

Frühreaktion	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Normal	6	100	4	100	10	100
Auffällig	0	0	0	0	0	0
Gesamt	6	100	4	100	10	100

3.7.4.3 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von den Bestrahlungsmodalitäten

Bei den bestrahlten Basaliomen wurde zu 76 Prozent das Schema 3 mit 60 Gy Gesamtdosis, 5 Gy Einzeldosis, Stufe 3, FHA 15 cm und meist GHWT 6 mm angewendet. Beim Spinaliom waren die Bestrahlungen uneinheitlicher, wie aus Tab. 2-6 in Kap. 2.2.3 ersichtlich ist. Je knapp 20 Prozent der Patienten wurden mit 60, bzw. 90 Gy Gesamtdosis bestrahlt.

Basaliom

Bei 5 der 6 Basaliomrezidivpatienten war ebenfalls dieses Schema angewendet worden, bei einem Patienten 5 Gy weniger.

Aus den Bestrahlungsprotokollen der Basaliome lässt sich daher kein Hinweis auf unterschiedliche Rezidivraten bei unterschiedlichen Bestrahlungsprotokollen finden.

Spinaliom

Bei den Rezidivpatienten ist auffällig, dass je 2 Patienten (also 50 Prozent) mit einer Dosis von 80, bzw. 95 Gy gesamt bestrahlt wurden. Die anderen Einstellungen waren: ED 5 Gy, FHA 15 cm, GHWT soweit bekannt 6 mm, sowie einmal Stufe 4, dreimal Stufe 3.

Hier kann soweit bei so kleinen Patientenzahlen überhaupt möglich, der Trend erkennbar werden, dass höher bestrahlte (also vermutlich größere oder schlecht reagierende) Tumoren eher zu Rezidiven neigen.

Die Gesamtdosen werden in Tab. 3-28 gezeigt, die übrigen Einstellungen wurden nur im Text beschrieben.

Tab. 3-28 Rezidiventwicklung nach Gesamtdosis

Gesamtdosis	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
<60Gy	1	16,7	0	0	1	10
60Gy	5	83,3	0	0	5	50
80Gy	0	0	2	50	2	20
95Gy	0	0	2	50	2	20
Gesamt	6	100	4	100	10	100

3.7.5 Weitere Beobachtungen an Rezidivpatienten

Nebendiagnosen

Auffällig an den Rezidivpatienten war, dass ein Drittel der Basaliom- und die Hälfte der Spinaliompatienten schon an anderen malignen Tumoren gelitten hatten. Ob

3 Ergebnisse

solche Beobachtungen auch im Allgemeinen gemacht wurden, wird im Kapitel 4 untersucht werden.

Tab. 3-29 zeigt die Einzelheiten:

Tab. 3-29 Rezidiventwicklung nach Nebendiagnosen

Nebendiagnosen (außer weiteren Hauttumorherden)	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Keine	3	50	2	50	5	50
Andere Malignität	2	33,3	2	50	4	40
Antikoagulation	1	16,7	0	0	1	10
Gesamt	6	100	4	100	10	100

Weiterer Verlauf

Die weitere Beobachtung der Rezidivpatienten war recht unterschiedlich.

Basaliom

Die weitere Nachbeobachtung der Basaliomrezidive war akzeptabel, 3 Patienten waren nach Nachresektion über mehrere Jahre unauffällig, 1 Patient verstarb kurz nach der Diagnosestellung des Rezidivs anderweitig und eine Patientin lehnte jegliche weitere Therapie ab.

Spinaliom

Bei keinem der Spinaliomrezidivpatienten war der weitere Verlauf bekannt. Dies wird aus Tab. 3-30 ersichtlich.

Tab. 3-30 Weiterer Verlauf nach Diagnose und Therapie des Rezidivs

Weiterer Verlauf	Basaliom	Prozent	Spinaliom	Prozent	Gesamt	Prozent
Mehrere Jahre unauffällig	3	50	0	0	3	30
Kurz später anderweitig verstorben	1	16,7	0	0	1	10
Unbekannt	1	16,7	4	100	5	50
Weitere Therapie abgelehnt	1	16,7	0	0	1	10
Gesamt	6	100	4	100	10	100

4 Diskussion

In diesem Abschnitt sollen die Heilerfolge bzw. Rezidivraten und kosmetischen Ergebnisse des eigenen Patientenguts mit Werten aus der Literatur verglichen werden. Zudem wird nach Kriterien gesucht, die diese Ergebnisse beeinflussen. Die veröffentlichten Studien zur Röntgenweichstrahl- bzw. Strahlentherapie bei Hauttumoren im Allgemeinen sind sehr unterschiedlich gestaltet, so dass ein direkter Vergleich teils schwierig erscheint. Es werden jeweils primär kurz die eigenen Ergebnisse wiederholt, dann Daten aus verschiedenen Studien beschrieben und abschließend nach Möglichkeit ein Schluss aus den verschiedenen Ergebnissen gezogen. Viele der veröffentlichten Daten sind wenigstens 20 Jahre alt.

4.1 Therapieerfolg und Rezidivraten im Literaturvergleich

Die Nachbeobachtungsdauer bei unseren Patienten war insgesamt recht kurz und heterogen, so dass eine abschließende Wertung der Rezidivraten nur bedingt möglich ist.

Zusammenfassend können die Heilungs- und Rezidivraten unseres Patientenguts wie folgt beschrieben werden: Insgesamt wurden 166 Basaliome und Spinaliome bestrahlt, sie wurden im Mittel 31,5 Monate nachbeobachtet, die 118 Basaliome 32,6 und die 48 Spinaliome 31,3 Monate. Davon blieben insgesamt 94 Prozent rezidivfrei, 94,9 Prozent der Basaliome und 91,6 Prozent der Spinaliome. Diese Werte erscheinen aufgrund der zahlreichen nur kurz nachbeobachteten Patienten relativ hoch.

In der Literatur wurden oft Nachbeobachtungszeiten von mindestens 2 Jahren angegeben. Wendet man diesen Zeitraum auf unsere Patienten an, so waren bei einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren insgesamt 10/62, also 16,1 Prozent aller Herde rezidiviert. 6/41 also 14,6 Prozent der Basaliome und 4/21, also 19 Prozent der Spinaliome zeigten nach dieser Zeit Rezidive.

Im Folgenden werden die eigenen Ergebnisse mit Daten aus der Literatur verglichen. Es gab gemischte Studien mit Basaliomen und Spinaliomen, sowie Studien die nur einen der beiden Tumore einschlossen, einen kurzen Überblick bietet Tab. 4-1.

Tab. 4-1 Überblick über Rezidiv- und Heilungsraten einiger Autoren (Teil 1)

Autor	Bestrahlungsart	Anzahl Bestrahlungsfelder	Bestrahlungsplan
Locke et al., 2001 [50]	60% Röntgenweichstrahlen, Elektronen, Kombi	389 Basaliome, 142 Spinaliome, davon 167 Zweittumoren	Sehr variabel
Caccialanza et al., 1999 [14]	Kontaktstrahlen und Röntgenweichstrahlen	2002 Hautneoplasien, davon 1763 Basaliome, 109 Spinaliome	ED 5 Gy 2x/Woche, GD 40-70 Gy
Schulte et al., 2005 [84]	Röntgenweichstrahlen	1019 Basaliome, 245 Spinaliome	Basaliom 9x5 Gy, Spinaliom 12x5 Gy
Petrovich et al., 1986[74]	Röntgenweichstrahlen	467 Basaliome, 362 Spinaliome, 67 basosquamöse Karzinome	ED 2-3 Gy, GD 50-60 Gy
Eberle, LMU, 2002 [23]	Röntgenweichstrahlen	195 Basaliome, 51 Spinaliome	Meist 20x3 Gy
Mazon et al., 1988 [58]	89% Röntgenweichstrahlen, Rest härtere Strahlen	1397 Basaliome, 279 Spinaliome	Meist ED2-3 Gy, GD 30-70 Gy
Kwan et al., 2004 [44]	Orthovoltstrahlen, Elektronen, Megavoltstrahlen	Fortgeschrittene Tumoren (min. T2), 61 Basaliome, 121 Spinaliome	ED 2-7 Gy, GD 30-70 Gy
Abbatucci et al., 1988[1]	Röntgenweichstrahlen	462 Basaliome, 179 Spinaliome	3x 10,2 Gy über 14Tage
Tsao et al., 2002 [94]	Orthovoltstrahlen	100 Spinaliome der Nase	ED 2,5-7 Gy, GD 35-62 Gy
Eigene Ergebnisse	Röntgenweichstrahlen	118 Basaliome, 48 Spinaliome	Meist 10-12x5 Gy

Tab. 4-1 Überblick über Rezidiv- und Heilungsraten einiger Autoren (Teil 2)

Autor	Nachbeobachtungsdauer	Heilungs-/ Rezidivraten
Locke et al., 2001 [50]	Min. 2J., im Mittel 5,8 Jahre	89% Gesamt, 94% Röntgenweichstrahlen, 82% Elektronen und Kombi, 93% Primärtumor, 80% Rezidiv, 92% Basaliom, 80% Spinaliom
Caccialanza et al., 1999 [14]	Im Mittel 33,1 Monate (1-240 Monate)	90,37% Heilungsrate
Schulte et al., 2005 [84]	Im Mittel 77 Monate	94,9% Gesamt, 95,5% Basaliom, 93,1% Spinaliom
Petrovich et al., 1986 [74]	Keine Angabe	91% Gesamt 93% Basaliom, 83% Spinaliom
Eberle, LMU, 2002 [23]	Im Mittel 5,1 Jahre	86,8% Gesamt, 85,9% Basaliom ges., 72,3%, n. min. 5J. 88,9% Spinaliom ges., 78,6% n. min. 5J.
Mazeron et al., 1988 [58]	Min. 2Jahre	93% Heilungsrate
Kwan et al., 2004 [44]	Min. 4 Jahre	86% Basaliom, 58% Spinaliom, 65% der Spinaliomrezidivpatienten starben
Abbatucci et al., 1988 [1]	Min. 2 Jahre	Über 96% Heilungsrate, 95,2% Basaliom, 97,2% Spinaliom
Tsao et al., 2002 [94]	Im Mittel 2,9 Jahre	90% nach 2J., 85% nach 5J., Überlebensraten nach 2J. 75%, nach 5J. 51%
Eigene Ergebnisse	Im Mittel 31,5 Monate	93% Gesamt Heilungsrate, 94,9% Basaliom ges., 85,4% n. min. 2J. 91,6% Spinaliom ges., 81% n. min. 2J.

4.1.1 Therapieerfolg und Rezidiventwicklung Basaliom

In diesem Abschnitt werden Heilerfolg und Rezidivraten von Basaliompatienten miteinander verglichen. Es werden Daten aus der oben genannten Tabelle, sowie weitere Studien unterschiedlicher Autoren ausgewertet.

Abbatucci et al. [1] berichteten über 3362 Hautneoplasien, die im Zeitraum von 1974 bis 1983 am Centre Francois Baclesse, Frankreich, bestrahlt wurden. Davon wurden 462 Basaliome an günstigen Lokalisationen des Gesichts (ausgeschlossen: Lippen, Ohren, Augenlider) eingeschlossen. Sie wurden hypofraktioniert mit dreimal 10,2 Gy bestrahlt und erreichten nach 2 Jahren Nachbeobachtungsdauer eine Rezidivrate von nur 4,8 Prozent, also einen Heilerfolg von 95,2 Prozent. Die Rezidive traten zu 90 Prozent innerhalb von 3 Jahren auf und betrafen vor allem Basaliome im Bereich der Nase. Das mittlere Alter der Patienten betrug in etwa 70 Jahre. Es gab nur in 3 Prozent der Bestrahlungsfelder Komplikationen, das optische Ergebnis war in über 90% zufriedenstellend. Diese sehr guten Resultate könnten darauf beruhen, dass ungünstige Lokalisationen bei Abbatucci ausgeschlossen wurden und dass nur nicht vorbehandelte Ersttumoren akzeptiert wurden. Abbatucci bekräftigt, dass Bestrahlung eine sehr angenehme und erfolgreiche Therapiemethode für vor allem bei älteren Patienten auftretende Hautneoplasien ist, und durch das meistens anwendbare Schema mit nur 3 Bestrahlungen auch sehr einfach anzuwenden.

Caccialanza et al. [14] beobachteten im Zeitraum von 1982 bis 1995 in Mailand 1188 Patienten mit 2002 epithelialen Neoplasien, davon 1763 Basaliome, die größtenteils mit Kontakt- und zu einem kleineren Teil mit Röntgenweichstrahlen therapiert wurden. Es wurde zweimal wöchentlich mit 5 Gy, bis zu einer Gesamtdosis von 40-70 Gy bestrahlt. Grob 5 Prozent der Läsionen waren bereits erfolglos vorbehandelt oder Zweittumoren. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 73 Jahre. Etwa 90 Prozent der Läsionen gehörten den Tumorstadien T1 und T2 an. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von im Mittel 33,1 Monaten kam es zu einer Heilungsrate von insgesamt gut 90 Prozent. Dabei wurde nicht nach den verschiedenen Therapieformen unterschieden. Gute oder akzeptable kosmetische Ergebnisse wurden in knapp 85 Prozent erzielt.

2009 wurde von Caccialanza et al.[15] eine weitere Studie veröffentlicht, bei der 656 Basaliome und 15 Spinaliome über dem Nasenknorpel vornehmlich mit Kontaktstrahlen im Bereich von 55-60 kV bestrahlt wurden. 13 Prozent der Herde waren Zweittumoren nach erfolgloser Vortherapie. Ein Großteil der Herde befand sich im Stadium T1, es waren aber auch fortgeschrittenere Herde vorhanden. Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Mittel gut 38 Monate, die 5-Jahres Heilungsrate betrug 88 Prozent. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug annähernd 38 Monate, also annähernd so lange wie die mittlere Nachbeobachtungszeit. Über 25 Prozent der Rezidivherde gehörten zu den bereits zuvor erfolglos therapierten Tumoren. Nur einer der Rezidivherde war ein Spinaliom. Aufgrund der niedrigen Fallzahl an Spinaliomen wird die Studie dort nicht mehr erwähnt.

Eberle [23] berichtete 2002 über 248 Basaliome, die an der LMU München im Zeitraum von 1987 bis 1997 mit weichen Röntgenstrahlen therapiert wurden. Bei einer Nachbeobachtungsdauer von im Mittel 5,1 Jahren kam es zu einer Rezidivrate von 14,1 Prozent. Der Altersdurchschnitt betrug 78,2 Jahre. Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug dabei im Mittel 2,7 Jahre.

Kwan et al.[44] berichteten 2004 von 61 fortgeschrittenen (T2 und höher) Basaliomen, die von 1994 bis 1998 in Vancouver, Kanada bestrahlt wurden. Bei knapp über der Hälfte der Patienten lagen Zweittumoren vor. Es wurde insgesamt mit härteren Strahlen therapiert (Orthovolt, Elektronen, Megavolt), die Einzeldosen betragen 2,5-7 Gy, die Gesamtdosen 35-70 Gy, am häufigsten 50-60 Gy. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 78 Jahren, die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 42 Monate. Die Heilungsrate nach 4 Jahren betrug geschätzt nach Kaplan-Meier-Kurve 86 Prozent, die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 40,5 Monate. Kein Patient verstarb an den Folgen seines Tumors. Die Autoren betonten, dass Strahlentherapie selbst für fortgeschrittene Basaliome (im Gegensatz zu fortgeschrittenen Spinaliomen, siehe nächster Abschnitt) eine gute Therapieoption ist, die Patienten müssten jedoch aufgrund der langen Latenz bis zum Auftreten eines Rezidivs gut nachbeobachtet werden.

Locke et al.[50] beobachteten von 1966 bis 1997 in St. Louis, USA, 389 Basaliome, davon in etwa ein Drittel Zweittumore, die zu ca. 60 Prozent mit weichen

Röntgenstrahlen, 19 Prozent mit Elektronen, oder einer Kombination aus beidem bestrahlt wurden. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer war 5,8 Jahre bei einer Mindestnachbeobachtung von 2 Jahren. Der Altersdurchschnitt der Patienten war 73 Jahre, der Heilerfolg insgesamt 92 Prozent, bei bestrahlten Zweitumoren 86 Prozent. Locke et al. betonten, dass Hauttumoren möglichst früh behandelt werden sollten, und dann mit Bestrahlung sehr gute Erfolgsaussichten haben. Erfolgreiche Vortherapien schmälerten die Heilerfolge deutlich.

