

Von der „mikroskopisch kontrollierten Chirurgie“ zur „3D-Histologie“ – eine Erfolgsgeschichte

From „Microscopically Controlled Surgery“ to „3D-Histology“ – A Success Story

Autor

M. Möhrle

Institut

Universitäts-Hautklinik, Tübingen

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1214845
Akt Dermatol 2009; 35:
283–286 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Matthias Möhrle**
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstr. 25
72076 Tübingen
matthias.moehrle@
med.uni-tuebingen.de

Zusammenfassung

Die ersten Ansätze der „Mikroskopisch kontrollierten Chirurgie“ entstanden aus dem histopathologischen Interesse von verschiedenen Chirurgen vor über 150 Jahren. Der entscheidende Wegbereiter der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie von Hauttumoren war jedoch der amerikanische Chirurg Frederic Edward Mohs (1919–2002) in der Mitte des 20. Jahrhunderts. Mohs führte zunächst eine Fixierung des Gewebes *in situ* durch, gefolgt von der Exzision und der histopathologischen Aufarbeitung des Tumors. Später wurde die chemische *In-situ*-Fixierung durch modernere histopathologische Techniken ersetzt, sodass die „Mohs' surgery“ im Prinzip ein histopathologisches Verfahren wurde. Zahlreiche Operateure entwickelten eine Vielzahl von techni-

schen Varianten mit verschiedenen Eigennamen. Das gemeinsame Prinzip umfasst a) die topografische Orientierung und b) Exzision des Hauttumors, c) die dreidimensionale Darstellung der Außenränder und der Basis des Exzidates in Kryostat- oder Paraffinschnitten, d) die histopathologische Beurteilung, ob Tumoranteile angeschnitten wurden, sowie ggf. e) weitere gezielte Nachoperationen, bis tumorfreie Schnittränder vorliegen. Das Konzept, die dreidimensionalen Exzisionschnittränder lückenlos sichtbar zu machen, wird heute bei zahlreichen Tumorentitäten erfolgreich angewandt. Es handelt sich nicht um eine spezielle chirurgische Technik, sondern um ein dreidimensionales histologisches Verfahren. Die Bezeichnung „3D-Histologie“ ist treffender, interdisziplinär verständlich und auf andere Fachgebiete übertragbar.

Einleitung

Am Anfang der Erfolgsgeschichte der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie stand die Einführung des Mikroskopes in die Chirurgie. Wichtige technische Meilensteine waren die Erfindung des Gefriermikrotoms (Rutherford 1843), die Formalinfixierung (F. Blum 1893), die Herstellung von Gefrierschnitten nach Formalinfixierung (T. S. Cullen 1895) oder die Herstellung von Gefrierschnitten von Nativgewebe (L. B. Wilson). Bedeutend für die im Folgenden beschriebene Entwicklung waren Persönlichkeiten, die Kompetenzen im operativen und im histologisch-morphologischen Bereich vereinten: Im Jahre 1849 propagierte der englische Chirurg John Hughes Bennet die histologisch gesicherte Tumorresektion („... *the neighboring tissues should be examined to determine whether they are entirely free of cancer ...*“ „... *the microscope ought to be a necessary instrument in the operating thea-*

tre, and every suspected tissue examined on the spot, before the lips of the wound are closed ...“). Der Deutsche Karl Thiersch (1822–1895), welcher im Jahr 1853 eine Professur für Pathologie in München und 1854 eine Professur für Chirurgie in Erlangen erhielt, beschrieb in seiner Schrift „Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut“ (1856) die operative Behandlung und histologische Sicherung von Karzinomen der Haut. Thiersch hielt jedoch, wie sein Tübinger Kollege V. v. Bruns, die histologische Untersuchung der Exzisionschnittränder für nicht praktikabel („... *einen Arzt sollte man mit einer solchen Zumuthung nicht belästigen*“) [1]. Fast einhundert Jahre später, im Jahre 1941, führte der amerikanische Chirurg Frederic Edward Mohs eine neue Methode für eine mehrzeitige mikroskopisch kontrollierte Entfernung von Basalzellkarzinomen ein, nachdem er das Gewebe zunächst *in situ* mit einer Zinkchloridpaste fixierte [2]. Die Methode bestand also aus einer chemi-

