

Persönliche PDF-Datei für Müller C, Pföhler C.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Leitlinien-Lücken in der Der-
matoonkologie – Ein derma-
topathologischer Praxischeck

Aktuelle Dermatologie

2025

434–447

10.1055/a-2705-6056

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Aktuelle Dermatologie* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0340-2541

Leitlinien-Lücken in der Dermatoonkologie – Ein dermatopathologischer Praxischeck

Guideline gaps in dermato-oncology – A dermatopathological practical check

Autorinnen/Autoren

Cornelia S. L. Müller¹, Claudia Pföhler²

Institute

- 1 Dermatopathologie, MVZ für Histologie Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH, Trier, Deutschland
- 2 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und Hauttumorzentrum am Universitätsklinikum des Saarlandes, Saarland University Hospital, Homburg, Deutschland

Schlüsselwörter

Dermatopathologie, Dermatoonkologie, Leitlinie

Keywords

dermatopathology, dermatooncology, guideline

eingereicht 29.6.2025

akzeptiert nach Revision 19.9.2025

Bibliografie

Akt Dermatol 2025; 51: 434–447

DOI 10.1055/a-2705-6056

ISSN 0340-2541

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Cornelia S. L. Müller, Dermatopathologie, MVZ für
Histologie Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH,
Max-Planck-Str. 5 und 17, 54296 Trier, Deutschland
cornelia.mueller1977@icloud.com

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die feingewebliche Diagnostik ist zentraler Bestandteil der dermato-onkologischen Versorgung. In den aktuellen AWMF-Leitlinien sind jedoch die Anforderungen an die dermatopathologische Befundung uneinheitlich definiert. Dies kann zu Unklarheiten in der interdisziplinären Kommunikation und potenziell relevanten Versorgungsunterschieden führen.

Ziel Diese Arbeit analysiert systematisch die histopathologischen Kapitel aller derzeit gültigen dermato-onkologischen Leitlinien im AWMF-Register. Ziel ist es, Mindeststandards, Gemeinsamkeiten, Unterschiede und potenzielle Lücken aus dermatopathologischer Sicht darzustellen.

Methode Es erfolgte eine strukturierte Auswertung der Leitlinieninhalte mit Fokus auf die Vorgaben zur Proben-sicherung, Befundstruktur, Diagnosesystematik, Klassifikation und Zusatzdiagnostik. Ergänzend wurden zentrale Begriffe und Exkurse (z. B. TNM-System, Leitlinienklassifikation) kurz erläutert.

Ergebnisse Die Analyse zeigt eine erhebliche Heterogenität der histopathologischen Empfehlungen – sowohl hinsichtlich Detaillierungsgrad als auch Terminologie und Praxisrelevanz. Insbesondere bei seltenen Entitäten bestehen deutliche Definitionslücken.

Schlussfolgerung Eine klarere und einheitlichere Formulierung der histopathologischen Leitlinieninhalte könnte die Qualität und Konsistenz der dermatopathologischen Diagnostik verbessern und die klinisch-pathologische Zusammenarbeit stärken.

ABSTRACT

Background Histopathological evaluation is a central component of dermato-oncological care. However, current AWMF guidelines show inconsistent definitions regarding dermatopathological reporting standards. This may lead to communication gaps and variations in diagnostic quality.

Objective This study systematically analyzes the histopathological content of all currently valid dermato-oncological guidelines published in the AWMF register. The aim is to identify minimum standards, commonalities, discrepancies, and potential omissions from a dermatopathological perspective.

Methods A structured evaluation of guideline chapters was conducted with focus on specimen handling, report components, diagnostic terminology, classification systems, and ancillary testing. Core concepts and systems (e.g., TNM, guideline types) are briefly introduced.

Results The analysis reveals considerable heterogeneity in the histopathological recommendations – both in terms of detail and terminology. Rare tumor entities in particular show significant definitional gaps.

Conclusion Clearer and more standardized histopathological recommendations within national guidelines could enhance diagnostic consistency, facilitate interdisciplinary collaboration, and ultimately contribute to improved patient care in dermato-oncology.

Einleitung

In der Dermatoonkologie entscheidet der histologische Befund – und doch bleibt seine Leitlinienverankerung oft vage. Während Therapiealgorithmen bis ins Detail geregelt sind, fehlt es an klaren Standards für die dermatopathologische Befundung. Dieses Ungleichgewicht birgt Risiken – für die Diagnosesicherheit ebenso wie für die interdisziplinäre Kommunikation.

Mit zunehmender Komplexität der Diagnostik – etwa durch immunhistochemische und molekulare Verfahren – steigen die Anforderungen an standardisierte Befundstrukturen. Die AWMF-Leitlinien sollen hier Orientierung bieten, definieren aber die histopathologischen Mindestanforderungen uneinheitlich. Sie umfassen zahlreiche Hauttumoren – von AK, PEC und Melanom bis zu seltenen Entitäten wie Angiosarkomen – und verstehen sich als Handlungskorridore ohne normative Bindung.

Ziel dieser Arbeit ist es, die dermatopathologischen Anforderungen der aktuellen AWMF-Leitlinien systematisch darzustellen und kritisch zu analysieren – mit Fokus auf Anwendbarkeit, Standardisierungsprobleme und potenzielle Widersprüche zu anderen nationalen und internationalen Konsenspapieren.

Die Übersicht richtet sich an dermatopathologisch und dermatoonkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte und will praktische Relevanz und diagnostische Lücken gleichermaßen beleuchten. Grundlage ist eine Analyse der im AWMF-Register publizierten Leitlinien mit Fokus auf die jeweiligen Kapitel zur histopathologischen Diagnostik.

Die feingewebliche Analyse ist zentraler Bestandteil der dermatoonkologischen Diagnostik. Der histologische Befund stellt ein medizinisch und juristisch relevantes Dokument dar und muss klar nachvollziehbar strukturiert sein – mit eindeutiger Fallkennung, Zeitstempeln und nachvollziehbarer Dokumentation aller Verarbeitungsschritte.

Zum Mindeststandard gehören eine makroskopische Beschreibung, Angaben zum Gewebezuschnitt, durchgeführte Färbungen inklusive ggf. immunhistochemischer oder molekularpathologischer Verfahren sowie eine abschließende Beurteilung mit Kommentierung der diagnostischen Kriterien. Diese Elemente sind weitgehend konsentiert und sollten verbindlich eingefordert werden.

Bei onkologischen Präparaten ist zusätzlich auf die Vollständigkeit der tumorklassifizierenden Parameter zu achten. Dazu zählen eine klare Dignitätsbeurteilung, Benennung der Tumorentität gemäß WHO-Kriterien, TNM-Klassifikation (UICC/AJCC), Resektionsstatus sowie ggf. prognoserelevante Zusatzbefunde. Die histopathologischen Vorgaben der AWMF-Leitlinien sind hierbei als interdisziplinär abgestimmte Empfehlung zu berücksichtigen.