Mazeron et al. [58] berichten von 1397 nasalen Basaliomen, die zu knapp 90 Prozent mit relativ weichen Röntgenstrahlen unter 100 kV und gut 10 Prozent mit härteren Strahlen in Frankreich bis 1988 behandelt wurden. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 68 Jahren. Nach einer Beobachtung von mindestens 2 Jahren war eine Heilungsrate von 93 Prozent nachweisbar. Die Heilungsrate von Basaliomen in der Nasenhöhle lag mit 75 Prozent deutlich unter den 94 Prozent der von Läsionen auf der Nase. Bei 6 Prozent der Läsionen kam es zum primären Therapieversagen. Auch hier war die Heilungsrate von Rezidivtumoren mit 88 Prozent deutlich niedriger als die von Ersttumoren mit 95 Prozent. Weichere Strahlen erzielten bessere optische Ergebnisse als härtere Strahlen.

Olschewski et al. [67] zitierten in ihrer Studie über kosmetische Resultate nach Radiotherapie die Heilungsraten aus mehreren größeren Beobachtungen, dabei wurden Heilungsraten von 93-96 Prozent für Basaliome genannt.

Petrovich et al. [74] berichten von 467 Basaliomen der Lippen, Augenlider, Ohren und Nase, die von 1966 bis 1978 in Los Angeles, USA mit weichen Röntgenstrahlen behandelt wurden. Es wurde bei Einzeldosen von 2-3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50-60 Gy bestrahlt. Das mittlere Patientenalter betrug 60 Jahre. Bei 9 Prozent der Läsionen kam es zum Rezidiv, die Nachbeobachtungsdauer wurde nicht angegeben.

Schulte et al. [84] beobachteten 1019 Basaliome, die von 1988 bis 1992 in Münster mit meist 9x5 Gy Röntgenweichstrahlen behandelt wurden, die meisten Patienten waren zwischen 60 und 90 Jahre alt. Bei einer Nachbeobachtungsdauer von im Mittel 77 Monaten kam es in 93,3 Prozent zu kompletter Remission, 4,5 Prozent der

Läsionen rezidierten und bei wenigen Prozent konnte eine komplette Remission am Ende der Bestrahlung nicht sicher nachgewiesen werden. Etwa zwei Drittel der Rezidive entstanden innerhalb von 3 Jahren. Die Heilungsrate nach 5 Jahren betrug 94,8 Prozent. Die Autoren betonen, dass die Röntgenweichstrahltherapie eine sehr gut geeignete Therapieform für Hautneoplasien ist.

Avril et al. [5] beobachteten 360 Basaliompatienten mit primären nicht vorbehandelten Tumoren, die zwischen 1982 und 1998 in Frankreich und Italien mit Exzision, Kontaktstrahlen, konventioneller Röntgentherapie und interstitieller Brachytherapie behandelt wurden. Nach 4 Jahren waren 92,5% der bestrahlten Tumoren rezidivfrei. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66 Jahre.

Insgesamt lagen die Heilerfolge also meist bei über 90 Prozent, was auch in zahlreichen anderen Studien so beschrieben wird.

So lagen die Heilungsraten bei Silva et al. [88] 1998 an Tumoren der Ohrmuschel bei 93 Prozent nach 2, bzw. 83 Prozent nach 5 Jahren.

Lovett et al. [52] berichteten 1989 von Heilungsraten von 91 Prozent beim Basaliom, Wilder et al. [97] berichteten in verschiedenen Studien von Heilungsraten beim rezidierten Basaliom von 96, bzw. 81 Prozent bei Tumoren unter, bzw. über 1cm Größe und von Heilungsraten von 95, bzw. 56 Prozent nach 5 Jahren bei Tumorstadium I und II, bzw. III und IV.

Panizzon [68] beschrieb Rezidivraten von 13 Prozent, mit großen Unterschieden je nach Histologie.

Weitere Studien berichten von ähnlichen Werten [4][10][27][32][70][75][80]. Einige dieser Studien verwendeten härtere Strahlen.

Wertet man die nicht bereinigte Heilerfolgsrate unseres Patientenguts, so lagen wir mit 94,9 Prozent ziemlich genau in dem Bereich der veröffentlichten Daten. Wertet man dagegen nur die Patienten mit einer Nachbeobachtungsdauer von über 2 Jahren lagen wir mit 86,4 Prozent etwas unter den zumeist beschriebenen Erfolgsraten.

Die etwas höhere Rezidivrate könnte am höheren Altersdurchschnitt von 79,9 Jahren in unserem Patientengut im Gegensatz zu dem Altersdurchschnitt von meist um oder

unter 70 Jahre in anderen Studien liegen. Manche Studien beobachteten nur relativ kleine oder an günstigen Lokalisationen gelegene Tumoren, das war bei unseren Patienten nicht der Fall. Ebenso wurden keine histologischen Subtypen ausgeschlossen, die eventuell eine ungünstigere Regression zeigen.

Ein Tumorherd in unserem Patientengut rezidierte innerhalb von 5 Monaten, wertet man diesen als primäres Therapieversagen, so sinkt die Rezidivhäufigkeit von 6/41, also 14,6 Prozent auf 5/41, also 12,2 Prozent nach 2 Jahren. Damit liegen wir annähernd im Bereich mit den veröffentlichten Daten anderer Autoren.

Die Heilungsraten von weichen und härteren Strahlen erscheinen auf den ersten Blick ähnlich, wie es sich mit den kosmetischen Ergebnissen verhält, wird im entsprechenden Abschnitt besprochen.

4.1.2 Therapieerfolg und Rezidiventwicklung Spinaliom

In diesem Abschnitt werden Heilerfolg und Rezidivraten von Spinaliompatienten miteinander verglichen. Es werden Daten aus bereits im Basaliom-Abschnitt erwähnten Studien ausgewertet sowie weitere Studien, welche nur Spinaliome einschlossen.

Abbatucci et al. [1] berichteten in der großen bereits im letzten Abschnitt erwähnten Studie über 179 primäre, nicht vorbehandelte Spinaliome des Gesichts (ohne Lippen, Ohren, Augenlider), die in 3 Fraktionen zu je 10,2 Gy bestrahlt wurden und dann mindestens 2 Jahre nachbeobachtet wurden. Es traten nur in 2,8 Prozent der bestrahlten Felder Rezidive auf, alle innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Jahren.

Caccialanza et al. [14] beobachteten in der ebenfalls schon oben genannten Studie 109 Spinaliome, die Heilungsrate von insgesamt 90,73 Prozent nach durchschnittlich 33,11 Monaten war jedoch umfassend für Basaliome, Spinaliome und andere Neoplasien, es gab keine getrennten Auswertungen.

Eberle wertete die Daten von 54 Spinaliomen aus, die im Mittel 5,8 Jahre nachbeobachtet wurden und in 9,2 Prozent der Fälle rezidierten.

Kwan et al. [44] beobachteten in ihrer Studie 121 fortgeschrittene Spinaliome (ab T2), die nach Kaplan-Meier geschätzte 4-Jahres tumorabhängige Überlebensrate lag bei nur 60 Prozent, die lokale Heilungsrate bei 58 Prozent. 65 Prozent der 46 Patienten, die ein Rezidiv erlitten, verstarben daran. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug beim Spinaliom nur 5 Monate. Im Gegensatz zu den guten oben beschriebenen Ergebnissen bei fortgeschrittenen Basaliomen ist das Outcome also bei fortgeschrittenen Spinaliomen nach Bestrahlung deutlich schlechter und es kommt sehr häufig nach sehr kurzer Zeit zum Rezidiv.

Locke et al. [50] berichteten von 142 Spinaliomen, die nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 5,8 Jahren einen Heilerfolg von insgesamt 80 Prozent zu verzeichnen hatten. Bei Sekundärtumoren betrug der Heilerfolg nur 68 Prozent, bei Primärtumoren hingegen 89 Prozent. Der Altersdurchschnitt betrug 72 Jahre. Je kleiner die Tumoren waren, desto besser die Ergebnisse. Die Autoren betonten daher, dass eine möglichst frühe Intervention für gute Ergebnisse unabdingbar sei.

Mazon et al. [58] berichteten in ihrer Studie über nasale und vestibuläre Neoplasien über 279 Spinaliome, die mindestens 2 Jahre nachbeobachtet wurden. Insgesamt 6 Prozent der Läsionen rezidierten. Die Rezidivraten stiegen bei bereits erfolglos vortherapierten Tumoren und großen Tumoren stark an (12% bei vorbehandelten, bzw. 32% bei Tumoren über 4 cm).

Petrovich et al. [74] beobachteten in ihrer Studie 362 Spinaliome, vornehmlich an den Lippen lokalisiert. Das primäre Therapieversagen beim Spinaliom lag bei 17 Prozent. Die Heilungsrate betrug 94 Prozent nach 5 und 88 Prozent nach 10 Jahren. Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt, das Tumorstadium betrug in über 90 Prozent T1 und T2, die Größe zu 93 Prozent unter 2 cm. Die Rezidivraten stiegen mit der Größe und dem Tumorstadium stark an. Diese Ergebnisse belegen erneut die Wichtigkeit einer frühen Therapie.

Schulte et al. [84] berichteten in ihrer großen Studie aus 2005 über 245 Spinaliome, von denen 91 Prozent gut auf die Bestrahlung ansprachen. Bei einigen Tumoren konnte am Schluss der Behandlung ein Resttumor nicht ausgeschlossen werden, bei

6,9 Prozent der Läsionen kam es zum Rezidiv. Die Heilungsrate nach 5 Jahren betrug 90,4 Prozent.

Tsao et al. [94] beobachteten in ihrer Studie von 2002 100 Patienten mit nasalen Spinaliomen, die von 1982 bis 1993 in Kanada bestrahlt wurden. Zu 81 Prozent wurden Orthovolt-Strahlen (75-250 kV) angewendet, zu kleineren Teilen Elektronen oder Megavolt-Strahlen, zu knapp einem Drittel erfolgte die Strahlentherapie als Nachbestrahlung nach Exzision. Das mittlere Patientenalter lag bei 74,5 Jahren, ein Großteil der Herde waren T1 und T2 Läsionen. Die Einzeldosen betragen je nach Tumorausmaß und Gesamtdosis 2,5-5 Gy, die Gesamtdosis lag zwischen 35 und 50 Gy. Die Heilungsraten nach 2 und 5 Jahren betragen 90 bzw. 85 Prozent, die Überlebensraten jedoch nur 75 und 51 Prozent, wobei nur 4 Prozent der verstorbenen Patienten an den Folgen des Tumors starben. Die überlebenden Patienten wurden im Mittel 2,9 Jahre nachbeobachtet. Die Autoren betonten die sehr guten Heilerfolge und kosmetischen Ergebnisse nasaler Spinaliome nach Bestrahlung. Die hohe Sterberate im Patientengut wurde auf das hohe Alter und die Komorbidität der Patienten geschoben. Die Autoren bemerkten, dass vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl keine patienten- tumor- oder bestrahlungsmodalitätsbezogenen Faktoren erkenntlich wurden, die die Rezidiventwicklung beeinflussten. Dies wird in den folgenden Abschnitten nochmals kurz erwähnt.

Weitere Studien berichten ebenso von ähnlichen Rezidivraten, so zum Beispiel Cerezo et al. [17], die bei T1-T2/3 Spinaliomen der Lippen über Rezidivraten von 4-6 Prozent nach im Mittel 5,4 Jahren berichteten.

De Visscher et al. [96] berichten von 4,6 Prozent Rezidiven bei Lippenkarzinomen nach im Mittel 6,4 Jahren. Landthaler et al. [102] berichteten über Heilungsraten von 92 Prozent an Spinaliomen der Lippe, bei meist guten kosmetischen Ergebnissen.

Ähnliche Werte beschrieben Podd [75] und Lovett [52].

Die Heilerfolge nach Bestrahlung beim Spinaliom waren also insgesamt etwas schlechter, als die beim Basaliom beschriebenen. Die Werte lagen meist bei um die

90 Prozent, bei niedrigen Tumorstadien oder günstigen Lokalisationen (z. B. Abbattucci [1]) auch deutlich darüber, vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren, in etwa bei Kwan et al. [44], aber auch bei deutlich unter 90 Prozent.

Die eigenen Ergebnisse mit insgesamt 91,6 Prozent, bzw. 81 Prozent nach mindestens 2 Jahren Nachbeobachtungsdauer lagen wieder leicht unter den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Das könnte an der relativ großen Durchschnittsgröße von 2,18 cm und vor allem an dem großen Anteil fortgeschrittener Tumorstadien liegen. Es waren über 25 Prozent der Läsionen im Stadium T3 und T4, sowie annähernd noch einmal so viele Läsionen ohne Angabe des Stadiums.

Ein Tumorherd in unserem Patientengut rezidierte innerhalb von 4 Monaten, wertet man diesen als primäres Therapieversagen statt als Rezidiv, so sinkt die Rezidivrate von 4/21, also 19 Prozent auf 3/21, also 14,3 Prozent nach 2 Jahren. Damit liegen unsere Werte relativ genau im Bereich der meisten veröffentlichten Daten anderer Autoren.

4.2 Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs

In unserem Patientengut war die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs 50 Monate, beim Basaliom gut 45 Monate und beim Spinaliom knapp 55 Monate. Es war je eine Nachresektion innerhalb weniger Monate nötig. Beim Basaliom war keine bevorzugte Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs nachweisbar, die Rezidive entstanden relativ gleichmäßig in einem Abstand von einem bis zu über 5 Jahren nach der Bestrahlung. Beim Spinaliom traten alle Rezidive im fünften Jahr nach Bestrahlung auf.

In der Literatur werden folgende Werte beschrieben:

Gemischte Studien:

Caccialanza et al. [14] berichteten von einer mittleren Dauer von 38 Monaten bis zum Auftreten eines Rezidivs.

Mazeron et al. [58] beobachteten das Auftreten von Rezidiven zu 54 Prozent innerhalb von weniger als 2 Jahren, zu 41 Prozent innerhalb von 2-5 Jahren und nur zu Bruchteilen nach längeren Intervallen.

Schulte et al. [84] beschrieben, dass die Rezidive zu 65 Prozent innerhalb von 3 Jahren auftraten, zu 23 Prozent nach dem 3. bis zum 6. Jahr und zu geringen Anteilen noch später.

Mendenhall et al. [60] berichteten in ihrer Studie mit fortgeschrittenen Tumoren (Basaliome und Spinaliome ab T2-T4), dass 84 Prozent aller Rezidive innerhalb von 2 Jahren, sowie 97 Prozent innerhalb von 5 Jahren aufgetreten waren.

Basaliom

Abbatucci et al. [1] beobachteten ein Auftreten von Rezidiven auch nach mehr als 5 Jahren, ein Großteil der Rezidive trat jedoch innerhalb von 3 Jahren auf.

Kwan et al. [44] berichtet von einer mittleren Dauer von 40,5 Monaten bis zum Auftreten von Basaliomrezidiven.

Spinaliom

Bei Abbatucci et al. [1] traten alle Rezidive innerhalb von 2,5 Jahren auf.

Kwan et al. [44] berichten von nur 5 Monaten mittlerer Dauer bis zum Auftreten von Spinaliomrezidiven. Allerdings wurden in dieser Studie nur fortgeschrittene Tumoren der Stadien T2 und höher beobachtet.

Die von der ADO [10][12] geforderten Nachbeobachtungszeiten von 3 Jahren beim Basaliom und 5 Jahren beim Spinaliom scheinen also durchaus sehr angemessen, im ersten Jahr sollte aufgrund eventueller Residuen besonders eng nachbeobachtet werden. Da das Auftreten von Rezidiven aber auch nach deutlich längeren Intervallen beschrieben wurde und häufig Zweittumoren entstehen, sollten die

Patienten auch nach diesen vorgegebenen Zeiten eigentlich lebenslang nachbeobachtet werden, bzw. eine gute Selbstkontrolle durchführen.

4.3 Kosmetische Ergebnisse und lokale Nebenwirkungen

4.3.1 Frühreaktion/Nebenwirkungen/Komplikationen

Unter diesem Gesichtspunkt wurde in unserem Patientengut beobachtet, ob die gewünschten erst- und zweitgradigen Strahlenreaktionen auftraten, bzw. ob unerwünschte Nebenwirkungen auftraten. Beim Basaliom trat die gewünschte Reaktion in gut 80 Prozent auf, beim Spinaliom in knapp 70 Prozent. Bei je rund 16 Prozent fehlten Angaben zur Frühreaktion, bei wenigen Patienten wurden Nebenwirkungen beschrieben. Beim Basaliom waren das je eine Blutung, Infektion und Zyste, insgesamt also 3,2 Prozent der Patienten mit unerwünschten Strahlenwirkungen. Beim Spinaliom war die Rate an Nebenwirkungen etwas höher, was an den meist höheren Gesamtdosis und oft größeren Bestrahlungsfeldern liegen dürfte. Drei Patienten, also gut 6,3 Prozent reagierten mit einer drittgradigen Strahlendermatitis, ebenfalls drei Patienten kämpften mit einer Infektion im Bestrahlungsareal und ein Patient blutete verstärkt.