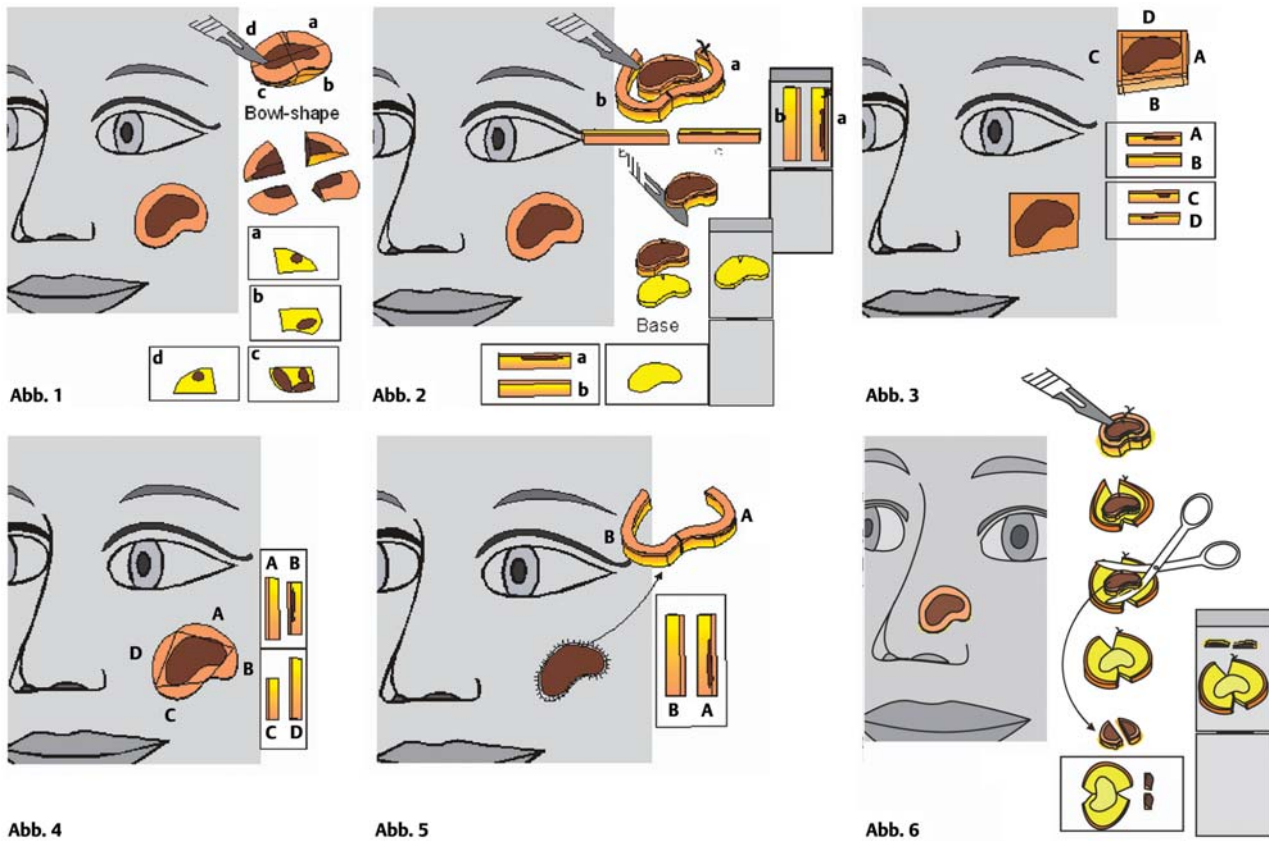


Abb. 1 Mohs Micrographic Surgery 1941 [2], 1974 [6]. Kürettage und schüsselförmige Exzision des Tumors und eines Sicherheitsabstand mit nach innen geneigter Schnittführung. Das Exzidat wird manchmal geteilt, dann flachgedrückt festgefroren und im Kryostat geschnitten.