EXKURS 1: TNM – UICC – AJCC

Das TNM-System bildet die Grundlage für die beiden bekanntesten Tumorklassifikationen, welche in der Onkologie Anwendung finden:

- UICC: Union for International Cancer Control Leading global action on cancer | UICC <https://www.uicc.org/>
- AJCC: American Joint Committee on Cancer American Joint Committee on Cancer | ACS <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/version-9/>

Die TNM-Klassifikation beschreibt mit der Tumorgröße (T), dem Lymphknotenstatus (N) sowie (Fern-)Metastasen (M) die anatomische Ausbreitung sowie das klinische Stadium der Tumorerkrankung und wurde in den 50er-Jahren von Prof. Pierre Denoix am Institute Gustave-Roussy (IGR) in Villejuif entwickelt [1, 2]. Seit 1950 wurde diese Klassifikation von der UICC, später der AJCC weitergeführt und regelmäßig aktualisiert [3]. Beide Klassifikationen basieren auf dem TNM-System, unterscheiden sich jedoch geringfügig in regionalen Besonderheiten, z.B. unterschiedlichen medizinischen Standards oder diagnostischen Methoden in den USA und der Integration ggf. weiterer distinkter Faktoren (z.B. molekulare Marker). Die jeweiligen Zyklen der Klassifikationsaktualisierungen erfolgen bei UICC und AJCC unabhängig voneinander, was zu temporären Unterschieden der Versionen führen kann. Seit 2002 gibt es einen strukturierten Überarbeitungsprozess mit klaren Kriterien, jährlichen Literaturreviews, organspezifischen Expertengremien und internationaler Zusammenarbeit zur kontinuierlichen Weiterentwicklung und Anpassung der TNM-Klassifikation. Kommunikation mit der Fachwelt und Expertenbeteiligung fördern die Weiterentwicklung, Verbreitung und Akzeptanz der Klassifikation [4]. In den vergangenen Jahren wurden weitere Kriterien ergänzt, um das biologische Verhalten der Tumore und deren Prognose beurteilen zu können: Ausbreitung von Tumorzellen in Lymphbahnen (L), oder Blutgefäßen (V) sowie eine Perineural-scheideninfiltration/-invasion (Pn). Detaillierte Informationen sind den einschlägig bekannten Internetportalen sowie Publikationsorganen der UICC/AJCC zu entnehmen.

Exkurs 2: AWMF-Leitlinien und deren Stufensystem

Medizinische Leitlinien sind „systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um die Entscheidungsfindung ... für eine angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen zu unterstützen“ [5].

Sie basieren auf einer systematischen Sichtung und Bewertung von Evidenz sowie einer Nutzen-Schaden-Abwägung alternativer Vorgehensweisen. Sie sind als „Handlungs- und Entschei-

dungskorridore“ zu bewerten und sind weder rechtlich bindend, noch haben sie unmittelbar haftungsbegründende oder haftungsbefreiende Wirkung [6]. Gleichwohl kommt Leitlinien im haftungsrechtlichen Kontext eine besondere faktische Bedeutung zu: Sie gelten als „antizipierte Sachverständigenmeinung“¹ und können im Streitfall als Referenzmaßstab herangezogen werden. Eine Abweichung von Leitlinienempfehlungen kann haftungsbegründend wirken, wenn sie nicht plausibel begründet oder ausreichend dokumentiert ist.

Leitlinien werden von interdisziplinären Expertengruppen erstellt und von entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften konsentiert. Orientierung an oder Abweichungen von den Empfehlungen sind individuell zu prüfen; bei Abweichungen wird eine erläuternde und nachvollziehbare Dokumentation ausdrücklich empfohlen. Abschließend obliegt es dem behandelnden Arzt, nach den berufsrechtlichen Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung und partizipativen Entscheidungsfindung Patienten individualisiert zu beraten und zu behandeln [6]. Zur Klassifizierung der Leitlinien der AWMF findet die S-Klassifikation Anwendung und unterscheidet zwischen den Kategorien S1 sowie S2e-, S2k- und S3-Leitlinie. Dabei steht das „S“ für den Grad der methodischen Systematik, die bei der Entwicklung der Leitlinie angewendet wird und für die Nutzer transparent dokumentiert werden muss [7].

Keep it simple: Wir Dermatopathologen sollten uns dort, wo es Sinn macht, an den Empfehlungen der histopathologischen Kapitel der dermatoonkologischen Leitlinien orientieren. Sofern empfehlende klare Standards in den Leitlinien für die histopathologische Befundung der einzelnen Tumorentitäten existieren, sollten diese auch genutzt und umgesetzt werden. Dies schränkt keinesfalls die individuelle Befundnote des jeweiligen Dermatopathologen ein, erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass die Befunde vollständig und reproduzierbar sind. Zudem verbessert eine standardisierte Befundung die Nachvollziehbarkeit für klinische Kolleginnen und Kollegen und erleichtert die interdisziplinäre Kommunikation, wodurch Rückfragen oder zusätzliche Nachbefundungen reduziert werden können. Wichtig ist daher die Kenntnis der entsprechenden histopathologischen Empfehlungen der dermatoonkologischen Leitlinien vor dem Hintergrund einer denkenden und kritischen Auseinandersetzung mit missverständlichen oder sich widersprechenden Diktionen dieser Empfehlungen.

Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist die zusammenfassende Darstellung der dermatopathologischen Mindestkriterien und erforderlichen Befundkomponenten der derzeit publizierten nationalen dermatoonkologischen Leitlinien der AWMF sowie deren inhaltlicher kritischer Betrachtung. Etwaige Diskrepanzen mit anderen, z. B. europäischen Konsensuspapieren oder Ergebnissen internationaler Working Groups sollen nicht Gegenstand dieser Arbeit hier sein. Die Analyse richtet sich primär an dermatopathologisch und dermatoonkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte, möchte aber zugleich Impulse für die zukünftige Leitlinienentwicklung geben.

► **Abb. 1** gibt einen systematischen Überblick über alle derzeit im AWMF-Register gelisteten dermatoonkologischen Leitlinien mit Bezug zur dermatopathologischen Befundung. Für jede Tumorentität werden die Leitlinienstufe (S1–S3) sowie die jeweiligen Aussagen zur histologischen Mindestdokumentation, TNM-Klassifikation und Empfehlungen zur immunhistochemischen bzw. molekulardiagnostischen Zusatzuntersuchung aufgeführt. Zusätzlich sind besondere Kritikpunkte oder Auffälligkeiten in der Umsetzung vermerkt.

Die farbliche Codierung folgt einem Ampelsystem:

- **Grün** kennzeichnet klare und explizite Empfehlungen in den jeweiligen Leitlinien,
- **Gelb** steht für unklare, implizite oder teilweise Aussagen,
- **Rot** signalisiert das Fehlen konkreter Empfehlungen.

Die Abbildung dient der schnellen Orientierung über vorhandene oder fehlende Standardisierungen in der histologischen Befundung und soll dermatopathologisch tätige Fachärzte dabei unterstützen, die Relevanz der Leitlinien für ihren Arbeitsalltag gezielt einzuschätzen. Damit wird eine transparente und nachvollziehbare Einordnung der Leitlinienqualität ermöglicht.

Die hier dargestellten und aus dermatopathologischer Sicht betrachteten dermatoonkologischen Leitlinien der AWMF beziehen sich auf folgende Dokumente und die entsprechenden Publikationen im JDDG:

1. *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Registernummer 032-022OL* [8–11]
2. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Registernummer 032-024OL* [11]
3. *S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Registernummer 032-021* [12]
4. *S2k-Leitlinie Kutane Lymphome, Registernummer 032-027* [13, 14]
5. *S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut), Registernummer 032-023* [15, 16]
6. *S1-Leitlinie Kaposi-Sarkom, Registernummer 032-025* [17, 18]
7. *S1-Leitlinie Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP), Registernummer 032-026* [19, 20]
8. *S1-Leitlinie Kutane Angiosarkome, Registernummer 032-056* [21, 22]
9. *S1-Leitlinie Atypisches Fibroxanthom (AFX) und pleomorphes dermales Sarkom (PDS), Registernummer 032-057* [23, 24]
10. *S1-Leitlinie Dermales und subkutanes Leiomyosarkom, Registernummer 032-060* [25–27]
11. *S1-Leitlinie Talgdrüsenkarzinom, Registernummer 032-061* [28, 29]