In der Literatur fehlen oft Angaben zur Frühreaktion, jedoch fanden sich folgende Angaben:

Gemischte Studien:

Abbatucci [1] berichtet von Komplikationen in nur 3 Prozent aller Tumorherde, das waren in fast allen Fällen Ulzerationen im Bestrahlungsareal, nur in einem Fall eine Tränenkanalstenose mit tränendem Auge. Einige der Ulzerationen traten innerhalb weniger Monate auf, ein Großteil jedoch erst nach über 18 Monaten. Bevorzugt waren die Stirn oder Bestrahlungsareale von über 2,5 cm Durchmesser betroffen, die Tendenz war mit der Größe steigend. Tiefe Gewebeschwächen erhöhten ebenfalls die Komplikationsrate. Ein Großteil der Komplikationen konnte konservativ behandelt werden, bei wenigen musste chirurgisch interveniert werden.

Caccialanza et al. [14] berichteten von komplikationslosem Verlauf in über 98 Prozent aller Bestrahlungsherde, in etwa 1,5 Prozent traten akneiforme Hautreaktionen auf, Radiodermatitis in nur 0,14 Prozent.

Mazeron et al. [58] beschrieben insgesamt recht niedrige Nebenwirkungs- bzw. Nekroseraten. Die Häufigkeit von Nekrosen stieg mit der Tumorgroße, Vortherapie und Gesamtdosis an.

Petrovich et al. [74] beobachteten bei nur 2 Prozent der Patienten Behandlungskomplikationen.

Schulte et al. [84] beobachteten mehr als 8 Wochen nach Therapieende bei noch 6,3 Prozent aller Patienten Erosionen bzw. Ulcera, von denen die meisten konservativ heilbar waren. Die Nebenwirkungen traten gehäuft bei großen Gewebewertstiefen, großem Bestrahlungsfeld, hoher Gesamtdosis und an bestimmten Lokalisationen wie der behaarten Kopfhaut und den Lippen auf.

Suter et al. [92] berichteten von 888 Patienten mit Basaliomen und Spinaliomen, die für mindestens 5 Jahre auf das kosmetische Ergebnis nachbeobachtet wurden. In 4,7 Prozent der Herde entstanden vorübergehend Ulzerationen, von denen nur 2 operativ behandelt werden mussten, der Rest heilte unter konservativer Therapie.

Locke et al. [50] berichteten von Gewebenekrosen in 2 Prozent der bestrahlten Basaliomherde und 9 Prozent der bestrahlten Spinaliomherde.

Weitere Studien [52][75] berichteten von ähnlich niedrigen Komplikationsraten, so dass man die Strahlen-, bzw. Röntgenweichstrahlentherapie im Speziellen, durchaus als sehr schonendes Therapieverfahren bezeichnen kann.

4.3.2 Endergebnis

Der Vergleich des kosmetischen Endergebnisses erweist sich als schwierig, da die Bewertungskriterien sehr unterschiedlich ausgelegt wurden und bei zahlreichen retrospektiven Studien keine ausreichende Dokumentation der kosmetischen

Ergebnisse vorlag. In unserem Patientengut wurden bereits minimale kosmetische Störungen gewertet, in manchen Studien wurden leichte Atrophien und Pigmentverschiebungen jedoch noch als sehr gutes kosmetisches Ergebnis bewertet. Wir werteten jede einzelne Auffälligkeit getrennt, so dass die Gesamtzahl an nicht optimalem kosmetischem Ergebnissen recht hoch erschien. Auf eine Unterteilung in verschiedene Schweregrade der Nebenwirkungen musste aufgrund der uneinheitlichen Dokumentation und nur teilweise vorhandener Fotos leider verzichtet werden.

Das kosmetische Ergebnis in unserem Patientengut war beim Basaliom in 28 Prozent exzellent, 23,7 Prozent gut, 12,7 Prozent akzeptabel, 1,7 Prozent schlecht und in 33,9 Prozent nicht evaluierbar.

Beim Spinaliom gab es ähnliche Endergebnisse, 31,3 Prozent der Herde zeigten exzellente Ergebnisse, 25 Prozent gute, 10,4 Prozent akzeptable, 2,1 Prozent schlechte und 31,3 Prozent konnten nicht ausgewertet werden.

Bei beiden Tumorentitäten waren die Ergebnisse bei größeren Herden und hohen Gesamtdosen etwas schlechter. Die Ergebnisse waren im Bereich der Ohren, Nase Stirn und Lippen am Besten.

In der Literatur wurden folgende Ergebnisse beschrieben:

Gemischte Studien:

Bei Abbatucci et al. [1] wurde in gute, ausreichende und schlechte kosmetische Ergebnisse eingeteilt. Gut hieß, dass eventuelle Veränderungen nur bei genauer Untersuchung sichtbar wurden, das war bei 47,5 Prozent der Patienten der Fall. Ausreichende Ergebnisse, sprich sofort sichtbare aber akzeptable Hautveränderungen blieben bei 50,1 Prozent der Patienten. Und bei nur 2,4 Prozent der Patienten waren die Ergebnisse schlecht, mit hässlichen Narben und schlechtem ästhetischem Ergebnis. An der Nase waren die Ergebnisse insgesamt am besten, bei großem oder tiefem Bestrahlungsareal waren sie schlechter. Abbatucci betonte, dass vor allem bei kleinen Tumoren auch die nur geringe Fraktionierung von 3x 10,2 Gy bei einem durchaus großen Teil der Patienten gute kosmetische Ergebnisse erzielte.

Caccialanza [14] teilte die kosmetischen Ergebnisse ähnlich ein und berichtete von knapp 57 Prozent guten, 27,3 Prozent akzeptablen, 10,8 Prozent unakzeptablen und 2,1 Prozent nicht evaluierbaren Ergebnissen. Dabei waren die Ergebnisse am Kopf und den Extremitäten besser als am Rumpf, Kontaktstrahlen erzielten schönere Ergebnisse als Weichstrahlen und je größer das Bestrahlungsfeld oder die Gesamtdosis, desto unschöner war das kosmetische Resultat.

Breitkopf et al. [10] berichteten von 161 Bestrahlungsherden, welche mindestens 3 Jahre nachbeobachtet wurden. In 82,7 Prozent der Fälle fanden sich Depigmentierungen, in 69,3 Prozent Teleangiektasien und in unter 20 Prozent Hyperpigmentierungen oder Erytheme. Die Autoren sprachen jedoch nur von leichten Veränderungen.

In Caccialanzas zweiter Studie [15] berichtete er von knapp 75 Prozent guten, 22 akzeptablen, und 2,4 Prozent unakzeptablen kosmetischen Ergebnissen.

Locke et al. [50] berichteten von insgesamt recht guten Ergebnissen, insgesamt hatten 92 Prozent der Patienten exzellente oder gute kosmetische Resultate. Insgesamt waren die Ergebnisse bei höheren Gesamtdosen von über 50 Gy und kleinen Fraktionen von unter 3 Gy schlechter. Kleine bzw. nicht vortherafierte Herde erzielten bessere kosmetische Resultate. Eine Behandlung mit Elektronen erzielte in 12 Prozent schlechte kosmetische Ergebnisse, eine Kombination mit oberflächlichen Strahlen in 19 Prozent, eine alleinige oberflächliche Röntgenbestrahlung hingegen nur in 4 Prozent. Zudem betonten die Autoren, dass die kosmetischen Ergebnisse nach Bestrahlung oft besser seien als nach Exzision.

Mazon et al. [58] erzielten mit Orthovoltstrahlen 61 Prozent gute, 22 Prozent ausreichende kosmetische Ergebnisse, bei bereits vortherafierten Tumorherden waren die Ergebnisse schlechter, 42,5 bzw. 45 Prozent. Mit Megavoltstrahlen waren die Ergebnisse etwas schlechter. Hier wurde wieder bestätigt, dass weichere Strahlen im Allgemeinen schönere kosmetische Ergebnisse erzielten.

Petrovich et al. [74] berichteten insgesamt über gute kosmetische Ergebnisse, vor allem bei kleineren Tumorherden und Einzeldosen von unter 3 Gy pro Tag. Zahlen wurden nicht genannt.

Schulte et al. [84] fanden in 72,7 Prozent der Bestrahlungsherde Hypopigmentierungen, in 51,5 Prozent Teleangiektasien, in 44,5 Prozent Erytheme und in 23,4 Prozent Hyperpigmentierungen.

Suter et al. [92] berichteten von 888 Patienten mit Basaliomen und Spinaliomen, die für mindestens 5 Jahre auf das kosmetische Ergebnis nachbeobachtet wurden. Fast alle Herde zeigten verschieden starke Depigmentierungen (90,6%), in 76 Prozent bildeten sich Teleangiektasien, in 27 Prozent Hyperpigmentierung, in knapp 20 Prozent blieben deutliche Narben und in 16,5 Prozent ein Erythem. Bei knapp der Hälfte der periokulären Bestrahlungsherde verblieb ein tränendes Auge und etwa 8 Prozent der perioral bestrahlten Patienten hatten später Schwierigkeiten, den Mund komplett zu schließen.

Berridge et al. [6] untersuchten in ihrer Studie 1997 die kosmetische Spätergebnisse nach oberflächlicher Röntgentherapie (32,5 Gy in 5 ED, 116 kV) im Vergleich mit Brachytherapie, wobei die mit Brachytherapie behandelten Patienten bessere kosmetische Ergebnisse zu verbuchen hatten.

Olschewski et al. [67] verzeichneten in ihrer Studie zur Evaluation der kosmetischen Ergebnisse beim Basaliom nach Therapie mit Weichstrahlen (50-100 kV) in 38 Prozent exzellente und in 56 Prozent gute Ergebnisse. Dabei hatten am Ende der Beobachtungsdauer (im Mittel 37 Monate) 92 Prozent der Patienten leichte Pigmentstörungen, 10 Prozent Teleangiektasien, 43 Prozent Fibrose und 73 Prozent Atrophie. Diese Studie belegt, dass obwohl bei sehr großen Anteilen der Patienten leichte Veränderungen vorlagen, doch in weit über 90 Prozent der Patienten sehr gute oder gute kosmetische Ergebnisse erreicht hatten und selbst zufrieden waren. Zu betonen gilt es, dass in dieser Studie insgesamt relativ kleine (mittlere Größe 12 mm) und zu 98 Prozent primäre Tumore behandelt wurden. Rezidive traten nicht auf. Die Autoren betonten, dass das zumeist angewandte Schema von 5x3 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 57 Gy also ein sehr erfolgreiches

Schema sei, sowohl im Bezug auf Rezidivhäufigkeit, als auch auf kosmetische Ergebnisse, und empfohlen es als Standardschema anzuwenden.

Lovett et al. [52] berichteten von exzellenten oder guten kosmetischen Ergebnissen in 88 Prozent der behandelten Patienten, ausreichenden Ergebnissen in 3,3 Prozent und schlechten Resultaten in 8,3 Prozent. Dabei war bei Läsionen von unter 1 cm das Ergebnis in 98 Prozent gut, bei über 5 cm Größe nur in 70 Prozent und dazwischen in 85 Prozent. Zu betonen ist, dass in 95 Prozent der mit Weichstrahlen therapierten, aber nur in 80 Prozent der mit Elektronen und 70 Prozent der mit Photonen behandelten Patienten gute oder exzellente kosmetische Ergebnisse erzielt werden konnten.

Weitere Studien berichteten ebenfalls von relativ guten kosmetischen Ergebnissen, so zum Beispiel Cerezo et al. [17], die jedoch nur ausreichende Daten von 8 Patienten hatten.

Insgesamt sind die kosmetischen Ergebnisse nach Strahlentherapie also als durchwegs gut zu bezeichnen, vor allem kleine Tumoren bzw. Bestrahlungsfelder, niedrige Tumorstadien, niedrige Einzel- und Gesamtdosen sowie möglichst weiche Strahlen beeinflussten die Ergebnisse positiv. Dies unterstreicht erneut den Nutzen einer möglichst frühen Tumorerkennung und Behandlung.

4.4 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Methoden

4.4.1 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Patienten

Behandlungsort

Es wurden je circa 70 Prozent unserer Patienten in der Praxis und 30 Prozent in der Klinik bestrahlt. Die beobachtete Rezidivverteilung beim Basaliom war ähnlich, nämlich gut 83 Prozent der Rezidive entstanden bei Patienten aus der Praxis und

knapp 17 Prozent bei Klinikpatienten. Beim Spinaliom war auffällig, dass je 2, also 50 Prozent der Rezidive in der Klinik und in der Praxis auftraten.

Basaliom

Der etwas höhere Anteil von beobachteten Rezidiven in der Praxis könnte an der besseren Patientenbindung in der Praxis liegen, bzw. daran, dass viele der in der Klinik bestrahlten Patienten nach der Therapie wieder zu ihrem niedergelassenen Arzt zur Nachbeobachtung zurückkehrten, und so gegebenenfalls aufgetretene Rezidive der Klinik nie bekannt wurden.

Spinaliom

Die relativ hohe Anzahl an beobachteten Rezidiven bei Klinikpatienten könnte aufgrund der niedrigen Fallzahlen Zufall sein, oder aber daran liegen, dass bevorzugt höhergradige bzw. ausgedehntere, also eher zum Rezidiv neigende Tumoren, in der Klinik bestrahlt wurden. In diesem Fall wäre die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs bei in der Klinik bestrahlten Patienten von vornherein etwas höher. Zu diesem Aspekt ist natürlich kein Literaturvergleich möglich.

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung in unserem Patientengut war ausgeglichen, auffällig war jedoch, dass bei den Basaliomrezidiven mit über 83 Prozent die männlichen Patienten deutlich überwogen. Bei den Spinaliomrezidivpatienten war die Geschlechterverteilung wiederum mit je 50 Prozent völlig ausgewogen.

In der Literatur werden folgende Beobachtungen beschrieben:

Gemischte Studien:

In Kwans et al. [44] Beobachtungen kam es bei weiblichen Patienten seltener zum Rezidiv, als bei männlichen (4,5 vs. 8%).

Schulte, Cerezo und Tsao et al. [17][84][94] fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Rezidivhäufigkeit.

Meistens wurde das Geschlecht überhaupt nicht als Parameter, der die Rezidivhäufigkeit beeinflussen könnte, genannt. Es bleibt also fraglich, ob aufgrund der eigenen Ergebnisse und einer einzigen weiteren Studie, die Unterschiede feststellen konnte, wirklich postuliert werden kann, dass männliche Patienten häufiger Rezidive entwickeln als weibliche. Die Beobachtungen der anderen Autoren sprechen eher dagegen.

Altersdurchschnitt

Der Altersdurchschnitt lag in unserem Patientengut mit knapp 80 Jahren deutlich über den meist in der Literatur beschriebenen Werten von um die 70 Jahre oder sogar darunter (vgl. Kap. 4.1).

Auch der Altersdurchschnitt bei den Rezidivpatienten war relativ hoch, mit 80,2 Jahren beim Basaliom und 79,3 Jahren beim Spinaliom. Ein Großteil der Rezidivpatienten war zwischen 80 und 90 Jahre alt (66,7% beim Basaliom, 50% beim Spinaliom), unter 70 Jahre war überhaupt nur ein Rezidivpatient in unserem Patientengut, nämlich ein Basaliompatient.

Diese Neigung zu Rezidiven bei eher älteren Patienten könnte die insgesamt etwas höheren Rezidivraten in unserem Patientengut im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Werten erklären.

Ob auch in einzelnen Studien ein Trend zu gehäuftem Auftreten von Rezidiven bei Patienten höheren Alters beschrieben wird, wird im Folgenden erörtert:

Gemischte Studien:

Kwan et al. [44] berichteten, dass das Patientenalter die Rezidivwahrscheinlichkeit nicht signifikant beeinflusste. Ebenso wenig fanden Schulte, Cerezo oder Tsao et al. [17][84][94] einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patientenalter und Rezidivwahrscheinlichkeit.

Petrovich et al. [74] betonten, dass das Patientenalter deutlichen Einfluss auf die Überlebensraten hätten, die Rezidivhäufigkeit wurde in diesem Zusammenhang aber nicht erwähnt.

Somit bleibt zu unterstellen, dass das hohe Patientenalter wohl eher keinen Einfluss auf die Rezidivraten, jedoch aufgrund von Komorbiditäten und anderweitigen Todesursachen Einfluss auf die Überlebensraten haben wird.

Anzahl Bestrahlungsherde

In unserem Patientengut wurde in etwa die Hälfte der Patienten an nur einem Herd bestrahlt, der Rest an zwei oder mehr Herden. Bei den Rezidiven überwogen leicht die Patienten, die an mehreren Herden bestrahlt wurden, beim Basaliom waren je ein Drittel der Rezidivpatienten an einem, zwei und drei Herden bestrahlt worden, beim Spinaliom je ein Viertel der Patienten an ein bis vier Herden.