Abb. 2 Histologic control of excised tissue margins („Tübinger Torte“) 1984 [9, 10]. Exzision des Tumors und eines Sicherheitsabstandes mit vertikalen oder eher überhängender Schnittführung. Vom Präparat wird (ex vivo) vertikal beginnend an der topografischen Markierung bei „12.00 Uhr“ ein schmaler 360°-Randstreifen ringsherum abgetrennt. Der Streifen wird auf seine Außenseite gelegt, zerteilt und flach in Histologiekassetten zur planen Fixierung in Formalin eingebettet. Ebenso wird die Basis abgetrennt und auf der Unterseite liegend plan eingebettet. Durch die Bearbeitung im Routinebetrieb der Paraffinhistologie ist dieses Verfahren kostengünstig. Die histologischen Schnitte, welche nach 20 Stunden verfügbar sind, ermöglichen eine dreidimensionale Beurteilung der Exzisschnitttränder.

Abb. 3 Square-procedure 1997 [12]. Die *geometrische Exzision* des Tumors mit einem klinischen Sicherheitsabstand erfolgt mit einem gedoppelten Skalpell mit vertikaler Schnittführung. Es entsteht so ein schmaler *Randstreifen*, der in Paraffintechnik aufbereitet wird. Die Basis wird nicht histologisch untersucht.

Abb. aus: Moehrl M, Breuninger H, Röcken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 591 – 595 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-Blackwell, Oxford.

Abb. 4 Quadrant technique 2004 [14]. Exzision des Tumors mit einem klinischen Sicherheitsabstand mit vertikaler Schnittführung. Nach der Fixierung des Präparates werden im Labor *segmentale Randstücke* abgetrennt, in Paraffintechnik aufbereitet. Weil die fixierte gebogene Außenseite nicht plan angeschnitten werden kann, untersucht man die geraden *Innenseiten der Randseihen*, wodurch falsch positive Schnitttränder resultieren können.

Abb. 5 Wallgrabentechnik 2004 [15] und Perimeter technique 2005 [16]. *Exzision nur eines kleinen Randstreifens* im klinischen Sicherheitsabstand mit vertikaler Schnittführung. Der laterale Schnitttrand wird in Paraffintechnik untersucht. Der *Tumor verbleibt zunächst in situ*, bis tumorfreie laterale Schnitttränder vorliegen. Die Tumorbasis kann erst nach der vollständigen Entfernung des Tumors histologisch beurteilt werden.

Abb. 6 Muffin-Technik 2006 [17]. Exzision des Tumors und eines klinischen Sicherheitsabstandes mit vertikaler bzw. überhängender Schnittführung. Nach Inzisionen bei 12.00 Uhr und 6.00 Uhr (im Verhältnis zur Körperachse) wird ein schmaler Randstreifen mit dem Skalpell geschnitten ohne jedoch die Basis zu durchtrennen. Der Tumor wird ohne Basis mit einer gebogenen Präparierschere nach oben abpräpariert. Ähnlich dem seitlichen Wegfalten einer Muffin-Papierform werden die Ränder nach außen geklappt, sodass *Basis und Ränder in einer Ebene* liegen. Dieses Präparat wird in einer Histologiekassette plan fixiert. Das Präparat wird über 2 Stunden in Formalin bei 60 °C schnellfixiert und in Paraffintechnik innerhalb von 20 Stunden aufgearbeitet. *Die histologischen Schnitte stellen die gesamte Tumoraußenseite in einer einzigen Schnittebene dar*. Die Muffin-Technik eignet sich für Tumoren bis etwa 2 cm Durchmesser.