S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Registernummer 032-022OL [10]

Die aktuell gültige Leitlinie zu den aktinischen Keratosen (AK) und dem Plattenepithelkarzinom (PEC) der Haut hat eine Gültigkeit bis zum 30.12.2027. Es handelt sich um eine S3-Leitlinie. An der Erstellung dieser Leitlinie war auch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH) sowie die Deutsche Gesell-

¹ vgl. BGH, Urteil vom 28.06.2011 – VI ZR 87/10; st. Rspr. zur haftungsrechtlichen Einordnung medizinischer Leitlinien als „antizipierte Sachverständigenmeinung“

Tumorentität	Leitlinienstufe (S1–S3)	Histologische Mindestkriterien genannt?	TNM-Angaben enthalten?	IHC / Molekulare Diagnostik empfohlen?	Besonderheiten / Kritik
Aktinische Keratose / PEC	S3	Ja	Ja	Ja (z. B. p16, HPV)	Uneinheitliche Terminologie
Malignes Melanom	S3	Ja	Ja	Ja (BRAF, PRAME)	Sehr detailliert
Basalzellkarzinom	S2k	Implizit (keine expliziten Mindestanforderungen)	Teilweise	Nein	Keine Mindestanforderungen
Merkelzellkarzinom	S2k	Ja (begrenzt)	Ja	Ja (CK20, Chromogranin A, Synaptophysin, NSE, INSM1; Ausschlussmarker: TTF-1, CK7)	Diagnostik standardisiert, Tiefe begrenzt
Kaposi-Sarkom	S1	Nein	Nein	Ja (CD31, CD34, D2-40, HHV-8)	Unvollständig
Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	S1	Ja (bedingt)	Teilweise (TNM v. a. beim f-DFSP)	Ja (CD34)	Keine Aussage zur Resektionssituation
Talgdrüsenkarzinom	S1	Nein	Teilweise (UICC/AJCC je Lokalisation)	Ja (AR, Adipophilin, Perilipin, EMA, BerEP4)	IHC empfohlen zur DD, aber nicht als Mindeststandard festgelegt
Leiomyosarkom	S1	Ja (rudimentär)	Teilweise	Ja (Desmin, SMA, Caldesmon)	Leitlinieninhalt unvollständig, da seltene Entität
Angiosarkom	S1	Nein	Nein / nicht anwendbar	Ja (CD31, ERG; c-MYC bei strahlenassoziiert)	Wenig standardisiert
Atypisches Fibroxanthom (AFX)	S1	Nein	Nein	Ja (obligates Panel: AE1/3, S100/SOX10, Desmin, CD34/ERG)	Keine formale Empfehlung
Kutanes Lymphom (z. B. MF, SS)	S1	Ja	Ja	Ja (CD3, CD4, CD8, TCR; Klonalität)	Teilweise überholt

► **Abb. 1** Die Farbcodierung folgt einem Ampelsystem: Grün kennzeichnet klare und explizite Empfehlungen in der jeweiligen Leitlinie, Gelb steht für unklare, implizite oder nur rudimentäre Empfehlungen, die teilweise ohne vollständige Standardisierung formuliert sind, und Rot signalisiert das Fehlen konkreter Empfehlungen. Verwendete Abkürzungen: AK = aktinische Keratose; PEC = Plattenepithelkarzinom; MCC = Merkelzellkarzinom; MF = Mycosis fungoides; SS = Sézary-Syndrom; IHC = Immunhistochemie; TNM = Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation (UICC/AJCC).

schaft für Pathologie e. V. (DGP) beteiligt und von speziellem dermatopathologischen Interesse sind die histopathologischen Empfehlungen der aktinischen Keratose, Cheilitis actinica, des Morbus Bowens sowie des kutanen Plattenepithelkarzinoms [8–10, 30, 31].

Aktinische Keratose, Cheilitis actinica, Morbus Bowen

Aktinische Keratosen werden mehrheitlich in chronisch sonnenexponierter Haut hellhäutiger Menschen beobachtet und stellen eine Dysplasie der Keratinozyten der Epidermis dar. Je nach Ausprägungsgrad finden sich diese Dysplasiezeichen im unteren Drittel der Epidermis mit intraepidermaler Ausdehnung atypischer Keratinozyten. Davon abzugrenzen ist der Morbus Bowen (Plattenepithelkarzinom in situ), der eigenständig klassifiziert

wird, auch wenn sich histologische und klinische Überschneidungen zeigen können. Klar definierte histomorphologische Kriterien, die prognostizieren können, wann mit dem Übergang einer aktinischen Keratose in ein invasives Plattenepithelkarzinom zu rechnen ist, existieren derzeit nicht, die Studienlage diesbzgl. ist unzureichend. Die Empfehlungen in der Leitlinie hinsichtlich der Verwendung von klinisch/histologischen Graduierungssystemen ist nicht eindeutig formuliert, bzw. wird nicht eindeutig zwischen klinischen und histomorphologischen Graduierungssystemen differenziert: In Kapitel 3.3 (Prognostische Faktoren für den Übergang von aktinischer Keratose in ein invasives Plattenepithelkarzinom) lautet das konsensbasierte Statement: „Bestehende klinische und histologische Systeme (z. B. Klassifikation nach Olsen, Graduierung in KIN 1–3, Zählen von Läsionen) sind prognostisch nicht ausreichend validiert und damit im klinischen Alltag entbehrlich.“ Hingegen wird in Kapitel 4.1

(Klassifikation, Definition und Nomenklatur der aktinischen Keratose) ausführlich erläutert, welche histomorphologischen Graduierungssysteme angewendet werden (u. a. PRO I–III und KIN I–III) und als evidenzbasiertes Statement wird unter Nennung klinischer Scores Folgendes formuliert: „*Multiple qualitative und quantitative Faktoren integrierende Scores (z. B. AK-FAS, AKASI) verbessern die standardisierte Befunderhebung für die aktinische Keratose.*“ Somit bleibt es abschließend dem Dermatopathologen im Konsens mit den individuellen Erfordernissen vonseiten der einsendenden Kliniker überlassen, ob histomorphologische Graduierungssysteme in den Befund aufgenommen werden. Es ist kein Fehler, dies zu tun oder vice versa. Gleiches trifft für die Nennung der diversen histomorphologischen Varianten der aktinischen Keratosen zu, welche für den Kliniker oft hilfreich in der Korrelation der klinischen Befunde sein können: atrophe, hypertrophe, proliferative, akantholytische, pigmentierte, lichenoidale und bowenoidale aktinische Keratosen. Synonym zur aktinischen Keratose wird der Begriff der Cheilitis actinica im Bereich des verhornenden Plattenepithels am Lippenrot verwendet. Auch hier haben sich mehrstufige Klassifikationen bislang nicht durchgesetzt.

EXKURS: Ausflug in die Welt der ICD-Klassifizierung

Die Abkürzung ICD steht für International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten).

„Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) ist die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland“ [32]. Die aktuelle Version ist allerdings die ICD-11, die die ICD-10 ablöst/ablösen soll und fortlaufend weiterentwickelt wird, wobei es aktuell etwas unübersichtlich hinsichtlich der Geltungsbereiche der ICD-10 und 11 zugeht – hierzu wird auf der Homepage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte Folgendes publiziert und ist dort auch aktualisiert bei individuellem Interesse nachzulesen [33]:

„Die ICD-11 wurde im Mai 2019 von der WHA72² verabschiedet und trat am 01. Januar 2022 in Kraft. Seitdem können die Mitgliedsstaaten der WHO ihre Mortalitätsdaten ICD-11-codiert an die WHO berichten. Erst nach einer flexiblen Übergangszeit von mindestens 5 Jahren soll die Berichterstattung nur noch ICD-11-codiert erfolgen. Der konkrete Zeitpunkt einer Einführung der ICD-11 in Deutschland zur **Mortalitätscodierung** steht noch nicht fest.