Diese Zahlen sind nicht wirklich erstaunlich, da ein Patient mit zwei bzw. drei Tumorherden ja von Grund auf dann auch an einem zwei- bzw. dreifachen Risiko leidet, ein Rezidiv in wenigstens einem der Herde zu entwickeln.

In den meisten der veröffentlichten Studien wurde auf diesen Aspekt nicht eingegangen, unter anderem beschrieb jedoch Eberle [23] eine Häufung von Rezidiven bei Patienten mit mehreren Tumorherden oder auch bestätigten Basaliomatosen.

Eine interessante Studie veröffentlichten Marghoob et al. [56] 1993, in welcher sie 260 Basaliompatienten auf die Entwicklung weiterer Tumorherde beobachteten. 137 dieser Patienten entwickelten tatsächlich im Mittel nach 38 Monaten weitere Basaliome. Diese Beobachtung unterstreicht die Notwendigkeit einer lebenslangen Nachbeobachtung von Basaliompatienten.

Nebendiagnosen

In unseren Beobachtungen fiel auf, dass relativ viele Patienten zu dem Hauttumor an anderen Tumorleiden erkrankt waren. Da bei vielen Patienten jedoch keine oder nur

wenige Nebendiagnosen erhoben waren, kann man dazu keine zuverlässigen Tendenzen beschreiben.

In den zahlreichen genannten Studien wurde nicht auf Nebendiagnosen oder andere Tumorleiden der Patienten eingegangen.

4.4.2 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Tumore

Tumorlokalisation

Die Haupttumorlokalisation in unserem Patientengut war beim Basaliom die Nase, gefolgt von buccalen, frontalen und temporalen Herden. Beim Spinaliom überwogen labiale, frontale und nasale Herde.

Die Basaliomrezidive lagen zu zwei Dritteln an der Nase, gefolgt von je einem frontalen und temporalen Herd. Die Spinaliomrezidive waren je einmalig nasal, frontal, temporal und an der Hand lokalisiert.

Das Überwiegen der nasalen Rezidive liegt daran, dass die Nase mit Abstand die Haupttumorlokalisation war. Beim Spinaliom konnten aufgrund der niedrigen Fallzahl und breiten Verteilung der Rezidive keine Schlüsse gezogen werden, ob Herde an bestimmten Lokalisationen bevorzugt waren.

In der Literatur wurden folgende Beobachtungen beschrieben:

Gemischte Studien:

Petrovich et al. [74] beobachteten gehäuftes Therapieversagen an Ohren, Lippen und Augenlidern (12, 14, 16%), an der Nase lag diese Rate nur bei 5 Prozent.

Schulte et al. [84] fanden keine signifikanten Unterschiede zur Rezidivhäufigkeit an verschiedenen Lokalisationen, ebenso wenig Cerezo [17] oder Tsao et al. [94]. Andere Autoren gingen nicht auf die Tumorlokalisation im Bezug auf die Rezidiventwicklung ein.

Zusammenfassend kann also postuliert werden, dass an den Risikolokalisationen Ohr, Lippe und zentrofazial die Rezidivrate leicht gesteigert sein könnte.

Tumorgröße

Die Tumoren im allgemeinen Patientengut waren im Mittel etwa 1,8 cm groß. Beim Basaliom lag der Mittelwert bei 1,5 cm, die meisten Tumoren, nämlich gut 43 Prozent waren 1-2 cm groß, viele weitere waren nur ein wenig kleiner oder größer. Die Spinaliome waren mit knapp 2,2 cm im Schnitt etwas größer, ein Drittel der Herde war ebenfalls 1,2 cm groß und je ungefähr ein Sechstel der Herde waren unter 1 cm, bzw. 2-3 cm, 3-4 cm und über 4 cm groß. Bei knapp 19 Prozent der Basaliome und gut 6 Prozent der Spinaliome lag keine Größenangabe vor.

Die Basaliomrezidive entstanden überwiegend aus den 1-2 cm großen Herden, ein Rezidiv entstand aus einem kleineren Herd. Beim Spinaliom entstand nur ein Rezidiv aus den 1-2 cm großen Herden, bei einem Rezidiv war die Größe des Primärtumors unbekannt und 2 Herde, also 50 Prozent der Rezidive entstanden aus über 3 cm großen Primärtumoren.

Aus diesen Zahlen könnte man schließen, dass beim Basaliom durchaus die kleineren Herde zum Rezidiv neigen, wohingegen beim Spinaliom eher die größeren Primärtumore zum Rezidiv neigen. Aufgrund der geringen Fallzahl kann diese Beobachtung jedoch nicht ausreichend bestätigt werden.

In der Literatur wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Gemischte Studien:

Petrovich et al. [74] beschrieben eine starke Abhängigkeit zwischen Tumorgröße und Heilungsraten. So waren etwa die Heilungsraten nach 5 Jahren bei Tumoren unter 2 cm bei 99 Prozent, bei 2-5 cm großen Herden bei 92 und noch größeren Herden nur bei 60 Prozent.

Schulte et al. [84] beobachteten höhere Rezidivraten bei größeren, bzw. dickeren Tumoren.

Basaliom

Locke et al. [50] berichteten von besseren Ergebnissen bei kleinen Tumorherden. Bei Tumoren unter 1 cm lagen die Heilungsraten bei 96 Prozent, bei größeren Tumoren etwas darunter, vor allem bei bestrahlten größeren Zweittumoren sanken die Heilungsraten auf deutlich niedrigere Werte. Beim Spinaliom waren die Unterschiede deutlicher.

Mazeron et al. [58] beobachteten eine deutliche Tendenz zu vermehrter Rezidivhäufigkeit bei größeren Tumoren. Basaliome unter 2 cm rezidierten zu 4 Prozent, größere rezidierten zu über 11 Prozent.

Spinaliom

Locke et al. [50] fanden eine deutliche Größenabhängigkeit der Rezidivraten beim Spinaliom, kleine Herde hatten Heilungsraten von etwa 90 Prozent zu verzeichnen (nicht vortherafierte kleine Primärherde sogar 100 Prozent), während größere Tumoren je nach Größe und vorhandener/fehlender Vortherafiere Heilungsraten von knapp 90 bis herunter zu nur 50 Prozent aufwiesen.

In Mazerons [58] Beobachtungen rezidierten kleine Spinaliome unter 2 cm nur zu 4 Prozent, größere hingegen zu über 13 Prozent.

Insgesamt wurde also sowohl bei Basaliomen, als auch bei Spinaliomen der Trend zur häufigeren Rezidiventwicklung bei größeren Herden beschrieben. Das war auch in weiteren Studien der Fall (Mendenhall [60], Silva [88], Wilder [97]).

Histologie/Tumorstadium

Zu Bestrahlungsbeginn lag eine breite Streuung aller Basaliom-Subtypen vor, wobei solid-piläre, sklerodermiforme und solide Basaliome zusammengenommen mit rund 44 Prozent der Herde leicht überwogen. Beim Spinaliom ist zu betonen, dass viele der Herde sich in relativ hohen Tumorstadien befanden, so waren etwa ein Viertel

aller Herde bereits in den Stadien Broders III und IV, bei dem relativ hohen Anteil von 18,9 Prozent lag keine genaue Angabe vor.

Die Rezidivzahlen waren so niedrig, dass kein Trend beschrieben werden kann. Beim Basaliom überwog das solid-keratotische Basaliom mit insgesamt 2 Rezidivfällen gegenüber den anderen Tumortypen, welche je nur einmalig rezidierten, nämlich das solide, solid-piläre und multifokal solid-keratotische. Bei einem Basaliom, sowie 3 der Spinaliomrezidive war die ursprüngliche histologische Diagnose unbekannt. Ein Spinaliomrezidiv entstand aus einem Herd, der bereits vor der Bestrahlung unvollständig resiziert worden war.

Leider können aus diesen Angaben keine Rückschlüsse auf histologische Subtypen oder Tumorstadien, die bevorzugt rezidivieren, gezogen werden.

In der Literatur wurden meist nur allgemein die wesentlich höheren Heilungsraten beim Basaliom, als beim Spinaliom betont. Teils wurden jedoch auch Tendenzen bei den einzelnen Tumortypen beschrieben:

Basaliom

Kwan et al. [44] beschrieben geringfügig bessere Heilungsraten bei niedrigen Tumorstadien, ebenso Suter et al.

Wilder et al. [97] fanden in ihrer Studie deutliche Unterschiede zur Rezidivhäufigkeit verschiedener Tumorstadien. T1 und T2 Läsionen waren nach 5 Jahren zu 95 Prozent rezidivfrei, T3 und 4 Läsionen dagegen in nur 56 Prozent.

Zagrodnik et al. [101] beobachteten eine seltenere Rezidivhäufigkeit bei nodulären, im Vergleich zu oberflächlichen oder fibrosierenden Basaliomen.

Spinaliom

Kwan et al. [44] verzeichneten deutlich niedrigere Heilungsraten bei höheren Tumorstadien, so waren das bei T1 noch über 90 Prozent, wohingegen bei T4 Herden nur 75 Prozent der primären und 50 Prozent der sekundären Tumoren geheilt wurden.

Auch Schulte et al. [84] beschrieben beim Spinaliom größere Unterschiede in den Rezidivraten, je nach Tumorstadium, so lag zum Beispiel die 5-Jahres Rezidivrate bei T1 Tumoren bei knapp 2 Prozent, bei T2 bei gut 7 Prozent und bei T3 knapp 26 Prozent.

De Visscher et al. [96] beobachteten in ihrer Studie über Spinaliome der Lippe deutliche Unterschiede der Heilungsraten, so waren nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 77 Monaten 98,9 Prozent der T1-Läsionen und nur 76,5 Prozent der T2 und T3 Herde rezidivfrei.

Abschließend kann betont werden, dass niedrige Tumorstadien deutlich bessere Heilungschancen aufweisen, als fortgeschrittenere. Aufgrund der wenigen gefundenen Daten zu Unterschieden bei verschiedenen Basaliomtypen bleibt eine Wertung dazu leider schwierig, sicher ist jedoch, dass noduläre und oberflächliche Basaliome deutlich niedrigere Rezidivraten aufweisen, als morpheiforme.

Primärtumor versus Sekundärtumor

In unserem Patientengut war keines der Basaliomrezidive aus bereits vorbehandelten Tumoren entstanden, ein Spinaliomrezidiv entstand jedoch aus einem vor Bestrahlung bereits unvollständig resizierten Herd.

In einigen Studien wurde ein deutlicher Einfluss auf den Therapieerfolg beschrieben, je nachdem ob es sich um Primärtumoren, oder bereits vortherapierte Herde handelte:

Gemischte Studien:

Kwan et al. [44] hatten in annähernd 50 Prozent bereits vortherapierte Patienten in ihre Studie eingeschlossen und berichteten von signifikant schlechteren Heilungsraten bei Sekundärtumoren. Zahlen wurden nicht genannt.

Locke et al. [50] machten ähnliche Beobachtungen, Primärtumoren zeigten deutlich bessere Heilungsraten, bei Basaliomen waren es 8 Prozent Unterschied (94 vs. 86%), beim Spinaliom sogar 21 Prozent Unterschied (68 vs. 89%).

Mazon et al. [58] beschrieben Werte von 5 Prozent versus 12 Prozent.

Schulte et al. [84] beobachteten ebenfalls höhere Rezidivraten bei bereits vortherapierten Herden, wobei der Unterschied beim Spinaliom wesentlich deutlicher war als beim Basaliom.

Wilder et al. [97] beschrieben in ihrer Studie zur Rezidivhäufigkeit beim Basaliom ebenso die Tatsache, dass nichtvorbehandelte Tumoren bessere Heilungsraten erzielten. Sehr positiv war jedoch die Beobachtung, dass auch bereits vorbehandelte Residual- oder Zweittumoren niedriger Stadien sehr gute Heilungsraten aufwiesen, so waren 96 Prozent der T1-, 93 Prozent der T2-, aber nur 40 Prozent der T3-Läsionen aus dieser Gruppe nach 5 Jahren rezidivfrei.

Es wird also einstimmig beschrieben, dass Zweittumoren nach Radiotherapie wesentlich häufiger rezidivieren, als nichtvorbehandelte Primärtumoren. Dies wurde auch in Studien von Caccialanza, Lovett und Mendenhall ([14][15][52][60]) bestätigt.

Frühreaktion

Nicht alle Tumoren zeigten während oder kurz nach der Bestrahlung die gewünschte erst- oder zweitgradige Strahlenreaktion, beim Basaliom trat diese wie oben beschrieben in etwa 80 Prozent der Herde, beim Spinaliom bei 70 Prozent der Herde auf.

Alle Rezidive entstanden jedoch aus Primärtumoren, die eine gewünschte Strahlenreaktion gezeigt hatten. Somit scheint dies kein bedeutsamer Einflussfaktor zu sein.

In den zahlreichen genannten Studien wurde nie dieser Aspekt erwähnt.

4.4.3 Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von den Bestrahlungsmodalitäten

Beim Basaliom wurden über drei Viertel der Patienten mit dem gleichen Schema, nämlich 60 Gy Gesamtdosis, 5 Gy Einzeldosis, Stufe 3, FHA 15 cm und größtenteils einer Gewebelabwerttiefe von 6 mm bestrahlt, beim Spinaliom gab es kein solch

bevorzugtes Schema, sowohl die Gesamtdosen als auch die weiteren Einstellungen waren sehr viel unterschiedlicher (siehe Tab. 2-6, Kap 2.2.3)

Fünf der sechs Basaliomrezidive waren mit dem bevorzugten Schema bestrahlt worden, ein Patient hatte eine niedrigere Gesamtdosis erhalten. Hieraus können keine Rückschlüsse gezogen werden, ob andere Schemata unserem meistangewandten über- oder unterlegen wären, bzw. ob Basaliome in ihrer Neigung zur Rezidiventwicklung überhaupt sensibel auf kleine Unterschiede in den Bestrahlungsmodalitäten reagieren.

Beim Spinaliom hingegen waren je 2, also je 50 Prozent der Rezidivherde zuvor mit 80, bzw. 95 Gy bestrahlt worden. Hier kann soweit bei so kleinen Patientenzahlen überhaupt möglich, der Trend erkenntlich werden, dass höher bestrahlte (also vermutlich größere oder schlecht reagierende) Tumoren eher zu Rezidiven neigen.

In der Literatur fanden sich folgende Beobachtungen zum Einfluss der Bestrahlungsmodalitäten auf die Rezidiventwicklung:

Gemischte Studien:

Kwan et al. [44] erzielten wesentlich bessere Heilungsraten bei größeren Einzeldosen. Je nach Tumorgröße waren mit kleinen Einzeldosen von unter 2 Gy Heilungsraten von 75-93 Prozent zu verzeichnen, mit größeren ED von mindestens 3 Gy hingegen Heilungsraten von 100 Prozent.

Schulte et al. [84] fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und Gesamtdosis oder Anzahl der Fraktionen pro Woche. Bei Tumoren, welche mit großen Gewebehalbwertstiefen bestrahlt wurden, kam es häufiger zum Rezidiv.

Cerezo et al. [17] konnten keinen Zusammenhang zwischen Bestrahlungsmodalitäten und Rezidivhäufigkeit finden, ebenso wenig Tsao [94].

Insgesamt wurde also eher wenig Einfluss der Bestrahlungsmodalitäten auf den Heilerfolg beschrieben, tendenziell führten größere Einzeldosen wohl zu geringfügig

besserer Tumorkontrolle, allerdings unter Inkaufnahme schlechterer kosmetischer Ergebnisse.

4.5 Vergleich mit anderen Therapieverfahren

In diesem Kapitel sollen die Rezidivraten nach Röntgenweichstrahlentherapie mit anderen Therapieverfahren verglichen werden. Diese Verfahren wurden bereits in Kap. 1.3 ausführlich beschrieben.

4.5.1 Chirurgische Exzision

Bei der Exzision wird der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von meist 3-5 mm entfernt und anschließend das Präparat histologisch auf komplette Tumorentfernung kontrolliert. In der Literatur wurden folgende Heilungs- und Rezidivraten gefunden:

Basaliom

Freeman et al. [27] führten eine Studie durch, in der 755 Basaliome und 586 Spinaliome nach Exzision, Bestrahlung oder Kurettag mit Elektrodesikkation für 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Die ersten beiden Gruppen umschlossen je in etwa 200 Patienten, die letzte Gruppe war mit knapp 950 Patienten deutlich größer. Es wurde unterteilt in Läsionen über und unter 2 cm Durchmesser. Die Heilungsraten waren insgesamt recht gut, beim Basaliom schnitt die Exzision am schlechtesten ab (84% <2 cm, 87% >2 cm), gefolgt von Bestrahlung (98% <2 cm, 91% >2 cm) und Kurettag plus Elektrodesikkation (97% <2 cm, 100% >2 cm). Die Autoren betonten, dass die Ergebnisse aller 3 Verfahren exzellent waren, wobei Exzision wohl aufgrund vermehrter aggressiver und invasiver Tumoren schlechter abschnitt. Die Fallzahlen bei den größeren Herden waren eher gering, sodass die statistische Signifikanz nicht bewiesen war.