schen Destruktion des Tumors („chemosurgery“), gefolgt von seiner chirurgischen Entfernung mit einer anschließenden kompletten histologischen Darstellung der Exzisschnitttränder. Im Fall des histologischen Nachweises von Tumoranteilen am Außenrand des chirurgischen Präparates wurde an dieser Stelle gezielt nachreseziert (▶ **Abb. 1**). Mohs Pionierleistung brach mit dem damaligen Dogma, dass ein Tumor nicht biopsiert, angeschnitten oder, durch die Vorbehandlung mit Zinkchlorid, chemisch verändert werden sollte. Mohs nannte seine Technik „Microscopically

Controlled Surgery“ [2]. Der Begriff „mikroskopisch kontrollierte Chirurgie“ wird immer noch gebraucht und stiftet bis heute Verwirrung, da er sowohl für die (z.T. mehrzeitige) dreidimensionale histologische Untersuchung von Tumorrändern (3D-Histologie) wie auch für die meist einzeitige Aufarbeitung in Stufenschnitten angewandt wird. Mohs benutzte den Terminus „Microscopically Controlled Surgery“ auch noch über 40 Jahre später, als er die Methode ebenso bei Plattenepithelkarzinomen und Melanomen einsetzte [3, 4].

Die Vorteile von Mohs innovativer Technik wurden rasch erkannt, übernommen und teilweise modifiziert. Beispielsweise beschrieb der deutsche MKG-Chirurg Drepper im Jahre 1963 eine neue Technik zur „systematischen histologischen Kontrolle des Tumorbettes“ [5]. Drepper resezierte zunächst den Tumor, untersuchte das Exzidat an Paraffinschnitten und schnitt anschließend gegebenenfalls Gewebe an den seitlichen Rändern und am Wundgrund nach.

Eine wichtige Entwicklung, die Mohs selbst einführte, wurde von seinen Schülern Tromovitch and Stegmann 1974 publiziert [6] (● **Abb. 1**): Mohs In-Situ-Zinkchloridfixierung wurde durch Kryostatsschnitte am Nativgewebe ersetzt, wobei die schüsselförmige horizontale Tumorexzision beibehalten wurde. Diese nun „fresh tissue technique“ genannte Methode ermöglichte statt der bisher unumgänglichen Sekundärheilung eine plastisch-chirurgische Defektdeckung.

Der Dermatohistologe Burg und sein dermatochirurgischer Kollege Konz prägten 1975 für diese dreidimensionalen histologischen Aufarbeitungstechniken im Gegensatz zur konventionellen histologischen Untersuchung den Begriff „histographisch kontrollierte Chirurgie“ („Histographically Controlled Surgery“). Dieser Terminus wurde in Deutschland recht populär und beschrieb anschaulich das Ziel, mit einem histologischen Verfahren die Tumorchirurgie zu kontrollieren [7].

Die „American Society of Micrographic Surgery“ wurde im Jahre 1980 gegründet [8]. Wohl um Mohs' Methode von anderen Techniken abzugrenzen, wurde diese Gesellschaft 1995 in die „American Society of Mohs' Micrographic Surgery“ umbenannt [8].

1984 erschien eine Publikation über die „histologische Kontrolle von Exzisationschnittträndern“ („Histologic Control of Excised Tissue Edges“) (● **Abb. 2**). Im Gegensatz zu den verschiedenen Techniken nach Mohs zielt diese Methode auf die mikroskopische Darstellung der vertikalen Außenränder und der horizontalen Basis von Präparaten, die nicht schüsselförmig, sondern mit einer vertikalen Schnittführung *en bloc* entfernt werden [9, 10]. Vom bei 12.00 Uhr in Bezug auf die Körperachse markierten Exzidat wird ringsherum ein schmaler Randstreifen abgetrennt, welcher, in passende Stücke zerteilt, direkt auf der Außenseite flach in Histologiekassetten eingebettet wird. Anschließend wird die Tumorbasis horizontal abgeschnitten und in gleicher Weise in einer Histologiekassette eingebettet. Die Präparate werden zunächst bei 60 °C für 2 Stunden und dann im Routinebetrieb über Nacht in Formalin fixiert. Die Schnitte, welche die dreidimensionalen Exzisationschnitttränder lückenlos darstellen, können so innerhalb von 20 Stunden beurteilt werden.