Die Einführung der ICD-11 in Deutschland zur **Morbiditätscodierung** wird aufgrund der hohen Integration der ICD im deutschen Gesundheitswesen und der damit verbundenen Komplexität noch mehrere Jahre in Anspruch nehmen und kann auch die für die Mortalitätscodierung angedachte flexible Übergangszeit überschreiten.

„Sowohl für die Mortalitätscodierung als auch für die Morbiditätscodierung gilt, dass bis zu einer Einführung der ICD-11 im jeweiligen Anwendungsbereich die ICD-10 weiterhin die gültige amtliche Klassifikation für Deutschland bleibt – ICD-10-WHO für Mortalität und ICD-10-GM für Morbidität.“

In der aktuell gültigen Version 2024 der ICD-10-GM wird die aktinische Keratose unter dem ICD-10-Code L57.- codiert [34]. Hingegen werden In-situ-Karzinomata der Haut, einschließlich des Morbus Bowen und der Erythroplasie Queyrat, unter dem ICD-10-Code D04.- codiert [35]. Der Unterschied in den beiden Klassifikationen hinsichtlich der Einordnung der gemeinen aktinischen Keratose in chronisch UV-exponierter Haut erschließt sich den Autorinnen nicht. Die Differenzierung einer aktinischen Keratose mit ausgeprägten Dysplasien bzw. eines Morbus Bowen von einem Karzinoma in situ der Haut ist traditionell und nach aktueller Lehrmeinung nicht sinnvoll, da aktinische Keratosen sui generis als frühe In-situ-Plattenepithelkarzinome interpretiert werden [36]. Aus dem zu verwendenden Begriff der „aktinischen Keratose“ geht die Genese nicht hervor. Neben der UV-Strahlung werden noch PUVA-Bestrahlungen sowie Röntgenstrahlen, chronische Narbenareale, chronisch entzündliche Prozesse und auch chronische Dermatosen und definierte genetische Erkrankungen als Risikofaktoren für die Entstehung aktinischer Keratosen angesehen [36].

Nebenbefundlich bleibt anzumerken, dass neben der ICD-10 eine weitere Klassifikation Anwendung findet: die ICD-O-3. Seit dem 01.01.2013 wird in Deutschland für die Verschlüsselung von Tumorerkrankungen in Krebsregistern die deutschsprachige Version der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, dritte Ausgabe (ICD-O-3), erste Revision, verwendet. Im Jahr 2019 wurde diese durch die zweite Revision der deutschsprachigen ICD-O-3 abgelöst (mit Aktualisierung vom 29.01.2019, die die alten Fassungen ersetzt).

Plattenepithelkarzinom der Haut [10]

Von hoher klinischer Relevanz hinsichtlich der prognostischen Beurteilung und Auswahl der diversen Therapiemodalitäten ist die Tatsache, dass die kutanen PECKs nicht notwendigerweise aus einer aktinischen Keratose/Morbus Bowen hervorgehen müssen. Definierend für die Diagnose eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Haut ist der Nachweis „einer die Basalmembran überschreitenden endophytischen Proliferation atypischer Keratinozyten in nicht traumatisierter Haut“. Wenngleich das kutane Plattenepithel ein relativ geringes Metastasierungsrisiko aufweist, sind folgende histomorphologische Kriterien von hoher klinischer Relevanz zur Prognoseeinschätzung und folglich obligat im Befund anzugeben: vertikale Tumorfiltrationstiefe in mm, Desmoplasie, Differenzierungsgrad, perineurales Wachstum.

Der horizontale Tumordurchmesser ist ein klinisches Kriterium und somit an sich nicht im histologischen Befund zu finden. „Präoperativ sollte der maximale Durchmesser der Neoplasie bei Plattenepithelkarzinom der Haut und Morbus Bowen dokumentiert werden.“ In Analogie zur aktinischen Keratose zeigen auch die Plattenepithelkarzinome der Haut eine breite histomorphologische Mannigfaltigkeit; diese sollten ebenfalls im histologischen Befund erwähnt werden, um prognostischen Effekte Rechnung tragen zu können: adenosquamös, akantholytisch/adenoid/pseudoglandulär, bowenoid differenziert, desmoplastisch, keratoakanthomartig/Keratoakanthom, lymphoepitheliomartig, pseudovaskulär, spindelzellig/sarkomatoid, verrukös.

² WHA72: 72. Weltgesundheitsversammlung (World Health Assembly), Mai 2019 Genf, Schweiz

„Die Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut sollte anhand von histologischen und klinischen Parametern entsprechend den derzeit gültigen TNM-Systemen der UICC oder der AJCC erfolgen.“ Aktuell gilt die 8. Auflage (2017) der AJCC-/UICC-TNM-Klassifikation.

Die Leitlinie diskutiert ausführlich die derzeitigen Schwachpunkte der diversen Tumorklassifikationen. Die vorhandenen aktuellen Tumorklassifikationen (WHO/UICC/AJCC) bilden das biologische Verhalten der diversen Plattenepithelkarzinome der Haut leider noch nicht gut ab, da keine differenzierte Information vermittelt wird. Die Einteilung in „Low“- und „High-Risk“-Tumore erfolgt klinisch durch Ausmessen des Tumordurchmessers (≤ 20 mm vs. > 20 mm).

In keiner der vorhandenen Klassifikationen sind prognostische Angaben enthalten.

Von großer Wichtigkeit, insbesondere für die Einschätzung des Metastasierungsrisikos, ist die morphometrische Bestimmung der vertikalen Tumordicke in mm. Diesbezüglich ist die Leitlinie nicht eindeutig in ihrer methodischen Formulierung zur Tumordickenmessung. Diese wird in den Annotationen der Tabellen 9 (Seite 46) und 10 (Seite 48) der Leitlinie wie folgt gemessen: vom „Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors“. Die Leitlinie empfiehlt weiter die Messung der „Tumordicke vom Stratum granulosum bzw. dem Boden einer Ulzeration bis zur tiefsten Infiltration“... und „Die Tumordicke wird ... immer von der höchsten Erhebung (dort Stratum granulosum) unabhängig von einer Ulzeration bis zur tiefsten Infiltration gemessen“... [10, 37–40].

Da diese Messungen jedoch nicht identisch sind, stellt die Wahl des Referenzpunktes – höchste Erhebung oder benachbarte Epidermis – insbesondere bei hyperkeratotischen oder ulzerierten Tumoren eine entscheidende Variable dar. Hieraus ergeben sich methodische Fragestellungen und potenzielle Uneindeutigkeiten in der morphometrischen Bestimmung der Tumordicke. Diese Frage ist von großer Relevanz, da eine Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder eine vertikale Tumordicke > 6 mm zu einem Upgrade in der T-Kategorie auf T3 führen. In ► **Abb. 2** sind Beispiele dieser verschiedenen Tumordickenmessungen an 4 verschiedenen Plattenepithelkarzinomen der Haut visualisiert (► **Abb. 2**).