Griffiths et al. [36] beobachteten in einer großen Studie aus dem Jahr 2005 1378 Patienten mit 1516 histologisch komplett entfernten Basaliomen über mindestens 5 Jahre nach. Die Rezidivhäufigkeit betrug dabei maximal 2 Prozent, einige dieser

Herde waren eher neue Primärtumoren statt Rezidive. Rezidive traten bevorzugt an der Stirn auf.

Smeets et al. [89] untersuchten 2004 in einer prospektiven Studie die Rezidivhäufigkeit beim Basaliom nach herkömmlicher im Vergleich mit Mohs Exzision. Es wurden knapp 400 primäre und 200 Rezidivbasaliome den beiden Gruppen zugeteilt. Nach herkömmlicher Exzision betrug die Rezidivrate 3 Prozent nach 30 Monaten beim primären Tumor und ebenfalls 3 Prozent beim sekundären Tumor, allerdings nach nur 18 Monaten Nachbeobachtungsdauer. Die Rezidivraten nach Mohs Exzision waren nur geringfügig kleiner. Aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungsdauer konnten die Rezidivzahlen nicht als endgültig bewertet werden.

Lane et al. [45] berichteten von Rezidivraten zwischen 5 und 40 Prozent nach herkömmlicher Exzision, dagegen zwischen 3 und 8 Prozent nach Mohs.

Nemet et al. [64] beobachteten 485 Hauttumoren des Augenlids (84 Prozent Basaliome, 14 Prozent Spinaliome) nach Exzision. Bei klar erscheinenden Tumorgrenzen wurde herkömmlich exzidiert, bei unklaren Grenzen oder nach unvollständiger Resektion wurde teils Mohs Technik angewendet. Anfangs war die Resektion bei gut 25 Prozent der Tumoren unvollständig, vor allem bei morpheaphormen Basaliomen. Insgesamt kam es in 5,6 Prozent aller Herde zum Rezidiv, wobei keiner der mit Mohs Technik nachresizierten Herde ein Rezidiv entwickelte. Nach primär herkömmlicher unvollständiger Exzision entwickelten 8,9 Prozent der Basaliome und 5,6 Prozent der Spinaliome ein Rezidiv. Nach primär kompletter Exzision waren es 4,4 bzw. 6 Prozent. Die Fallzahlen beim Spinaliom waren jedoch sehr gering. Die Autoren betonten abschließend, dass nach primär inkompletter Exzision Mohs Technik die deutlich sicherere Methode sei.

Richmond et al. [77] führten eine interessante Studie durch, in der sie 67 Basaliompatienten nach inkompletter Resektion beobachteten. Bei 7 Patienten wurde sofort nachreseziert, bei diesen trat im Nachbeobachtungsintervall kein Rezidiv auf. Bei 60 Patienten wurde gemäß einer „wait and see“ Strategie außer regelmäßigen Nachkontrollen nichts unternommen. 23 dieser Patienten, also gut 38

Prozent entwickelten im Mittel nach 2,8 Jahren Rezidive. Das waren vor allem Patienten, bei denen sowohl der seitliche als auch der tiefe Rand nach der Resektion nicht tumorfrei war oder die bereits zuvor erfolglos therapiert worden waren. Unter den morpheaformen Herden war die Rezidivrate mit 60 Prozent ebenfalls besonders hoch. Es kann also unter Umständen beim Basaliom durchaus eine „wait and see „ Strategie verfolgt werden, wenn nicht die genannten histologischen Kriterien (mehrere Ränder tumorös, morpheaformes Basaliom) dagegensprechen und der Tumor nicht bereits vortherapiert war.

Rowe et al. [80] veröffentlichten 1995 eine Studie zum Vergleich verschiedener Therapieverfahren beim Basaliom. Es wurden die Rezidivraten nach 5 Jahren bei primären und bereits rezidierten Tumoren beschrieben. Nach chirurgischer Exzision betrugen die Rezidivraten 10,1 bzw. 17,4 Prozent. Die Rezidivzahlen nach anderen Therapieverfahren werden im jeweiligen Abschnitt aufgeführt.

Eine große Übersichtsarbeit erstellten Thissen et al. [93] im Jahr 1999, in welchen 18 von 298 Studien eingeschlossen wurden, und somit knapp 10000 primäre Basaliome mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Die Rezidivraten nach 5 Jahren wurden je nach Therapieverfahren im Schnitt aufgelistet: 5,3 Prozent nach herkömmlicher Exzision, die anderen Ergebnisse werden im entsprechenden Abschnitt beschrieben. Auch hier betonten die Autoren, dass aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Patienteninhomogenität keine direkten Vergleiche gezogen werden dürften und große prospektive Studien wünschenswert wären. Insgesamt schnitten jedoch die chirurgischen Verfahren, insbesondere MMS etwas besser ab.

Eine Übersicht über die Ergebnisse liefert Tab. 4-2:

Tab. 4-2 Übersicht über die Ergebnisse von Thissen et al. (nach [93])

Therapie- verfahren	Anzahl Studien	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten >5J. nachbeobachtet	Absolute Rezidivrate (%)	5J.- Rezidivrate (%)
MMS	3	2660	1989	0,8	1,1
Exzision	3	1303	363	1,4-2,9	5,3 (errechnet)
Kryotherapie	4	798	556	3,0	4,3
Kurettage + Elektrodesikkation	6	4212	1438	3,8-18,1	8,5-18,8
Röntgen- weichstrahlen	1	862	470	k. A.	7,2
5-Fluoruracil	1	96	56	12,6	21,4

Spinaliom

Die 5-Jahres Heilungsraten in der bereits oben beschriebenen Studie von Freeman et al. [27] waren auch beim Spinaliom recht gut, hier schnitt die Bestrahlung am schlechtesten ab (93% <2 cm, 73% >2 cm), gefolgt von Exzision (96% <2 cm, 83% >2 cm) und Kurettage plus Elektrodesikkation (96% <2 cm, 100% >2 cm). Die Autoren hoben die Effektivität und gute Durchführbarkeit der Kurettage mit Elektrodesikkation hervor, mehr dazu im entsprechenden Abschnitt (Kap. 4.5.4).

Griffith et al. [35] veröffentlichten im Jahr 2002 auch Daten zur Rezidivhäufigkeit beim Spinaliom nach herkömmlicher Exzision. Es wurden 157 invasive Herde in die Studie eingeschlossen, 41 Prozent der im Schnitt 79 Jahre alten Patienten verstarben in der 5-Jahres Nachbeobachtungsdauer anderweitig. 8,6 Prozent der verbleibenden Patienten erlagen ihrer Krebserkrankung, der Rest überlebte rezidivfrei. Tumordurchmesser und Dicke waren bei den verstorbenen Patienten signifikant größer.

Hochman et al. [38] veröffentlichten im Jahr 1999 eine sehr ausführliche Arbeit über Hauttumoren des Kopf- und Halsbereichs, wobei sie teils eigene und teils von anderen Autoren veröffentlichte Rezidivraten nach verschiedenen Therapieverfahren

beschrieben. Zur herkömmlichen Exzision zitierten sie Brodlands [13] Studie aus 1992, welche Heilungsraten nach verschiedenen großen Sicherheitsabständen verglich. Zusammengenommen ergaben sich deutlich höhere Heilungsraten bei größeren Schnitträndern. Waren dies 2 mm, so blieben nur 78 Prozent der Tumoren rezidivfrei, bei 4 und 6 mm waren das hingegen 96 bzw. 99 Prozent. Bei Hochrisikotumoren waren die Ergebnisse jedoch mit einem 6 mm Abstand deutlich besser als mit einem 4 mm Abstand, so dass für Tumoren über 2 cm, Tumorstadium ab Broders 2 und Lokalisation in Risikozonen ein größerer Sicherheitsrand empfohlen wurde.

Nemet et al. [64] beobachteten, wie im letzten Abschnitt bereits beschrieben, 6 Prozent Rezidive nach primär vollständiger Resektion und 5,6 Prozent nach primär inkompletter Resektion.

Rowe et al. [81] fanden in der unter Kap. 4.4.2 ausführlich beschriebenen Studie Rezidivraten von 5,7 Prozent nach 3 und 8,1 Prozent nach 5 Jahren bei Primärtumoren, bei Rezidivtumoren waren es 17,3 und 23,3 Prozent.

Insgesamt sind die Heilungsraten nach herkömmlicher Exzision im Allgemeinen also sehr gut, beim Basaliom etwas besser als beim Spinaliom. Die ADO-Leitlinien [10][12] definieren Exzision als Therapie der Wahl bei allen kleinen Basaliomen, sowie größeren Basaliomherden des Stamms und der Extremitäten. Für das Spinaliom werden auf jeden Fall ausreichende Schnittränder, bzw. eine komplette topographische Schnittrandkontrolle empfohlen.

4.5.2 Mikroskopisch kontrollierte Entfernung

Bei der mikroskopisch kontrollierten Entfernung wird das Tumorgewebe sehr knapp entfernt und die Schnittränder nach topographischer Markierung sofort auf Tumorreste untersucht. Es wird solange nachresiziert, bis alle Ränder im Gesunden liegen. Früher wurde das Tumorgewebe dabei mit einer Zinkchlorid-Paste in situ fixiert (fixed-tissue Methode, von F. Mohs entwickelt), heute findet die Methode ohne Fixierung Anwendung (fresh-tissue Methode).

In der Literatur wurden folgende Ergebnisse beschrieben:

Basaliom

Galimberti et al. [28] beobachteten 2412 Basaliome (65% solide, 89% Kopf und Hals, 10% Zweittumore) für im Schnitt 32 Monate nach, am Ende dieses Intervalls waren 0,37 Prozent der Herde rezidiert.

Leshin et al. [48] berichteten von 237 periorbitalen Basaliomen (davon 28 Prozent sekundär), welche mittels MMS behandelt wurden. Die Patienten wurden per Post angeschrieben, um die Heilungsraten zu quantifizieren. 60 Prozent der Patienten antworteten auf die Befragung, von diesen zeigten 98,1 Prozent keinen Hinweis auf ein Rezidiv.

Lawrence et al. [47] veröffentlichten 1993 eine Übersichtsarbeit über die Effektivität von Mohs Surgery im Vergleich mit anderen Therapieverfahren. Es wurden zahlreiche Studien mit eingeschlossen. Die größte war Mohs eigene Studie mit über 7500 Basaliomen, von denen nur 0,7 Prozent nach 5 Jahren rezidierten. Weitere Studien waren von Robins und Phelan, welche zusammengenommen Rezidivraten von 1,7 Prozent verzeichneten. Im Vergleich wurden 8 Studien mit herkömmlicher Exzision zitiert, welche Rezidivraten von 0,7-9 Prozent beschrieben, im Mittel 2 Prozent nach 5 Jahren. Die bisher genannten Studien schlossen sowohl Primär- als auch Rezidivtumoren ein. Im Folgenden werden Studien verglichen, welche nur rezidierte Basaliome einschließen: 5 Studien erbrachten Rezidivraten von 3,5 Prozent nach Mohs Technik, wohingegen 10 Studien mit herkömmlicher Exzision Rezidivraten von im Mittel 13 Prozent ergaben. Es wurden auch Rezidivraten nach Kurettage und Elektrodisektion beschrieben, dazu mehr im Kap 4.4.4. Des Weiteren wurden 8 Studien beschrieben, welche inkomplett exzidierte Basaliome nachbeobachteten. Bei knapp 400 Herden kam es in nur 3,1 Prozent der Herde zum Rezidiv, was durchaus unter gewissen Voraussetzungen eine „wait and see“ Strategie vertretbar macht. Die Autoren betonten jedoch, dass dazu erst genaue Beobachtungen gemacht werden müssen, um vorhersagen zu können, welche Basaliome vermutlich rezidivieren würden und welche nicht. Insgesamt sahen die Autoren beide operativen Verfahren bei Primärtumoren als relativ gleichwertig und honorierten den Unterschied der Heilungsraten bei Rezidivtumoren, zumal die Nachbeobachtungszeiten nach herkömmlicher Exzision geringer waren und die

tatsächlichen Unterschiede eventuell noch größer wären. Zur endgültigen Evaluation forderten die Autoren jedoch große prospektive Studien, um eventuelle Unterschiede bezüglich Patienten und Methoden auszuschließen.

Mohs selbst [61] beschrieb 1978 sehr gute Heilungsraten nach der durch ihn eingeführten Technik mit fixiertem Gewebe. Bei über 6000 primären Basaliomen war die 5-Jahres Heilungsrate 99 Prozent, bei knapp 1400 Zweittumoren lag sie immerhin bei 96 Prozent.

In einer weiteren Studie verglich Mohs [62] die Heilungsraten nach der Exzision fixierten und unfixierten Gewebes. Bei über 9000 Basaliomen, die mittels „fixed-tissue-technique“ behandelt wurden, war die Heilungsrate 99,3 Prozent, bei den nur knapp 200 Basaliomen mit „fresh-tissue method“ waren es 98,1 Prozent. Dinehart et al. [22] beschrieben ebenfalls den Vergleich der beiden Methoden und kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei beiden.

Neumann et al. [65] berichteten über 208 ausgedehnte Basaliome, welche mittels MMS therapiert wurden und anschließend im Schnitt 6,4 Jahre nachbeobachtet wurden. Dabei waren 72 Prozent der Herde bereits Rezidive, 57 Prozent waren größer als 2 cm, 58 Prozent der Patienten litten an multiplen Basaliomen und 86 Prozent der Herde waren morpheaform. Bei nur 2 Prozent der Herde kam es zum Rezidiv, dabei meist bei Patienten, die schon lange Vorgeschichten bezüglich ihres Tumorleidens hatten.

Rowe et al. [80] beschrieben Rezidivraten von 1,0 Prozent bei primären und 5,6 Prozent bei sekundären Tumoren nach 5 Jahren. Die anderen Therapieverfahren zusammengefasst ergaben Werte von 8,7 und 19,9 Prozent. Somit war MSS mit Abstand die beste Alternative. Vor allem bei kosmetisch komplizierten oder high-risk Läsionen, morpheaformen, über 2 cm großen oder sekundären Tumoren empfahlen die Autoren MMS, bei nodulären, oberflächlichen, kleinen und nicht vorbehandelten Tumoren seien andere Verfahren jedoch durchaus auch mit sehr guten Heilungsraten verbunden und deutlich kostengünstiger und somit zu bevorzugen.

Smeets et al. [89] beobachteten in der bereits im letzten Abschnitt genannten Studie 2 Prozent Rezidive bei primären und kein Rezidiv bei Sekundärtumoren. Die Nachbeobachtungszeiten waren mit 30 bzw. 18 Monaten jedoch relativ kurz. Aufgrund der annähernd doppelt so hohen Kosten und nicht signifikant besseren Heilungsraten bei Mohs Technik, wurde dieses Verfahren nicht explizit gegenüber der herkömmlichen Exzision bevorzugt.

Thissens [93] Metaanalyse beschrieb Rezidivzahlen von im Schnitt 1,1 Prozent nach 5 Jahren. Dabei waren 3 Studien eingeschlossen, die Rezidivraten lagen bei 0,6, 0,8 und 1,7 Prozent, bei insgesamt gut 2600 beobachteten Patienten.

Spinaliom

Holmkvist et al. [39] beobachteten 50 mit MMS therapierte Spinaliome über 5 Jahre. 8 Prozent (=4 Patienten) entwickelten im Schnitt nach 2,5 Jahren Rezidive. Diese waren meist sehr oberflächlich und ließen sich mit weiterer mikroskopisch kontrollierter Intervention kontrollieren. 18 Prozent der Patienten verstarben innerhalb der Nachbeobachtungsdauer, jedoch keiner aufgrund der Tumorerkrankung.

Mohs [61] beschrieb 5-Jahres Heilungsraten von 97 Prozent bei primären und 76 Prozent bei sekundären Tumoren. Die Fallzahlen waren mit knapp 1900 primären und über 350 rezidierten Tumoren recht groß.