1990 wurde die „European Society of Micrographic Surgery“ gegründet – ohne sich auf Mohs' Methode oder auf eine andere Technik festzulegen. Im Gegensatz zur „American Society of (Mohs') Micrographic Surgery“, deren Mitglieder ein Curriculum in der Mohs'schen Technik durchlaufen müssen, steht die Europäische Gesellschaft allen offen, die sich mit irgendeinem Verfahren der Schnitttrandkontrolle beschäftigen.

Im Jahre 1991 wurde der Begriff „three-dimensional histology“ in einer Publikation zum subklinischen Ausbreitungsverhalten von Basalzellkarzinomen erwähnt [11].

1997 beschrieben Johnson und Kollegen eine neue sogenannte „Square-Procedure“ [12] (● **Abb. 3**). Dabei folgt die vertikale Exzision des Tumors nicht den klinischen Tumorgrenzen. Mit einem doppelten Skalpell wird eckig exzidiert, um somit einen Randstreifen zur histologischen Schnitttrandkontrolle zu erhalten.

Shriner u. Mitarb. definierten 1998 die Mohs'sche Methode als vollständige mikroskopische Schnitttrandkontrolle „Complete Microscopic Examination of the Surgical Margins“ [13].

Niederländische Dermatochirurgen präsentierten 2004 erstmals Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie zur konventionell histologischen Aufarbeitung vs. mikroskopisch kontrollierter Chirurgie von Basalzellkarzinomen [14]. Eine Technik, die Nicole Smeets und Kollegen dort einsetzten, war die sog. „Quadrant technique“, bei der vom fixierten Präparat Randstreifen abgetrennt werden (● **Abb. 4**). Jedoch wurde nicht die gebogen fixierte Außenseite, sondern die gerade innere, dem Tumor zugewandte Seite (geometrisch die „Sehne“) der Randstreifen histologisch untersucht, was zu falsch positiven Ergebnissen führen konnte.

Blum und Möhrle stellten 2004 die „Wallgrabentechnik“ vor, bei der zunächst nur der klinische Sicherheitsabstand exzidiert und histologisch untersucht wird, und der Tumor zunächst *in situ* verbleibt [15] (● **Abb. 5**). Dem entspricht im Prinzip die von Mahoney et al. 2005 vorgestellte „Perimeter Technique“ bei der Lentigo maligna als Alternative zur klassischen „Mohs' Micrographic Surgery“ [16] (● **Abb. 5**).

Von großem praktischen Nutzen ist die Aufarbeitung von Exzisionen mit der „Muffin-Technik“ [17] (● **Abb. 6**). Ähnlich dem Aufklappen der Papierform eines Muffins werden die lateralen Tumorränder seitlich weggeklappt, sodass sie in einer einzigen Ebene mit der Tumorbasis zu liegen kommen. Mit der „Muffin-Technik“ können die Ränder von Tumoren bis 2 cm lückenlos auf einem histologischen Schnitt beurteilt werden.

Zunehmend findet die Bezeichnung „3D-Histologie“ eine, auch internationale, Verbreitung [18, 19].

Im Laufe dieser historischen Entwicklung variierte die Art der chirurgischen Exzision und des makroskopischen Zuschnittes der Präparate. Die histologische Untersuchung wurde an Gefrierschnitten oder Paraffinschnitten durchgeführt. Das Gefrierschnittverfahren ist ungenauer und lässt sich nicht bei allen Tumorentitäten einsetzen, benötigt jedoch nur etwa 30 min. Beim Gefrierschnittverfahren wird das Gewebe aufgebraucht und steht für weitere Untersuchungen (z. B. Immunhistologie) nicht mehr zur Verfügung. Das Paraffinschnittverfahren ist genauer. Schnitte können jedoch erst nach etwa 20 Stunden beurteilt werden.