Die histologische Tumormessung unterliegt einer nicht standardisierbaren Schrumpfung durch Fixation und Ex-vivo-Verarbeitung des Gewebes. Das Ausmaß dieser Schrumpfung ist interindividuell und abhängig von Alter, Lokalisation und Tumorentität, wie eine aktuelle multizentrische Real-World-Studie an 401 Fällen zeigen konnte [41]. Dort lagen die mittleren Reduktionen bei 21% (Länge), 30,7% (Breite) und 28% (Dicke), wobei die stärkste Schrumpfung direkt postoperativ vor der Fixation auftrat. Interessanterweise hatte die Formalinfixierung in dieser Studie nur einen geringen Einfluss auf die Maße. Die Spannbreite individueller Schrumpfung reichte jedoch bis zu 46,7%, sodass histologische Maße nicht einfach in klinische Maße überführt werden können. Dennoch dienen histologische Messungen routinemäßig als Grundlage für klinische Entscheidungen – ein Widerspruch, der in der interdisziplinären Kommunikation offen thematisiert werden sollte.

Unabhängig von dieser Problematik bleibt festzuhalten, dass die in mehreren Leitlinien formulierten Empfehlungen zur Messung der Tumordicke teilweise unklar und missverständlich bleiben – insbesondere, wenn nicht explizit angegeben wird, von welchem Referenzpunkt (z. B. von der Tumoroberfläche oder vom Stratum granulosum der umgebenden Epidermis) gemessen werden soll. Diese Unschärfe wird durch die Schrumpfungproblematik nicht relativiert, sondern im Gegenteil verschärft.

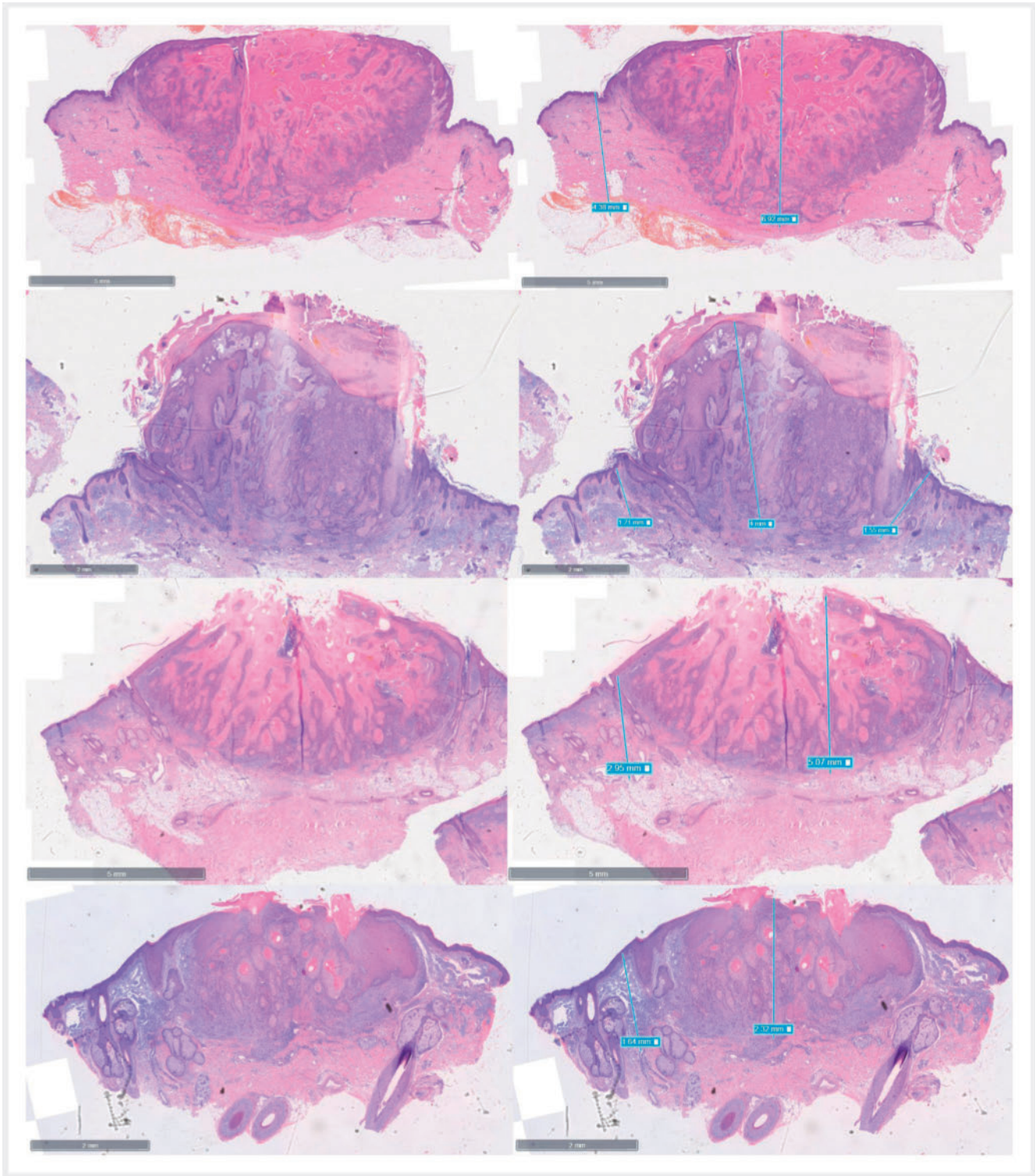
Ebenfalls nicht eindeutig in der Leitlinie wird die Bestimmung und Befundung bzw. Bedeutung der Perineuralscheideninfiltration (PNI)/perineuralen Invasion erläutert, wengleich auch der Nachweis dieser zum Upgrade in der T-Kategorie qualifiziert. Die Leitlinie drückt sich diesbzgl. hier wie folgt aus: „Wichtig ist, dass diese mikroskopisch, klinisch als auch radiologisch nachweisbar sein kann“ und „Eine perineurale Invasion als Kriterium für T3 ist definiert als klinische oder radiologische Beteiligung benennbarer Nerven ohne Beteiligung der Foramina oder der Schädelbasis“. Und welche Konsequenz hat dies in der weiteren Behandlung? „Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei Vorliegen einer ausgedehnten Perineuralscheideninfiltration durchgeführt werden.“

Folgende Fragen ergeben sich hier für die histopathologische Beurteilung und Tumorklassifikation:

- *Bedingt jede histomorphologisch sichtbare perineurale Proliferation von Tumorzellen am HE-Schnitt der kleinen dermalen/subkutanen Nervenäste ein Upgrading auf T3?*
- *Sind diese kleinsten Nervenäste – wie es die Leitlinie empfiehlt – „benennbar“? Wer benennt sie?*
- *Ab wann liegt eine **ausgedehnte** Perineuralscheideninfiltration vor, die entsprechend der Leitlinienempfehlung eine adjuvante Radiotherapie indiziert?*

Die PNI wird histologisch wie folgt definiert, wobei diese Definitionen den Arbeiten von Liebig C et al. und Massey PR et al. folgen: das Eindringen von Tumorzellen in oder um die Nervenstrukturen. Dabei können die Tumorzellen in Epineurium, Perineurium und/oder Endoneurium. Zusätzlich wird PNI diagnostiziert, wenn Tumorzellen in engem Kontakt mit mindestens einem Drittel des Nervenumfangs stehen, selbst wenn sie nicht in die Nervenschichten eingedrungen sind [42, 43].