Rowe et al. [81] führten 1992 eine Analyse zu Therapiemethoden und Prognosefaktoren beim Spinaliom durch. Sie bewerteten dabei MMS gegenüber anderen Verfahren, wobei MMS gerade bei high-risk Tumoren im Allgemeinen besser abschnitt. Es wurde nach Nachbeobachtungszeiten unter und über 5 Jahren unterteilt. Bei primären Tumoren lagen die Ergebnisse nach Mohs noch annähernd im Bereich der Erfolgsraten anderer Therapieverfahren (MMS nach >5J. 3,1%, andere Verfahren 3,7-10%, im Schnitt 7,9% Rezidive, genaue Angaben siehe entsprechende Abschnitte), bei Problemlokalisationen wie Lippe oder Ohr gingen die Rezidivraten weiter auseinander (Lippe 2,3% MMS vs. 10,5 % andere Verfahren, Ohr 5,3 vs. 18,7%), ebenso bei bereits rezidierten Tumoren (10 vs. 23,3%). Auch bei Tumoren über 2 cm Durchmesser und schlecht differenzierten Tumoren schnitt MMS

im Verhältnis wesentlich besser ab, hier waren die Heilungsraten nach MMS teils um über 20 Prozent höher. Die Autoren betonten abschließend, dass andere Therapieverfahren zwar durchaus ihren Stellenwert bei manchen Tumoren behalten, high-risk Läsionen (hier kommen Größe, Tiefe, Histologie, Lokalisation, Vortherapie, Neuroinvasion, Immunsuppression zum Tragen) jedoch eindeutig die Domäne der MMS bleiben.

Wie schon aus den sehr kleinen Rezidivzahlen und Aussagen vieler Autoren ersichtlich ist, ist MMS die scheinbar sicherste Therapiemethode bei Hautmalignomen. Aufgrund der hohen Kosten, des großen Aufwands und der teils kosmetisch bzw. funktionell unschönen Ergebnisse, muss jedoch abgewogen werden und diese Therapiemethode nur eingesetzt werden, wenn es erforderlich ist. So bei großen, high-risk oder Sekundärtumoren, sowie bei unklaren Tumorgrenzen, eventuell nach inkompletter Exzision. Gerade beim Basaliom reichen aufgrund der geringeren Aggressivität und Invasivität meist andere Therapieverfahren aus, außer unter Umständen bei bestimmten Tumorsubtypen wie dem morpheaformen Basaliom.

4.5.3 Kryotherapie

Bei der Kryotherapie wird das Tumorgewebe durch Einfrierung mit flüssigem Stickstoff entfernt. In der Literatur wurden folgende Ergebnisse nach Anwendung dieses Verfahrens beschrieben:

Basaliom

Thissens [93] Metaanalyse beschrieb Rezidivzahlen von im Schnitt 4,3 Prozent nach 5 Jahren. Dabei wurden 4 Studien eingeschlossen, mit insgesamt knapp 800 Patienten, die Rezidivraten lagen zwischen 0 und 20,4 Prozent. Die höchste Rezidivrate hatten dabei Tumore des Augenlids von über 10 mm Durchmesser. Kleinere Herde am Augenlid rezidierten in 0 bis 5 Prozent.

Graham et al. [33] beobachteten mehr als 2600 Basaliome und 500 Spinaliome nach Kryotherapie. Die Beobachtungen liefen über mehr als 20 Jahre, die

Nachbeobachtungsdauer wurde jedoch nicht angegeben. Es wurden Daten ab 1966 eingeschlossen, die Heilungsraten stiegen innerhalb der Behandlungszeit sowohl beim Basaliom als auch beim Spinaliom um mehrere Prozent an, zuletzt wurden bei beiden Tumorarten nach 1985 Heilungsraten von über 98 Prozent beobachtet. Insgesamt blieben beim Basaliom 96,9 Prozent und beim Spinaliom 97,3 Prozent der behandelten Herde rezidivfrei. Auffällig war, dass größere Tumoren kaum schlechtere Ergebnisse hatten, wohl aufgrund der aggressiveren Therapie und besseren Nachbeobachtung. Manche Lokalisationen hatten Heilungsraten unter 95 Prozent zu verzeichnen, beim Basaliom waren das Lippen, behaarter Kopf und nasolabiale Region, beim Spinaliom Nase, Augenlider und Rumpf. Es gab keine Angaben über die Ausdehnung der Tumore.

Holt et al. [40] berichteten von 225 Basaliomen und 34 Spinaliomen, 2,7 Prozent der Basaliome entwickelten nach im Mittel 18 Monaten Rezidive, und 1 Spinaliom (2,9%) rezidierte nach 6 Monaten. Es wurden keine genaueren Angaben zu den Tumoren und der Nachbeobachtungsdauer gemacht.

Kuflik et al. [43] berichteten von 3540 primären Hauttumoren, die zwischen 1971 und 1989 mit Kryotherapie behandelt wurden. Davon schlossen sie 628 Basaliome und 52 Spinaliome in ihre Studie mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren ein. Dabei handelte es sich um Läsionen mit klaren Grenzen, meist Durchmesser von unter 2 cm, und nur oberflächlichen Tumoren an kritischen Lokalisationen. Die Gesamtheilungsrate aller 3540 Tumorherde betrug 98,4 Prozent, die 5-Jahres Heilungsrate beim Basaliom 99 Prozent und beim Spinaliom 96,1 Prozent. Ähnlich wie in Grahams Studie waren die Ergebnisse beim Basaliom im Bereich des Augenlids und beim Spinaliom im Bereich der Nase und Ohren jeweils unter 95 Prozent.

Rowe et al. [80] beschrieben Rezidivraten von 7,5 Prozent bei primären Tumoren nach 5 Jahren.

Zacarian et al. [100] beobachtete annähernd 4000 Basaliome nach Kryotherapie. Nur 10 Prozent der Herde waren größer als 2 cm, 15 Prozent wurden unter 3 Jahre nachbeobachtet, alle anderen länger, teils über mehr als 10 Jahre. In 2,6 Prozent der

Tumorherde kam es zum Rezidiv, davon waren ein Drittel bereits vorthherapierte Herde. 86,6 Prozent der Rezidive entstanden innerhalb der ersten 3 Jahre.

Spinaliom

Die Ergebnisse aus Grahams und Kufliks Studien [33][43] wurden bereits beim Basaliom beschrieben.

Rowe et al. [81] fanden in der unter Kap. 4.4.2 ausführlich beschriebenen Studie Rezidivraten von 3,2 Prozent nach 3 Jahren, 5-Jahres Werte waren nicht vorhanden.

Die Ergebnisse nach Kryotherapie waren insgesamt sehr gut, jedoch wurden in vielen Studien nur kleine oder primäre Herde beobachtet. Laut ADO-Leitlinien sollen vor allem kleine oberflächliche Basaliome kryotherapiert werden, vor allem an den Augenlidern und bei alten Patienten, für die eine Operation zu belastend wäre. Bei Spinaliomen sind Verfahren mit der Möglichkeit histologischer Kontrolle prinzipiell zu bevorzugen, außer bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Operationen oder zahlreichen initialen Herden. Kryotherapie stellt also unter den genannten Voraussetzungen durchaus eine Alternative zu operativen Verfahren oder der Bestrahlung dar. Die fehlende Möglichkeit zur histologischen Kontrolle stellt bei diesem und all den folgenden Therapieverfahren ein Problem dar, vor allem bei der Behandlung des Spinalioms.

4.5.4 Kurettage mit Elektrodesikkation

Bei diesem Verfahren wird der Tumor mit einem scharfen Löffel entfernt und anschließend der Wundgrund elektrisch koaguliert. In der Literatur wurden folgende Ergebnisse beschrieben:

Basaliom

Edens et al. [24] untersuchten 1983 eine Reihe von Basaliomen nach Kurettage und Elektrodesikkation auf positive Schnittränder, auch bei negativem Schnittrand wurde in einigen Fällen Gewebe histologisch nachuntersucht. 45 Herde wurden einmalig behandelt, 40 dreimal. In der ersten Gruppe war bei 49 Prozent der Patienten

Resttumor zu finden, bei 47 Prozent am Schnittrand, bei 2 Prozent in weiterem Abstand. Nach dreimaliger Therapie war in 35 Prozent Resttumor ersichtlich, in 33 Prozent am Schnittrand, in 2,5 Prozent tiefer im Gewebe. Es wurde nicht weiter nachbeobachtet.

Freeman et al. [27] berichteten 1964 über die Therapieerfolge bei über 1300 Hauttumoren nach verschiedenen Therapieverfahren (s.o.). Dabei wurden 540 Basaliome und 407 Spinaliome mittels Kurettage und Elektrodessikation behandelt. Die Heilungsrate lag bei 97 Prozent bei den unter 2 cm großen und 100 Prozent bei den über 2 cm großen, jedoch nur oberflächlichen Basaliomherden. Die Heilungsraten beim Spinaliom lagen ähnlich hoch, sodass Kurettage und Elektrodessikation bessere Therapieerfolge zu verzeichnen schien als Exzision oder Bestrahlung. Dieser Anschein wurde jedoch von den Autoren selbst in Frage gestellt, da, wie sie berichteten, Selektion zu Gunsten dieses Therapieverfahrens stattgefunden hatte, tendenziell wurden invasive, destruierende oder fibrosierende Tumore anderweitig behandelt. Für bestimmte (u.a. kleine) Tumore sei das Verfahren jedoch vorzüglich geeignet.

Johnson et al. [42] berichteten 1991 von 403 primären Basaliomen, bei denen nach Kurettage ein 2-3 mm großer Wundrand exzidiert wurde. Dabei wurden im Kurettagematerial in 15,9 und im Exzidat in 2,5 Prozent der Fälle Tumorreste an den Schnitträndern festgestellt. Ein Großteil dieser Herde waren morpheiforme Basaliome. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 3,1 Jahren waren 2,4 Prozent der Herde rezidiert. Die Autoren betonten den Wert der Kurettage, um die Tumorausdehnung zu fühlen, und der nachfolgenden Exzision, um eventuelle Tumorausläufer mit zu entfernen.

Lawrence et al. [47] beschrieben in ihrem Review Rezidivzahlen, die verschiedene Autoren nach Kurettage und Elektrodessikation bei primären Basaliomen beobachtet hatten. Dabei wurden Rezidivraten von 1,4 bis 7,6 Prozent bei Nachbeobachtungszeiten von mindestens 2, häufig 3-5 Jahren angegeben.

Rodriguez et al. [79] berichteten 2007 von kumulativen 5-Jahres Rezidivraten zwischen 1,2 und 10,6 Prozent. Eingeschlossen waren gutbegrenzte histologisch

gesicherte primäre Tumorherde zwischen 4 und max. 15 mm vornehmlich des Gesichts.

Rowe et al. [80] beschrieben Rezidivraten von 7,7 Prozent bei primären und 40 Prozent bei sekundären Tumoren nach 5 Jahren.

Spiller et al. [90] berichteten von 233 Basaliomen, welche nach 5 Jahren zu insgesamt 97 Prozent rezidivfrei waren. Bei Tumoren unter 2 cm lag die Rezidivrate bei knapp unter 1,5 Prozent, von den 25 Tumoren über 2 cm rezidierten 16 Prozent, das waren jedoch nur Herde, die bereits zuvor schon erfolglos therapiert worden waren. Nasale Herde rezidierten wesentlich häufiger, hier lag die Heilungsrate der unter 2cm großen Herde bei nur knapp unter 95 Prozent. Die Autoren betonten, dass Kurettag mit Elektrodessikation ein ausgezeichnetes Behandlungsverfahren vor allem für kleine Tumorherde sei. Die kosmetischen Ergebnisse waren bei diesen Herden wohl auch meist ausgezeichnet.

Thissens [93] Metaanalyse beschrieb Rezidivzahlen von 5,7 bis 18,8 Prozent nach 5 Jahren. Dabei wurden 6 Studien mit insgesamt über 3000 Patienten eingeschlossen, die Patienten waren zwischen 1958 und 1982 behandelt worden.

Spinaliom

Freeman et al. [27] beobachteten Heilungsraten von 96 Prozent bei Tumoren unter 2 cm und 100 Prozent bei Tumoren über 2 cm.

Rowe et al. [81] fanden in der bereits oben ausführlich beschriebenen Studie Rezidivraten von 1,3 Prozent nach 3 und 3,7 Prozent nach 5 Jahren.

Auch hier sind die Ergebnisse also meist relativ gut, so dass für Kurettag und Elektrodessikation ähnliche Voraussetzungen wie für die Kryotherapie gelten. Manche Autoren betonten den Vorteil des „Erfühlens“ der Tumorausdehnung während der Kurettag. Da es kaum Studien zur Kurettag beim Spinaliom gab und zudem alle Verfahren ohne histologische Kontrolle durch die ADO-Leitlinien [12] nur beschränkt empfohlen werden, sollten diese Verfahren nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

4.5.5 Topisches 5-Fluoruracil

Durch die topische Applikation von 5-Fluoruracil (5-FU) kommt es über eine Synthesestörung der DNA zum Untergang von Tumorgewebe. Ergebnisse zu diesem Verfahren werden nachfolgend beschrieben:

Basaliom

Love et al. [51] berichteten in einer Übersichtsarbeit über die Ergebnisse nach Fluoruracil- und Imiquimod-Therapie. Sie fanden Regressionsraten von 90 Prozent für superfizielle Basaliome und 27 bis 85 Prozent für in situ Spinaliome nach 5-FU Gabe. In der Imiquimod Gruppe waren zwischen 40 und 100 Prozent der unterschiedlichen Herde nach der Behandlung tumorfrei. Die Evaluation erfolgte nach mindestens 6 Monaten, Langzeitergebnisse fehlten jedoch. Bei fast allen Patienten traten Nebenwirkungen wie Erythem, Pruritus und Schmerzen auf, teils von starker Intensität. Aufgrund der niedrigen Erfolgsraten, vielen Nebenwirkungen, hohen Kosten und fehlenden Langzeitergebnissen rieten die Autoren von den beiden Behandlungsverfahren ab, außer bei Patienten die keiner anderen Therapiealternative zugänglich sein sollten.

Ohrenberg et al. [66] untersuchten in einer Gruppe von 20 Patienten, welche mit 2 unterschiedlichen Medikamentendosen behandelt wurden, mittels histologischer Kontrolle die Tumorfreiheit nach 3 Monaten. In 80 Prozent der mit der höheren Dosis und 60 Prozent der mit der niedrigeren Dosis behandelten Patienten konnte zu diesem Zeitpunkt kein Resttumor nachgewiesen werden. Es gab keine systemischen Nebenwirkungen, die kosmetischen Ergebnisse waren überwiegend sehr gut. Die Langzeiterfolge wurden nicht beobachtet.

In Thissens Metaanalyse [93] wurden Rezidivzahlen von 21,4 Prozent nach 5 Jahren beschrieben.

Spinaliom

Loves [51] Ergebnisse wurden im Abschnitt „Basaliom“ beschrieben.

Insgesamt sind die Daten zu Ergebnissen nach 5-FU Therapie noch sehr lückenhaft und Langzeitergebnisse fehlen. Somit kann das Therapieverfahren bislang nicht empfohlen werden, es sollten andere Alternativen bevorzugt werden. Chakrabarty et al. [18] betonten ebenfalls, dass der routinemäßige Gebrauch von 5-FU weder weithin akzeptiert noch gebräuchlich sei.

4.5.6 Imiquimod

Imiquimod wird ebenfalls topisch als Creme aufgetragen und über die Induktion des Tumornekrosefaktors und Interferon gehen die Tumorzellen durch Entzündung und Apoptose zugrunde.

Basaliom

Loves Studie [51] wurde bereits im Abschnitt 4.4.5 beschrieben. In der Imiquimod-Gruppe waren knapp die Hälfte bis alle Herde nach der Behandlung tumorfrei, nämlich 40-100 Prozent der superfiziellen und nodulären Basaliome, 56-63 Prozent der infiltrativen Basaliome, 73-88 Prozent der in situ Spinaliome und 71 Prozent der invasiven Spinaliome.

Cowen et al. [21] berichteten von 5 Basaliomen, welche nach Imiquimod-Therapie in der 5-13-monatigen Nachbeobachtungszeit tumorfrei blieben.

Eigentler et al. [25] beobachteten 90 Patienten mit low-risk nodulären Basaliomen nach 8- bzw. 12-wöchiger topischer Imiquimod-Therapie. Klinisch zeigten 78 Prozent Tumorregression. In der histologischen Nachkontrolle waren jedoch nur 64 Prozent der Patienten tumorfrei, bei Herden unter 1 cm 82 Prozent. 92 Prozent der Patienten berichteten über Nebenwirkungen wie lokale Entzündungsreaktion. Die Autoren betonten, dass man sich nach Imiquimod-Therapie nicht auf das klinische Bild verlassen dürfe, sondern unbedingt histologisch nachkontrollieren müsse.

Geisse et al. [30] berichteten 2004 von Regressionsraten zwischen 73 und 82 Prozent 12 Wochen nach 6-wöchiger Imiquimod-Therapie bei oberflächlichen

Basaliomen. Stärkere Hautreaktionen waren mit höheren Erfolgsraten assoziiert. Langzeitergebnisse fehlen.