Eine Revolution der „3D-Histologie“ liegt möglicherweise noch vor uns: Mit der *ex vivo* konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie können innerhalb von wenigen Minuten optische Randschnitte angefertigt werden ohne Gewebe aufzubrauchen oder zu alterieren. Noch besitzt diese Technik keine hinreichende Sensitivität und Spezifität, um Exzisationschnitttränder von Hauttumoren sicher beurteilen zu können. Erste Untersuchungen zeigten jedoch vielversprechende Ergebnisse [20, 21].

Diese historische Übersicht zeigt anschaulich, dass sich verschiedene Definitionen eines gemeinsamen Konzeptes überschneiden (● **Tab. 1**).

Ein dauerhaftes Problem blieb, dass in vielen Ländern „Mohs' Surgery“ (oder im frankophonen Sprachraum „Chirurgie de Mohs“) synonym mit der histologischen Schnitttrandkontrolle im Allgemeinen verwendet wird, jedoch meist trotzdem die Mohs'sche Technik mit schüsselförmiger Exzision und Gefrierschnitten impliziert.

In Publikationen haben bisher Autoren, Gutachter und wahrscheinlich auch Leser diese Begriffe und Techniken miteinander verwechselt und vermischt [14, 22], sodass wissenschaftliche Ergebnisse kaum verglichen werden konnten.

Tab. 1 Die Erfolgsgeschichte der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie.

1941	<i>Chemosurgery und Microscopically controlled Surgery</i> (Mohs)
1963	<i>Systematische histologische Kontrolle des Tumorbettes</i> (Drepper)
1974	<i>Fresh tissue technique</i> (Tromovitch und Stegmann)
1975	<i>Histographic surgery</i> (Burg und Konz)
1980	American Society of Micrographic Surgery
1982	<i>Histologic control of excised tissue edges in paraffin-technique</i> (Tübinger Torte) (Breuninger)
1985	American Society of Mohs' Micrographic Surgery
1990	European Society of Micrographic Surgery
1997	<i>Square procedure</i> (Johnson et al.)
2004	<i>Quadrant Method</i> (Smeets et al.)
2004	<i>Wallgrabentechnik</i> (Blum und Möhrle)
2005	<i>Perimeter technique</i> (Mahoney et al.)
2006	<i>3D-Histologie</i> (Möhrle et al.)
2006	<i>Muffin-Technik</i> (Möhrle und Breuninger)

Alle Techniken haben zum Ziel, sich von einer lückenhaften konventionellen histologischen Aufarbeitung in „Brotlaibtechnik“ abzugrenzen. Bei allen beschriebenen Verfahren gibt es Unterschiede im *chirurgischen* Vorgehen: Sei es eine flache, schüsselförmige Exzision; oder ein vertikaler Schnittrand, welcher der Form des Tumors entspricht oder geometrisch-eckig gezogen wird. Das gemeinsame Prinzip ist die *histologische* Darstellung der Schnittränder bzw. der Tumorperipherie. Daher bestehen alle Nachfolger von F. A. Mohs auf den lückenlosen Nachweis von tumorfreien Exzisionschnitträndern, sei es durch Gefrier- oder durch Paraffinschnitte.

Die bereits eingeführte Bezeichnung „3D-Histologie“ sollte generell verwendet werden. „3D-Histologie“ ist kurz, verständlich, auf andere Disziplinen übertragbar und beschreibt griffig das gemeinsame Element aller Techniken: *die Histologie*.

Danksagung

Ein herzlicher Dank gebührt Herrn Dr. Christoph Löser und Herrn Prof. Dr. Helmut Breuninger für ihre Unterstützung bei der Quellsuche und bei der Erstellung der Abbildungen.