Pragmatischerweise und unabhängig von der individuellen Benennbarkeit der betroffenen Nerven (sui generis ist anatomisch jeder Nerv benennbar, somit gibt es keine unbenennbaren Nervenäste) interpretieren es die Autoren hier so, dass der histomorphologische Nachweis der PNI im histopathologischen Befund genannt werden soll, sobald er vorhanden ist und die entsprechenden klinisch-therapeutischen Auswirkungen sowie finale Tumorklassifikation dann im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards in der Summe aller vorliegenden klinischen, histopathologischen und radiologischen Befunde festgelegt werden sollen. Sofern an kleinen Biopsien oder oberflächlichen Präparaten eine PNI darstellbar ist, soll diese genannt werden, von einer Pn0-Klassifikation an einer kleinen Biopsie sollte aufgrund der unzureichenden Probengröße und des möglicherweise nicht repräsentativen Tumorauschnitts abgesehen werden. Eine Orientierung an Liebig C et al. hinsichtlich der Definition einer PNI und die Klassifikation der PNI nach der Anzahl der betroffenen Nervenäste nach Massey PR et al. werden



► **Abb. 2** Abgebildet sind vier verschiedene invasive kutane Plattenepithelkarzinome. HE-Färbung. Vergrößerung ist angegeben mittels Maßstabsbalken links in der unteren Bildecke. Linke Reihe: Tumor ohne Messungen. Rechts zugehöriger Tumor mit den beiden verschiedenen Messmethoden zur Bestimmung der vertikalen Tumordicke: dezentrale Messung: vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors. Zentrale Messung: Die Tumordicke wird von der höchsten Erhebung (dort Stratum granulosum) unabhängig von einer Ulzeration bis zur tiefsten Infiltration gemessen. Der Logik folgend weisen die diversen Messungen an denselben Tumoren unterschiedliche Tumordicken auf.

empfohlen, wobei hier nur die sog. extensive (e)PNI von prognostischer Relevanz zu sein scheint [42,43]. Die Autoren beschreiben die Klassifikation der PNI mittels Zählung der betroffenen distinkten Nerven an einem repräsentativen Schnitt. Es soll nicht eine Addition von betroffenen Nerven auf verschiedenen Anschnitten durch den Tumor erfolgen. Hierbei wird eine fokale PNI (1 betroffener Nerv/Schnitt), eine moderate PNI (2–4 betroffene Nerven/Schnitt) und die extensive PNI (ePNI) mit ≥ 5 betroffenen Nerven/Schnitt genannt. Von diesen zeigte in der Untersuchung von Massey et al. nur die ePNI eine statistisch signifikante Korrelation mit einem schlechten Outcome der Patienten sowie relevante Assoziation mit lokalem Rezidivrisiko und Disease-specific death. Die Bestimmung der ePNI ist aktuell ein sehr geeigneter prognostischer Parameter und scheint zweckmäßig, die in der Leitlinie des Plattenepithelkarzinoms genannte „ausgedehnte“ PNI morphologisch derzeit am besten zu spiegeln [43].

Die prognostische Relevanz der ePNI wird in mehreren Studien berichtet, wobei der Nachweis statistischer Signifikanz häufig auf univariaten Analysen beruht und nicht in allen Arbeiten durch multivariate Modelle bestätigt wurde. Entsprechend ist die Datenlage heterogen und eine abschließende Bewertung der unabhängigen prognostischen Bedeutung derzeit nicht möglich. Auch die von Massey et al. vorgeschlagene Klassifikation zur Graduierung der PNI ist bislang nicht standardisiert, weist eine relevante Interobserver-Variabilität auf und wird in der aktuellen Leitlinie nicht berücksichtigt. Ihre praktische Anwendbarkeit bleibt daher eingeschränkt [43–45]. Für das Plattenepithelkarzinom werden diesbzgl. folgende Faktoren genannt, welche bei Vorliegen im Befund genannt werden sollen:

- histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Haut),
- morphometrisch gemessene Tiefenausdehnung in Bezug auf die anatomische Schichtung (in Analogie zum Clark-Level beim malignen Melanom),
- Messung der Tiefenausdehnung, laut Leitlinie „ab einer Invasionstiefe von 2 mm“ (Angabe in mm) analog zur Breslow-Tumordicke beim malignen Melanom,
- bei Vorliegen Angabe zum Vorhandensein einer PNI, eines Gefäßeinbruchs oder einer geringen Differenzierung,
- Beurteilung der Resektionsränder („Vollständigkeit der Resektion des invasiven Tumoranteils“).

Die Leitlinie thematisiert die histopathologische Aufarbeitung und/oder Befundung der Wächterlymphknoten nicht, da generell keine „validen Daten zur prognostischen und therapeutischen Wertigkeit ...“ vorliegen, somit derzeit gar keine generelle Empfehlung zur Wächterlymphknotenbiopsie ausgesprochen wurde.

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Registernummer 032-0240L [11]

Die aktuell gültige Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms liegt derzeit als Version 3.3, Stand Juli 2020 mit einer Gültigkeit bis 2025 vor. Parallel finden kontinuierliche Aktualisierungen alle 1–2 Jahre statt (aktuell findet eine Überarbeitung der Leitlinie statt, geplante Fertigstellung 31.10.2025). Aktualisierungen der Leitlinie können unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom> eingesehen werden. Die histologische Diagnostik des malignen Melanoms (MM) ist als Grundlage jedweder weiteren Therapie zwischenzeitlich ausgiebig definiert und beschrieben und die entsprechenden Befundkomponenten sind gut etabliert. Die Diagnose des MM ist mehrheitlich in der histologischen Routinediagnostik unproblematisch. In einzelnen Fällen komplexer Tumoren, zur definierten Tumordickenbestimmung in entzündlichen Läsionen, zur Bestimmung des Resektionsrands sowie der Beurteilung der Wächterlymphknoten kommen ergänzende immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen zum Einsatz. Zur intensivierten Lektüre dieses Themenbereichs der Diagnostik wird auf die Arbeit von Müller CS verwiesen [46]. Standard für die histologische Befundung ist die aktuelle AJCC-Klassifikation der Melanome auf Basis der aktuell gültigen TNM-Klassifikation. Die Bestimmung des Tumortyps nach der WHO-Klassifikation wird als „wünschenswert“ genannt. Der Clark-Level wird nicht mehr als primärer prognostischer Parameter empfohlen, muss daher im histologischen Befund standardmäßig nicht mehr genannt werden. Die Angabe erfolgt in der Praxis mitunter noch auf Wunsch der einsendenden Kliniker, stellt jedoch keinen wissenschaftlich validen Grund dar und ist in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen.

Es sei darauf hingewiesen, dass auch in der Befundung des MM, logisch folgend und in der Leitlinie empfohlen, eine mikroskopische Befundbeschreibung erfolgen soll, die die wesentlichen „zur Diagnose führenden“ histologischen Kriterien beschreibt. Des Weiteren sind die Anwendung immunhistochemischer und/oder molekularpathologischer Untersuchungen zu nennen, sofern sie durchgeführt wurden. Wie bei allen Malignomen ist die Beurteilung des Resektionsrands erforderlich. Assoziierte spezifische Entitäten (bspw. blaue Nävi, kongenitale Nävi) bzw. spezifische Differenzierungsmuster (spitzoide Varianten) sollen im Befund genannt werden. Auf schwierige und komplexe diagnostische Melanomtypen soll hingewiesen werden.

Hinsichtlich der histologischen Beurteilung der Wächterlymphknoten ist die Leitlinie sehr ausführlich und benennt sowohl Methodik als auch Befundkomponenten explizit.