In einer weiteren Studie berichtete Geisse [31] von 100-, 87-, 81- und 52-prozentigen Ansprechraten oberflächlicher Basaliome auf Imiquimod-Creme, bei 2x täglicher, täglicher, 5x wöchentlicher oder 3x wöchentlicher Anwendung.

Beutner [9] sowie Marks et al. [57] fanden ähnliche Ergebnisse wie Geisse et al. [30][31] nach verschiedenen Therapieschemata. Auch hier waren die Patientenzahlen gering (insgesamt 35, bzw. 99 Patienten) und Langzeitbeobachtung fehlte.

Spinaliom

Loves [51] Ergebnisse wurden im Absatz „Basaliom“ erwähnt.

Patel et al. [71] veröffentlichten 2006 eine Studie in der Placebo und Imiquimod bei Patienten mit insitu Spinaliomen verglichen wurden. 11 der 15 Imiquimod-Patienten waren nach einer 16-wöchigen Behandlungszeit tumorfrei und entwickelten innerhalb der 9-monatigen Nachbeobachtungsdauer kein Rezidiv.

Peris et al. [72] berichteten von einer kleinen Anzahl selektierter in situ und invasiver Spinaliome. 80 Prozent der 5 insitu Herde und 71,4 Prozent der 7 invasiven Herde waren nach der 8-12-wöchigen Behandlung tumorfrei und zeigten in der Nachbeobachtungsdauer von im Mittel 31 Monaten kein Rezidiv. Die Autoren betonten, dass nach Durchführung größerer Studien der Stellenwert von Imiquimod als Therapiealternative für bestimmte Spinaliome zu eruieren sei.

Insgesamt sind also auch die Daten zum Erfolg von topischer Imiquimod-Anwendung sehr lückenhaft, so dass es bisher noch nicht als geläufige Therapiealternative empfohlen werden kann. Das Verfahren ist zu teuer, die Regressionsraten zu gering und die veröffentlichten Studien enthalten zu geringe Patientenzahlen und ungenügende Langzeitergebnisse.

4.5.7 Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie wird die Haut durch Applikation eines Porphyrins photosensibilisiert und anschließend mit sichtbarem Licht bestrahlt. Dadurch wird im Tumorgewebe über Oxidation und Membranzerstörung die Apoptose eingeleitet.

In den genannten Studien werden verschiedene PDT-Verfahren untersucht, hier erfolgt jedoch keine Unterscheidung nach den verschiedenen Verfahren.

Basaliom

Alvanopoulos et al. [3] beobachteten 4 Patienten mit 9 oberflächlichen Basaliomen über 1 Jahr nach PDT mittels 5-ALA. 1 Herd rezidierte, die übrigen 88,9 Prozent blieben bei guten kosmetischen Ergebnissen tumorfrei.

Calzavara et al. [16] veröffentlichten Daten zu unterschiedlichen Tumorentitäten nach ALA-PDT. Die primäre Ansprechrate war bei oberflächlichen Läsionen sehr gut, noduläre Herde reagierten etwas schlechter und die 4 pigmentierten Basaliome, die in die Studie eingeschlossen waren, zeigten kein Ansprechen. 63 Läsionen wurden 2-3 Jahre nachbeobachtet, die Heilungsraten nach dieser Zeit waren 84 Prozent der 50 aktinischen Keratosen, 87 Prozent der 23 oberflächlichen Basaliome, 50 Prozent der 30 nodulären Basaliome, 83 Prozent der 12 superfiziellen und 33 Prozent der 6 nodulären Spinaliome. Die 6 Morbus Bowen und 4 Keratoakanthome blieben rezidivfrei. Insgesamt waren die Ergebnisse für oberflächliche Läsionen also durchaus zufriedenstellend, für tiefere oder pigmentierte Herde dagegen weniger.

Feyh et al. [26] berichteten über 57 Basaliome und 7 Spinaliome der Stadien in situ bis T2, die mit PDT mittels HPD behandelt wurden. 89,5 Prozent der Basaliome und 85,7 Prozent der Spinaliome blieben nach einer Nachbeobachtungsdauer von 13-71 Monaten rezidivfrei.

McGillis et al. [59] zitierten Daten von 4 Autoren, welche Rezidivraten von meist um 10, aber auch bis 50 Prozent nach 2-36 Monaten nach ALA-PDT beim Basaliom

veröffentlicht hatten. Beim Spinaliom zitierten sie Rezidivraten von 0-22 Prozent nach 6-36 Monaten.

Roberts et al. [78] zitierten in ihrem Review zur PDT bei primären Hauttumoren zahlreiche Autoren, welche primäre Ansprechraten von 50-100 Prozent, sowie Rezidivraten von 0 bis über 50 Prozent gefunden hatten.

Zusammenfassend empfahlen die Autoren Photofrin-PDT vornehmlich für Patienten mit zahlreichen oder großflächigen superfiziellen oder nodulären Basaliomen, bei denen der Vorzug einer einzelnen Behandlungssitzung den Nachteil einer eventuell längeren Photosensitivität überwog. ALA-PDT sei vor allem für Patienten mit ausgedehntem M. Bowen eine gute Therapiealternative.

Rhodes et al. [76] veröffentlichten Daten von 52 nodulären Basaliomen, welche mittels ALA-PDT behandelt wurden. 91 Prozent der Herde sprachen auf die Therapie an, nach einem Jahr waren 83 Prozent rezidivfrei. 49 Herde wurden in der gleichen Studie operativ behandelt, die Daten wurden verglichen. Die Heilungsrate nach einem Jahr war in der Gruppe der exzidierten Herde mit 96 Prozent deutlich besser, die kosmetischen Ergebnisse waren jedoch in der PDT-Gruppe schöner.

Sieron et al. [87] beobachteten 141 verschiedene Herde, vornehmlich Basaliome nach ALA-PDT. 81,5 Prozent der Herde zeigten komplette Remission, 11,3 Prozent rezidierten innerhalb der Nachbeobachtungsdauer von 10-36 Monaten, das kosmetische Ergebnis war in 84 Prozent sehr gut oder gut.

Wilson et al. [98] fanden primäre Ansprechraten von 88 Prozent nach Photofrin-PDT bei 37 Patienten mit 151 Basaliomen. Langzeitresultate wurden nicht beschrieben.

Zeitouni et al. [101] erstellten 2003 einen Review über die Wirksamkeit von PDT bei verschiedenen malignen Hautläsionen. Für Basaliome zitierten die Autoren ihre eigene Studie aus 2001, mit über 1400 superfiziellen und nodulären Basaliomen, die zu 92 Prozent auf die Photofrin-PDT ansprachen und nach 4 Jahren zu 9 Prozent rezidiert waren. Zudem berichteten sie von durchschnittlichen Heilungsraten von 85 Prozent in anderen veröffentlichten Studien.

Spinaliom

Haddad et al. [37] beobachteten 24 Morbus Bowen (in situ Spinaliome) und 43 Spinaliomherde nach ALA-PDT. Nach im Mittel 21 Monaten waren 85 Prozent der in situ und 74 Prozent der invasiven Herde rezidivfrei. Patienten, welche nach 2 oder 3 PDT-Anwendungen keine Reaktion zeigten, wurden operativ weiterbehandelt.

Calzavaras [16], Feyhs [26] und McGillis [59] Ergebnisse wurden im Abschnitt „Basaliom“ beschrieben. Dabei lagen die Heilungsraten in Calzavaras Studie zwischen 33 und 83 Prozent nach 2-3 Jahren, in Feyhs Studie bei 85,7 Prozent nach 13-71 Monaten und McGillis beschrieb Rezidivzahlen von 0-22 Prozent nach 6-36 Monaten.

Zeitouni et al. [101] rieten für Spinaliome von der PDT ab und zitierten dazu zwei Studien mit Rezidivraten von teils über 59 Prozent.

Zusammenfassend kann PDT als durchaus gute Therapiealternative bei ausgedehnten oder zahlreichen oberflächlichen Basaliomen angesehen werden, bei anderen Tumoren sprechen die Rezidivraten von oft deutlich über 15 Prozent und die eventuell verlängerte Photosensitivität doch eher für den Einsatz von Bestrahlung oder chirurgischen Verfahren.

5 Zusammenfassung

Nicht-melanozytäre Hauttumoren, vor allem Basaliome und Spinaliome, sind Erkrankungen, die in den letzten Jahren aufgrund steigender Inzidenzen immer mehr ins Zentrum der Aufmerksamkeit von Ärzten, aber auch der Bevölkerung treten.

Vor allem für ältere Patienten ist die Röntgenweichstrahltherapie eine zwar über 80 Jahre alte, aber zuverlässige Therapiemethode für kutane tumoröse Erkrankungen. Leider sinkt der Stellenwert dieses Verfahrens aufgrund der zahlreichen alternativen Therapiemethoden, der nur noch begrenzt vorhandenen Geräte und der relativen Unbekanntheit.

Ziel dieser Arbeit war es, den Therapieerfolg und die kosmetischen Ergebnisse von Patienten mit Basaliomen und Spinaliomen nach Röntgenweichstrahltherapie zu bewerten und anschließend mit Daten aus der Literatur zu vergleichen, sowie den Stellenwert gegenüber anderen Therapieverfahren zu beurteilen.

An der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München sowie im Dermazentrum Neufahrn wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Patienten mit diesem Verfahren behandelt. In diese Arbeit flossen die Ergebnisse von 115 Patienten mit insgesamt 118 Basaliomen und 48 Spinaliomen ein, die im Zeitraum von 1999 bis 2008 an den beiden Zentren bestrahlt wurden. Dabei wurde das Dermopan-2-Gerät verwendet, die Bestrahlung erfolgte meist 3 bis 5-mal pro Woche in Einzeldosen von meist 5 Gy bis zu Gesamtdosen von maximal 96 Gy. Die Ergebnisse (Therapieerfolg und kosmetisches Ergebnis) wurden anhand der Patientenakten, vorliegender Fotos und teilweise nach erneuter Einbestellung der Patienten beschrieben.

Die Dokumentation war vor allem bei den früheren Patienten lückenhaft oder die Nachbeobachtungszeiten sehr kurz, da viele Patienten nach der Bestrahlung wieder in die Betreuung ihres Hausarztes übergingen und für das Follow-Up in der Klinik nicht zur Verfügung standen. Somit konnte die Auswertung teilweise nur unzureichend durchgeführt werden.

Es traten 6 Rezidive bei den 118 Basaliomen auf; das ergibt eine Rezidivrate von 5,1 Prozent, bzw. eine Heilungsrate von 94,9 Prozent. Bei 48 Spinaliomen kam es viermal zum Rezidiv, das ergibt eine Rezidivrate von 8,9 Prozent, bzw. eine Heilungsrate von 91,1 Prozent.

Das kosmetische Ergebnis war jeweils in deutlich über 50 Prozent der Fälle exzellent und gut, in knapp über 12 Prozent der Basaliome und 10 Prozent der Spinaliome ausreichend und nur in jeweils ca. 2 Prozent schlecht. Für jeweils etwa ein Drittel der behandelten Areale lagen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung vor. Die häufigsten Veränderungen waren Pigmentverschiebungen bei gut je 20 Prozent der Patienten, seltener blieben Narben, Erosionen und Teleangiektasien. Bei größeren Herden und höheren Gesamtdosen waren die optischen Ergebnisse tendenziell etwas schlechter, die Herde an Nase und Ohr zeigten die besten Ergebnisse.

Unsere Heilungsraten lagen in dem in der Literatur beschriebenen Bereich (Basaliom 90-95 Prozent, Spinaliom 80-90 Prozent).

Bei beiden Tumorarten zeigt vor allem auch die mikroskopisch kontrollierte Exzision sehr gute Heilungsraten (häufig nur Rezidivraten um 1-3%), sie ist jedoch auch mit größerem Aufwand, höheren Kosten und eventuell zahlreichen belastenden Eingriffen für den Patienten verbunden. Chemische Verfahren wie die Therapie mit Imiquimod und 5-Fluoruracil zeigen noch keine guten Ergebnisse in Langzeitstudien (Rezidivraten häufig bei über 50%) und sind sehr teuer in der Anwendung. Daher sind sie noch nicht sehr empfehlenswert.

Somit bleibt die einfache operative Tumorentfernung die Methode der Wahl, vor allem bei jüngeren gesunden Patienten und gut begrenzten und zugänglichen Tumoren.

Für ältere oder kranke Menschen, bei denen ein erhöhtes Operationsrisiko besteht, unter anderem auch wegen Antikoagulation oder schwerwiegenden systemischen Erkrankungen, stellt die Röntgenweichstrahltherapie ein schonendes und bewährtes Therapieverfahren dar. Auch an für eine Exzision eher unzugänglich lokalisierten Tumoren, wie am Augenlid oder dem Ohr, können durch Bestrahlung gute funktionelle und kosmetische Ergebnisse erzielt werden. Zudem kann die Behandlung ambulant mit kurzen Behandlungszeiten durchgeführt werden, nur die häufigen Behandlungstermine könnten als belastend empfunden werden. Zusammenfassend kann die Röntgenweichstrahltherapie also als durchaus gute Therapiealternative angesehen und empfohlen werden, wobei neben der Operation auch andere Verfahren wie Kurettage, Kryotherapie oder eventuell auch bald noch mehr immunmodulierende Medikamente ihren Platz in der Therapie maligner Hauttumoren einnehmen werden. Inwieweit die Röntgenweichstrahlentherapie in Zukunft durch modernere Strahlentherapien abgelöst wird, bleibt abzuwarten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abbatucci, J. S., Boulier, N., Laforge, T., Lozier, J. C. Radiation therapy of skin carcinomas: Results of a hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more than 2 years. *Radiother. Oncol.* 14 (1989) 113–119.
- [2] Albright, D. S. Treatment of skin cancer using multiple modalities. *Am. Acad. Dermatol.* 7 (1982) 143–171.
- [3] Alvanopoulos, K., Antoniou, C., Melpo, P., Varelzidis, A., Katsambas, A. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using exogenous 5-aminolevulinic acid and 514-nm light. *JEADV.* 9 (1997) 134–136.
- [4] Ashby, M. A., McEwan, L. Treatment of non-melanoma skin cancer: A review of recent trends with special reference to the Australian scene. *Clin. Onc.* 2 (1990) 284–294.
- [5] Avril, M., Aupérfin, A., Margulis, A., Chassagne, D., Prade, M., Gerbaulet, A., Bouzy, J. Basal cell carcinoma of the face: Surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br. J. Cancer.* 76 (1997) 100–106.
- [6] Belgian Museum of Radiology (2005) (www.radiology-museum.be/objects/O-505.jpg). Stand: 04.04.2011.
- [7] Berridge, J. K., Morgan, D. A. L. A. Comparison of late cosmetic results following two different radiation techniques for treating basal cell carcinoma. *Clin. Onc.* 9 (1997) 400-402
- [8] Beuningen van, D. Die Bedeutung der Strahlenbiologie für die Strahlentherapie: eine kritische Bestandsaufnahme. In: *Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen*, Peter, R. U., Plewig, G. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien, 1996, 3–6.
- [9] Beutner, K. R., Geisse, J., Helman, D., Fox, T. L., Ginkel, A., Owens, M. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *JAAD.* 41 (1999) 1002–1007.
- [10] Breitkopf, C., Ernst, K., Jasnoch. V., Lippold, A., Schulte, W., Suter, L. Röntgenweichstrahltherapie maligner epidermaler Tumoren, Präkanzerosen und kutaner Lymphome. In: *Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien (1996)

- [11] Breuninger, H., Sebastian, G., Kortmann, R.-D., Schwipper, V., Werner, J., Garbe, C. Deutsche Leitlinie der ADO: Basalzellkarzinom (2005). (http://www.ado-homepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_basaliom_ado_2005.pdf) Stand: 31.03.2011.
- [12] Breuninger, H., Sebastian, G., Kortmann, R.-D., Wolff, K., Bootz, F., Garbe, C. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider (2005).(http://www.adohomepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_spinaliom_ado_2005.pdf). Stand: 31.03.2011.
- [13] Brodland, D. G., Zitelli, J. A. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *JAAD* 27 (1992) 241–248.
- [14] Caccialanza, M., Piccinno, R., Beretta, M., Gnechi, L. Results and side effects of dermatologic radiotherapy: A retrospective study of irradiated cutaneous epithelial neoplasms. *JAAD* 41 (1999) 589–594.
- [15] Caccialanza, M., Piccinno, R., Rozza, M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: our experience in 671 lesions. *JEADV* 23 (2009) 1044–1049.
- [16] Calzavara-Pinton, P. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumors. *J. Photochem.* 29 (1995) 53–57.
- [17] Cerezo, L., Liu, F., Tsang, R. W., Payne, D. Squamous cell carcinoma of the lip: analysis of the Princess Margaret Hospital experience. *Radiother. Oncol.* 28 (1993) 142–147.
- [18] Chakrabarty, A., Geisse, J. Medical therapies for non-melanoma skin cancer. *Clin. Dermatol.* 22 (2004) 183–188.
- [19] Chartier, T. K., Stern, R. S. (2009). Treatment and prognosis of basal cell carcinoma. (<http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-basal-cell-carcinoma-bcc>). Stand: 01.05.2009
- [20] Chartier, T. K., Stern, R. S. (2009). Treatment and prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma. (<http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>). Stand: 01.05.2009
- [21] Cowen, E., Mercurio, M. G., Gaspari, A. A. An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *JAAD* 47 (2002) 240–248.