Abstract

From „Microscopically Controlled Surgery“ to „3D-Histology“ – A Success Story

„Microscopically controlled surgery“ emerged by the histopathologic interest of surgeons more than 150 years ago. The very important initiator of microscopically controlled surgery of skin tumours was Frederic Edward Mohs (1919–2002), an American surgeon in the middle of the 19th century. Mohs introduced the in situ fixation of tumours, followed by the surgical excision and histopathological examination of the surgical specimen. Later the chemical in situ fixation was replaced by modern histopathological techniques. „Mohs surgery“ became rather a histopathological method. Various surgeons have developed a multitude of technical variations with various denominations. The common principle comprises a) topographic orientation and b) excision of a tumour, c) three-dimensional visualization of the lateral margins and the base of the specimen by frozen or paraffin sections, d) histopathological evaluation, if subclinical tumour

strands persist and, if necessary e) additional stages of surgery until tumour-free margins are obtained. Continuous visualization of three-dimensional excision margins is the concept used in various tumour entities. „Microscopically controlled surgery“ is not a surgical technique but rather a three-dimensional histopathological procedure. The denomination „3D-histology“ is generic, universal, and understandable even on an interdisciplinary basis.

Literatur

- 1 Thiersch C. Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Eine anatomische-klinische Untersuchung. Leipzig: W. Engelmann, 1865
- 2 Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. Arch Surg 1941; 42: 279–281
- 3 Mohs FE, Snow SN. Microscopically controlled surgical treatment for squamous cell carcinoma of the lower lip. Surg Gynecol Obstet 1985; 160: 37–41
- 4 Mohs FE. Microscopically controlled surgery for periorbital melanoma: fixed-tissue and fresh-tissue techniques. J Dermatol Surg Oncol 1985; 11: 284–291
- 5 Drepper H. Die systematische histologische Kontrolle des Tumorbettes als Fortschritt bei der operativen Entfernung des tiefgreifenden Gesichtskrebses der Haut. Hautarzt 1963; 14: 420–423
- 6 Tromovitch TA, Stegeman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors. Arch Dermatol 1974; 110: 231–232
- 7 Burg G, Hirsch RD, Konz B et al. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. J Dermatol Surg 1975; 1: 21–24
- 8 Brodland DG, Amonette R, Hanke CW et al. The history and evolution of Mohs micrographic surgery. Dermatol Surg 2000; 26: 303–307
- 9 Breuninger H, Schaumburg LG. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. J Pathol 1988; 154: 167–171
- 10 Breuninger H. Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. J Dermatol Surg Oncol 1984; 10: 724–728
- 11 Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17: 574–578
- 12 Johnson TM, Headington JT, Baker SR et al. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the „square“ procedure. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 758–764
- 13 Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ et al. Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 79–97
- 14 Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1766–1772
- 15 Blum A, Mohrle M. The moat technique. A two-step surgical technique for extensive basal cell carcinomas of the lip. Hautarzt 2004; 55: 869–873
- 16 Mahoney MH, Joseph M, Temple CL. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. J Surg Oncol 2005; 91: 120–125
- 17 Möhrle M, Breuninger H. Die Muffin-Technik – eine Alternative zur Mohs' Chirurgie. The Muffin technique – an alternative to Mohs' micrographic surgery. JDDG 2006; 4: 1080–1084
- 18 Lichte V, Breuninger H, Metzler G et al. Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs. three-dimensional histology. Br J Dermatol 2009; 160: 591–599
- 19 Moehrle M, Dietz K, Garbe C et al. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. Br J Dermatol 2006; 154: 453–459
- 20 Schüle D, Breuninger H, Schippert W, Dietz K, Moehrle M. Confocal laser scanning microscopy in micrographic surgery (3D-histology) of basal cell carcinomas. Br J Dermatol (im Druck)
- 21 Gareau DS, Patel YG, Li Y et al. Confocal mosaicing microscopy in skin excisions: a demonstration of rapid surgical pathology. J Microsc 2009; 233: 149–159
- 22 Moehrle M, Breuninger H, Röcken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 591–595