„Es sollen folgende Informationen im histopathologischen Befund des Wächterlymphknotens enthalten sein:

1. Nachweis von Nävus- oder Melanomzellen,
2. im Fall von Melanomzellen Angabe prognostisch wichtiger Parameter,
3. größter Durchmesser der Mikrometastase.“

Die erforderliche aufwendige technisch-makroskopische Aufarbeitung sowie der Umfang der durchgeführten Färbungen und immunhistochemischen Untersuchungen soll sich an den Angaben der Leitlinie sowie national-internationalen Konsensusprotokollen orientieren [47]. Die umfangreiche Aufarbeitung des Materials erfolgt zur Erfassung kleiner Tumorabsiedlungen sowie isolierter Melanomeinzellen. Das individuell verwendete Antikörperpanel erfolgt leitliniengemäß zur Detektion von Tumorzellinfiltraten, Verifizierung der Liniendifferenzierung sowie differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer nodaler Infiltrationen und soll im Befund genannt werden. Aktuell bleibt in der Leitlinie noch offen, welche „Parameter als Maß der (nodalen) Tumorlast und der Tumorzellokalisierung“ von aussagekräftiger prognostischer Relevanz sind. Daher handhaben es die Autoren hier im Alltag auf deskriptiver Basis so, die nodalen Tumorzellinfiltrate morphometrisch zu vermessen, das tiefst infiltrierende Tumornest zu vermessen, die Lage im Lymphknoten deskriptiv zu beschreiben und auch Angaben zur Zahl der Tumorzellen zu machen, eine mögliche Kapselinvasion zu erfassen, um den Kliniker in die Lage zu versetzen, die Tumorlast im Wächterlymphknoten selbst zu beurteilen und ggf. nach den bekannten Klassifikation einzuteilen [48]. Wichtig ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung nodaler melanozytärer Nävi; hierzu wird auf die Arbeit von Müller CS verwiesen [49].

S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Registernummer 032-021 [12]

Die kürzlich aktualisierte Leitlinie Basalzellkarzinom (BZK) der Haut hat eine Gültigkeit bis 31.12.2028 und enthält wenig Neuerungen von histopathologischem Interesse im Vergleich zur vorherigen Version [12, 50]. Zu den wichtigsten histologischen Subtypen zählen das noduläre (früher: knotig/solide), das superfizielle, das infiltrative und das sklerodermiforme Basalzellkarzinom. Die Sicherung der Diagnose erfolgt am Exzisionsmaterial nach Entnahme von Biopsie oder therapeutischer Komplettextzision. Eine immunhistochemische Untersuchung ist im Regelfall nicht erforderlich, kann jedoch in spezifischen Differenzialdiagnosen entscheidend sein. So kann z. B. BerEP4 oder Bcl-2 zur Abgrenzung gegenüber Trichoepitheliomen beitragen, EMA oder p63/p40 gegenüber Plattenepithelkarzinomen hilfreich sein und CK20 mit typischem perinukleärem Muster (sowie Chromogranin A, Synaptophysin, INSM1 bei Bedarf) bei der Differenzierung zum Merkelzellkarzinom unterstützen. Es wird empfohlen, den vertikalen Tumordurchmesser/Tumordicke in mm (Messung vom Stratum granulosum bis zum tiefsten Tumorteil) anzugeben und die Resektionsränder zu beurteilen. „Auch bei Flachabtragungen sollte unter Angabe der Entnahmekategorie eine orientierende Tumordicke angegeben werden.“ Sofern am individuellen Exzidat bestimmbar, soll der histologische Subtyp (siehe WHO-Klassifikation) genannt werden, wobei die mögliche Inhomogenität der Tumoren berücksichtigt und gegebenenfalls eine Untersuchung an Stufenschnitten erfolgen soll: noduläre, superfizielle, infiltrative und sklerodermiforme Subtypen; mikronodulär, fibroepithelial (Pinkus-Tumor), adnexale differenziert, basosquamös und weitere [51]. Mischdifferenzierungen sollen erwähnt werden. Die größte Genauigkeit

zur histologischen Detektion subklinischer Ausläufer wird mit einer lückenlosen Randaufarbeitung (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie) erzielt [52, 53].

Hinsichtlich der Morphometrie des Tumors positioniert sich die Leitlinie recht eindeutig:

„Messungen der horizontalen Tumorausdehnung obliegen dem Kliniker, am fixierten Gewebe sind die Angaben nicht hilfreich und oftmals nicht zu bestimmen. Die Festlegung des mikroskopischen horizontalen und tiefen Randabstandes entfällt bei Teil- oder Probeexzisionen, erübrigt sich bei getrennter Randaufarbeitung und ist bei multizentrischem Wachstum irreführend.“ Diese mikromorphometrischen Messungen sind daher nicht erforderlich. Die in den diversen Krebsregistern abgefragten Abmessungen des Tumors sind daher bis auf die vertikale Tumordicke vom Kliniker anzugeben und klinische Maße.

„Analog zum Plattenepithelkarzinom kann eine TMN-Klassifikation (UICC) erfolgen. Allerdings ist diese im klinischen Alltag nicht hilfreich, da die T-Klassifikation zu grob ist und ein positiver N- und M-Status sehr selten vorkommt. Daher sind diese Angaben beim BZK nicht erforderlich.“ Es ist daher nicht erforderlich, in der Diagnose des BZK eine TNM-Klassifikation anzugeben.

S2k-Leitlinie Kutane Lymphome, Registernummer 032-027 [13]

Das Update dieser Leitlinie stammt vom 01.09.2021 und besitzt eine Gültigkeit bis zum 31.08.2026 [13, 14]. Von Relevanz für den Dermatopathologen sind in der feingeweblichen Diagnostik mehrere Faktoren: Zunächst erfolgt die Einteilung der kutanen Lymphome entsprechend der aktuellen WHO/EORTC-Klassifikation [54]. Es muss eine Unterscheidung zwischen primär kutanen und extrakutan disseminierten Lymphomen getroffen werden. Die Diagnose eines kutanen Lymphoms erfolgt durch Biopsie einer repräsentativen Läsion der Haut PLUS immunhistologische Zusatzuntersuchungen PLUS molekularbiologische Klonalitätsanalyse PLUS klinisch-pathologischer Befundkorrelation. Technisch wird in der aktuellen Version der Leitlinie bzgl. der Klonalitätsanalysen auf das BIOMED-2-Protokoll verwiesen [55]. Gegebenenfalls werden zwischenzeitlich aktualisierte Assays mit Primer-Sets aus dem BIOMED2-Primer-Pool verwendet. Diesbezüglich bleibt die 2026 anstehende Aktualisierung der Leitlinie abzuwarten.

Hinsichtlich der Stadieneinteilung bleibt zu bemerken, dass diese nicht vom Dermatopathologen angegeben werden kann, da bspw. für die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom eine überarbeitete TNMB-Klassifikation (B = Blood) verwendet wird, deren Komponenten dem Dermatopathologen im Detail mehrheitlich nicht bekannt sein dürften [56, 57]. Für die übrigen kutanen Lymphome (ausgenommen Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom) wird die Verwendung einer eigenständigen TNM-Klassifikation von ISCL/EORTC empfohlen, welche allerdings keine prognostische Relevanz besitzt [58]. Auf die differenzialdiagnostischen Faktoren, Schwierigkeiten und Herausforderungen in der Alltagsdiagnostik kutaner Lymphome, insbesondere der diversen Formen und Varianten der Mycosis fungoides geht die Leitlinie nicht ein. Ebenso gibt es keine Angaben zu den diversen verwendbaren immunhistochemi-

schen Panel-Untersuchungen, welche Antikörper „verpflichtend“ zu verwenden wären. Hierzu wird auf die aktuelle WHO-EORTC-Klassifikation der kutanen Lymphome verwiesen.

Von therapeutischer Relevanz ist die Untersuchung der Biopsien auf eine Expression von CD30 und differenzialdiagnostischen Abgrenzung der übrigen CD30-positiven Lymphoproliferationen. Im Falle der niedrig malignen primär kutanen B-Zell-Lymphome empfiehlt sich eine Untersuchung auf Borrelien, welche eine antibiotische Therapie solitärer Läsionen nach sich ziehen kann. Eine molekularpathologische Untersuchung auf Borrelien-DNA mittels PCR wird nicht explizit empfohlen.