- [22] Dinehart, S. M., Pollack, S. V. 1989. Mohs micrographic surgery for skin cancer. *Canc. Treat. Rev.* 16 (1989) 257–265.
- [23] Eberle, J. Einsatz der Röntgenweichstrahltherapie zur Behandlung von Basaliomen und spinozellulären Karzinomen. Dissertation. München. (2002) 53-99
- [24] Edens, B. L., Bartlow, G. A., Haghighi, P., Astarita, R. W., and Davidson, T. M. Effectiveness of curettage and electrodesiccation in the removal of basal cell carcinoma. *JAAD* 9 (1983) 383–388.
- [25] Eigentler, T. K., Kamin, A., Weide, B. M., Breuninger, H., Caroli, U. M., Möhrle, M., Radny, P., and Garbe, C. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficiency of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *JAAD* 57 (2007) 616–621.
- [26] Feyh, J. Photodynamic treatment for cancers of the head and neck. *J. Photochem. Photobiol.*, 36 (1996) 175–177.
- [27] Freeman, R. G., Knox, J. M., Heaton, C. L. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1,341 skin tumors comparing results obtained with irradiation, surgery, and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 17 (1964) 535–538.
- [28] Fritsch, P. Dermatologie Venerologie- Grundlagen, Klinik, Atlas. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York (2004) 601-612
- [29] Galimberti, G., Montano, A. P., Ferrario, D., Kowalczyk, A., Galimberti, R. Mohs micrographic surgery for the treatment of basal cell carcinoma. *Actas Dermo-Sifilográficas* 110 (2010) 853–857.
- [30] Geisse, J., Caro, I., Lindholm, J., Golitz, L., Stampone, P., Owens, M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *JAAD* 50 (2004) 722–733.
- [31] Geisse, J., Rich, P., Pandya, A., Gross, K., Andres, K., Ginkel, A., Owens, M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *JAAD* 47 (2002) 390–398.
- [32] Goldschmidt, H., Breneman, J. C., Breneman, D. L. Ionizing radiation therapy in dermatology. *JAAD* 30 (1994) 157–182.

- [33] Graham, G. F., Clark, L. C. Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer. *Clin. Dermatol.* 8 (1991) 101–107.
- [34] Graul, E. H. *Dermopan Fibel. Die Röntgenstrahlen in der Dermatologie.* Siemens-Reiniger-Werke AG, Erlangen. 1955
- [35] Griffiths, R. W., Feeley, K., Suvarna, S. K. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br. J. Plast. Surg.* 55 (2002) 287–292.
- [36] Griffiths, R., Suvarna, S., Stone, J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical exzision? *Br. J. Plast. Surg.* 58 (2005) 795–805.
- [37] Haddad, R., Nesher, E., Weiss, J., Skornick, Y., Kashtan, H. Photodynamic therapy for Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *PDPDT* 1 (2004) 225–230.
- [38] Hochman, M., Lang, P. Skin cancer of the head and neck. *Med. Clin. N. Am.* 83 (1999) 261–282.
- [39] Holmkvist, K. A., Roenigk, R. K. Squamous cell carcinoma of the lip treated with Mohs micrographic surgery: Outcome at 5 years. *JAAD* 38 (1988) 960–966.
- [40] Holt, P. J. A. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br. J. Dermatol.* 119 (1988) 231–240.
- [41] Johnson, T. M., Rowe, D. E., Nelson, B. R. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *JAAD* 26 (1992) 467-484
- [42] Johnson, T. M., Tromovich, T. A., Swanson, N. A. Combined curettage and excision: A treatment method for primary basal cell carcinoma. *JAAD* 24 (1991) 613–617.
- [43] Kuflik, E. G., Gage, A. A. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *JAAD* 24 (1991) 1002–1004.
- [44] Kwan, W., Wilson, D., Moravan, V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60 (2004) 406–411.
- [45] Landthaler, M., Lukacs, S., Braun-Falco, O., Hess, U. Soft radiotherapy of lip cancer. *Der Hautarzt* 32 (1981) 80

- [46] Lane, J. E., Kent, D. E. Surgical margins in the treatment of non-melanoma skin cancer and Mohs micrographic surgery. *Curr. Surg.* 62 (2005) 518–526.
- [47] Lawrence, C. M. Mohs surgery of basal cell carcinoma- a critical review. *Br. J. Plast. Surg.*, 46 (1993) 599–606.
- [48] Leshin, B., Yeatts, P. Management of periocular basal cell carcinoma: Mohs micrographic surgery. *Surv. Ophthalmol.* 38 (1993) 193–210.
- [49] Lim, J. L., Stern, R. S. (2009) Epidemiology and clinical features of cutaneous squamous cell carcinoma. (<http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-features-of-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>). Stand: 01.05.2009
- [50] Locke, J., Karimpour, S., Young, G., Lockett, M. A., Perez, C. A. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51 (2001) 748–755.
- [51] Love, W. E., Bernhard, J. D., Bordeaux, J. S. Topical imiquimod or fluoruracil therapy for basal and squamous cell carcinoma. *Arch. Dermatol.*, 145 (2009) 1431–1438.
- [52] Lovett, R. D., Perez, C. A., Shapiro, S. J., Garcia, D. 1986. Irradiation of epithelial skin cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19 (1990) 235-42
- [53] Madan, V., Lear, J. T., Szeimies, R.-M. Non-melanoma skin cancer. *The Lancet* 375 (2010) 673–685.
- [54] Mahrle, G., Qualitätssicherung in der dermatologischen Strahlentherapie. In Peter, R. U.; Plewig, G., *Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien (1996) 84-88.
- [55] Marchionini, A., Schirren, C. G. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Strahlentherapie von Hautkrankheiten*. Springer Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg (1959) 345-407.
- [56] Marghoob, A., Kopf, A. W., Bart, R. S. S. L., Silverman, M. K. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *Am. Acad. Dermatol.*, 28 (1993) 22–28.
- [57] Marks, R., Gebauer, K., Shumack, S., Amies, M., Bryden, J., Fox, T. L., Owens, M. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results of a multicenter 6-week dose-response trial. *JAAD* 44 (2001) 807–813.
- [58] Mazon, J. J., Chassagne, D., Crook, J., Bachelot, F., Brochet, F., Brund, D., Brunin, F., Bunescu, N., et al. Radiation therapy of carcinomas of the skin of

- nose and nasal vestibule: A report of 1676 cases by the Groupe Europeen de Curietherapie. *Radiother. Oncol.* (1989)165–173.
- [59] McGillis, S., Fein, H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 23 (2004) 174–183.
- [60] Mendenhall, W. M., Parsons, J. T., Mendenhall, N. P., Million, R. R. T2-T4 Carcinoma of the skin of the head and neck treated with radical irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13 (1987) 975–980.
- [61] Mohs, F. E. *Chemosurgery: Microscopically controlled surgery for skin cancer* Springfield, Charles C Thomas Ltd (1978)
- [62] Mohs, F. E. Chemosurgery for the microscopically controlled excision of cutaneous cancer. *Head. Neck. Surg.* 1 (1978) 150-166
- [63] Motley, R., Kersey, P., Lawrence, C. M. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br. J. Plast. Surg.* 56 (2003) 85–91.
- [64] Nemet, A., Deckel, Y., Martin, P., Kourt, G., Chilov, M., Sharma, V., Bengner, R. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: A series of 485 cases. *Am. J. Opht.* 142 (2006) 293–297.
- [65] Neumann, H. A. M., Krekels, G. A. M., Verhaegh, M. E. J. M. Treatment of 208 extensive basal cell carcinomas with Mohs micrographic surgery. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 6 (1996) 217–225.
- [66] Ohrenberg, E. K., Miller, B. H., Greenway, F. T. The effect of intralesional 5-fluorouracil therapeutic implant (MPI 5003) for treatment of basal cell carcinoma. *JAAD*, 27 (1992) 723–728.
- [67] Olschewski, T., Bajor, K., Lang, B., Lang, E., Seegenschmiedt, M. H. Radiotherapy of basal cell carcinoma of the face and head: Importance of low dose per fraction on long-term outcome. *JDDG* 4 (2006) 124–130.
- [68] Panizzon, R. Dermatologische Radiotherapie. *Der Hautarzt* 58 (2007) 701–712.
- [69] Johnson, D. W.; Webster, M. R. Superficial radiation therapy in an office setting. In: *Radiation treatment and radiation reactions in dermatology.* Panizzon, R. and Cooper, J. S. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.(2004) 49-62
- [70] Parker, R. Radiation therapy for skin neoplasms. *Clin. Dermatol.* 13 (1995) 579–588.

- [71] Patel, G. K., Goodwin, R., Chwala, M., Laidler, P., Price, P. E., Finlay, A. Y., Motley, R. J. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAAD* 54 (2006) 1025–1032.
- [72] Peris, K., Micantonio, T., Fargnoli, M. C., Lozzi, G. P., Chimenti, S. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *JAAD* 55 (2006) 324–327.
- [73] Peter, R. U. Pathophysiologie kutaner Strahlenreaktionen. In: R. U. Peter; G. Plewig, *Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen*, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien (1996) 7–24
- [74] Petrovich, Z., Parker, R. G., Luxton, G., Kuisk, H., Jepson, J. Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients. *Radiother. Oncol.*, 8 (1987) 11–17.
- [75] Podd, T. J. Treatment of lower limb basal cell and squamous cell carcinomas with radiotherapy. *Clin. Onc.* 4 (1992) 44–45.
- [76] Rhodes, L. E., Rie, M. de, Groves, R., Morken, T., Goulden, V., Wong, G. A. E., Grob, J. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch. Dermatol.*, 140 (2004) 17–23.
- [77] Richmond, J. D., Davie, R. M. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br. J. Plast. Surg.*, 40 (1987) 63–67.
- [78] Roberts, D. J. H., Cairnduff, F. Photodynamic therapy for primary skin cancer: a review. *Br. J. Plast. Surg.*, 48 (1995) 360–370.
- [79] Rodriguez-Vigil, T., Vazquez-Lopez, F., Perez-Oliva, N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *JAAD* 56 (2007) 91–95.
- [80] Rowe, D. E. Comparison of treatment modalities for basalcell carcinoma. *Clin. Dermatol.*, 13 (1995) 617–620.
- [81] Rowe, D. E., Carroll, R. J., Day, C. L. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *JAAD* 26 (1992) 976–990.
- [82] Sauer, R. *Strahlentherapie und Onkologie*. Urban & Fischer Verlag, München, (2010) 5. Auflage 103-129 .

- [83] Schöfer, H., Baur-Beger, S. Aktuelle Dermatologie für Dermatologen und dermatologisch Interessierte. Ein jährlich aktualisiertes Online-Lehrbuch mit gedruckter Textausgabe im Buchhandel. (http://www.derma-net-online.de/buch/kapitel17_3/Kap_17_3_2_.pdf) (2009) 1-6
- [84] Schulte, K., Lippold, A., Auras, C., Bramkamp, G., Breitkopf, C., Elsmann, H., Habenicht, E., Jasnoch, V., Müllerpannes, H., Rupprecht, R. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *JAAD* 53 (2005) 993–1001.
- [85] Shriner, D. L., McCoy, D. K., Goldberg, D. J., Wagner, R. F. Mohs micrographic surgery. *JAAD* 39 (1998) 79–97.
- [86] Siemens. Dermopan 2 Röntgeneinrichtung für Grenzstrahlen-, Oberhaut- und Unterhauttherapie. Bedienungsanleitung, (um 1950) 1–6.
- [87] Sieron, A., Kawczyk-Krupka, A., Cebula, M. A. W., Szyguta, M., Zieleznik, W. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolaevulinic acid (ALA) for the treatment of malignant skin tumors. *PDPDT*, 4 (2004) 311–317.
- [88] Silva, J. J., Tsang, R. W., Panzarella, T., Levin, W., Wells, W. Radiation therapy for epithelial skin cancer of the pinna. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42 (1998) 330.
- [89] Smeets, N. J., Krekels, G. A. M., Ostertag, J. U. Surgical excision vs Mohs micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *The Lancet*, 364 (2004) 1766–1772.
- [90] Spiller, W. F., Spiller, R. F. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *JAAD* 11 (1984) 808–814.
- [91] Suter, L., Lippold, A., Habenicht, E. M., Müller-Pannes, H., Stock, C., Rupprecht, R., Bramkamp, G., Breitkopf, C., Schulte, K.-W., Jasnoch, V., Elsmann, H.-J. Side effects of soft x-ray therapy for basal and squamous cell carcinomas of the skin. 10th EADV Congress, Munich, Skin and environment-perception and protection, (2001) 783–788.
- [92] Suter, L., Schulte, K.-W., Lösler, A., Lippold, A., Fuhrmann, D., Habenicht, E. M., Müller-Pannes, H., Auras, C., Rupprecht, R., Bramkamp, G., Breitkopf, C., Jasnoch, V., and Elsmann, H.-J. Therapie mit ionisierenden Strahlen bei malignen Hauttumoren. *Klinische Onkologie* (2007/2008) 1–9.

- [93] Thissen, M. R. T. M., Neumann, M. H. A., and Schouten L. J. 1999. A systematic review of treatment modalities for primary basal cellcarcinomas. *Arch. Dermatol.*, 135 (1999) 1177–1183.
- [94] Tsao, M. N., Tsang, R. W., Liu, F., Panzarella, T., Rotstein, L. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52 (2002) 973–979.
- [95] Vargo, N. L. Basal and squamous cell carcinomas: an overview. *Seminars in Oncology Nursing* 7 (1991) 13–25.
- [96] Visscher De, J. G. A. M., Grond, A. J. K., Botke, G., van der Waal, I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother. Oncol.*, 39 (1996) 9–14.
- [97] Wilder R. B, Kittelson J. M, Shimm D. S. Basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer*, 68 (1991) 2134–2137.
- [98] Wilson, B. D., Mang, T. S., Stoll, H., Jones, C., Cooper, M., Dougherty, T. J. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 128 (1992) 1597–1601.
- [99] Wrone, D. A. and Stern, R. S.(2009) Epidemiology and clinical features of basal cell carcinoma. (<http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma>). Stand: 01.05.2009
- [100] Zacarian, S. A. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. *JAAD* 9 (1983) 947–956.
- [101] Zagrodnik, B., Kempf, W., Seifert, B., Müller, B., Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma- Recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 98 (2003) 2708-2714
- [102] Zeitouni, N., Oseroff, A. R., Shieh, S. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers. Current review and update. *Molecular Immunology* 39 (2003) 1133–1136.

7 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, dem Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, für die Erlaubnis zur Durchführung der Arbeit und der Verwendung der Patientendaten.

Größten Dank spreche ich Frau Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein aus, für die Vergabe des Themas und die immer freundliche Betreuung, sowie Unterstützung in allen Schritten der Arbeit.

Herrn Dr. med. Harald Bruckbauer aus dem Derma-Zentrum Neufahrn bin ich sehr dankbar für die Überlassung der Bestrahlungsdaten seiner Patienten, sowie die enorm hilfsbereite Unterstützung zur Verbesserung der Daten durch Einbestellen und telefonische Absprache mit den Patienten.

Darüber hinaus gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Heide Lore Hofmann. Sie betreute als Vorgängerin von Frau Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein in der Röntgenabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein zahlreiche der untersuchten Patienten.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. med. Günter Kurzhals für die Überlassung wertvoller originaler Unterlagen zum Dermopan Gerät, sowie Herrn Prof. Dr. med. Ludwig Suter für die Übersendung zahlreicher hilfreicher Studien. Beiden gilt mein größter Dank für das Angebot zu jederzeitiger Hilfe bei Fragen oder Unklarheiten.

Ganz besonders dankbar bin ich natürlich auch meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund, die mir halfen, wenn ich nicht vorankam oder eine zweite Meinung brauchte, die immer für mich da waren, egal ob unterstützend bei der Arbeit oder ablenkend und motivierend in der Freizeit.

Besonders hervorheben möchte ich meine Mutter, die mich immer wieder vorantrieb und eine wertvolle Hilfe bei der Korrektur der Arbeit war, sowie meinen Freund, der all meine EDV-Probleme löste und die größte Motivation zur zügigen Beendigung der Arbeit darstellte.