S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut), Registernummer 032-023 [15]

Das Merkelzellkarzinom ist die gleichnamige Bezeichnung für das primäre kutane neuroendokrine Karzinom. Stand dieser Leitlinie ist der 30.06.2022 bei Gültigkeit bis zum 30.06.2026 [15, 16]. Es wird die histologische Untersuchung der Tumoren bevorzugt am Gesamtexzidat bzw. an der Biopsie empfohlen und eine stufenweise differenzialdiagnostische Immunphänotypisierung zur histogenetischen Einordnung der epithelial-neuroendokrinen Differenzierung empfohlen. Empfohlen werden folgende Antikörper zum Nachweis der epithelial/neuroendokrinen Liniendifferenzierung der Tumorzellen: CK20, Chromogranin A, NSE. Weitere Antikörper zum Ausschluss histomorphologischer Differenzialdiagnosen (Melan A, TTF-1, u.w.m.) werden genannt und sind im Detail der Leitlinie zu entnehmen. Folgende Parameter sind aufgrund prognostischer Relevanz im Befundbericht anzugeben:

- morphometrische und mikroanatomische Tumorausdehnung,
- Wachstumsmuster (nodulär/infiltrativ),
- Lymphangioinvasion,
- Resektionsstatus,
- sichere differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Tumorentitäten.

Erwähnt werden eine „Quantifizierung der CD8[+]-Tumor-infiltrierenden Lymphozyten... als zusätzlicher relevanter Marker für die Vorhersage des Patientenergebnisses“ sowie „die Diversität des T-Zellinfiltrats – gemessen am T-Zellrezeptor-Repertoire“ – jedoch gibt es hierzu keine weiteren erläuternden Empfehlungen in der Leitlinie. Da aktuell die Form der Karzinogenese von unklarer prognostischer Relevanz ist, wird keine Empfehlung zur Differenzierung Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV)-positiver versus -negativer Tumoren gegeben.

Über die histologische Detaildiagnostik und empfohlene Immunphänotypisierung der Wächterlymphknoten gibt die Leitlinie in ihrer aktuellen Fassung keine Auskunft. Was genau mit der Angaben „erhöhtem Risiko eines falsch negativen Befundes“ im Wächterlymphknoten gemeint ist, beantwortet die aktuelle Leitlinie nicht.

Die Stadieneinteilung erfolgt aktuell den klinischen Parametern entsprechend und histologische Faktoren wie histologischer Subtyp sind dazu derzeit nicht erforderlich. Die histologische Primärdiagnostik am Schnellschnitt wird nicht empfohlen.

S1-Leitlinie Kaposi-Sarkom, Registernummer 032-025 [17]

Die Leitlinie gilt bis 30.09.2026 und wurde am 01.10.2021 gültig. Für die dermatopathologische Befundung gibt die Leitlinie keine wirklich relevanten oder strittigen Empfehlungen, welche über die Tumordiagnose hinausgehen [17, 18]. Es erfolgt die Unterscheidung in 3 histologische Stadien: Patch-Stadium, Plaque-Stadium und noduläres Stadium/Tumorstadium). Histologische Varianten umfassen das „Lymphangioma-like“, „Pyogenic granuloma-like“, intravaskuläre und anaplastisches Kaposi-Sarkom. In mehr als 95% aller Fälle eines Kaposi-Sarkoms ist eine virale Tumorgenese durch HHV8 ursächlich für die Erkrankung. Empfohlen werden in der histologischen Diagnostik HE-, PAS-, Van-Gieson- und Eisenfärbungen sowie die Immunphänotypisierung mit CD31, CD34 und Podoplanin (D2-40) sowie Bestimmung des Proliferationsindex (MiB 1/Ki-67). Zudem wird der immunhistochemische und/oder molekularpathologische Nachweis von HHV-8-LANA-Antigen oder DNA empfohlen. Weitere befundrelevante histomorphologische Parameter wie tumormorphometrische Angaben, Resektionsstatus, Resektionsstatus etc. werden in der Leitlinie nicht genannt. Die histologische Diagnostik ist Bestandteil der Diagnostik aller 5 verschiedenen klinisch-epidemiologischen Typen des Kaposi-Sarkoms.

S1-Leitlinie Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSP), Registernummer 032-026 [19]

Diese Leitlinie ist gültig seit 23.08.2018 und wird derzeit überarbeitet [19, 20]. Nach WHO-Klassifikation wird das DFSP als oberflächlicher fibroblastärer mesenchymaler Tumor mit storiformer Architektur definiert, der mehrheitlich eine *COL1A1: PDGFB* Translocation aufweist [59]. Die Diagnose wird durch biopsische Sicherung gestellt. Die Leitlinie nennt die charakterisierenden histomorphologischen Befunde, die diagnosesichernde Expression von CD34 sowie die möglicherweise zugrundeliegenden molekularpathologischen Befunde sowie histologische Differenzialdiagnosen: zellreiches Dermatofibrom, plaque-like CD34-positives dermales Fibrom, Dermatofibrom und die abzugrenzenden „prognostisch ungünstigen pleomorphen Sarkome der Haut“, Leiomyosarkom, maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) oder das spindelzellige maligne Melanom. Immunhistochemische Panel zur Differenzierung o. g. Differenzialdiagnosen nennt die Leitlinie nicht. Befundrelevante morphometrische Anforderungen stellt die Leitlinie nicht. Empfehlungen zur molekularpathologischen Diagnostik gibt die Leitlinie nicht, sondern zählt diese nur auf: Translokation 17q22; 22q13, mit Fusion der Gene *COL1A1* und *PDGF-beta* (unter Ausbildung eines Ringchromosoms), *COL6A3-PDGFD*-Genfusion, *EMILIN2-PDGFD*-Genfusion. Diese möglicherweise therapielevanten Mutationen implizieren die

molekularpathologische Analyse am Primarius, wenngleich dies in der Leitlinie nicht explizit gefordert wird. „Eine verbindliche Stadieneinteilung des DFSP existiert nicht.“ Laut WHO wird die AJCC/UICC-TNM-8-Klassifikation nur beim fibrosarkomatösen DFSP angewendet [59]. Es bleibt abzuwarten, ob das aktuell ausstehende Leitlinien-Update detailliertere histopathologische Anforderungen stellen wird.

S1-Leitlinie Kutane Angiosarkome, Registernummer 032-056 [21]

Die WHO definiert das Angiosarkom als einen aggressiven, malignen Tumor, der die morphologischen und immunhistochemischen Merkmale endothelialer Zellen in unterschiedlicher Weise nachbildet [60]. Stand dieser Leitlinie ist der 04.01.2021, sie ist gültig bis 03.01.2026 und umfasst „maligne kutane Angiosarkome inklusive der Angiosarkome auf der Basis eines chronischen Lymphödems und der Angiosarkome nach Bestrahlung“ [21, 22]. Von histopathologischer Relevanz ist die Aufzählung definierender morphologischer Kriterien, histologischer Differenzialdiagnosen sowie der Notwendigkeit immunhistochemischer Paneluntersuchungen, da mit einer differenziellen Immunexpression zu rechnen ist, die eine Vielzahl von Fehlermöglichkeiten in der Interpretation der Läsionen auf histopathologischer Ebene zulassen. Empfohlen werden folgende Antikörper: D2–40 Podoplanin, LYVE-1, PROX-1, α SMA, Faktor VIII, CD31 PECAM, CD34, ERG, Fli-1 und Ki67. Abzugrenzen sind die epitheloiden Angiosarkome mit Expression von Zytokeratinen sowie lokalisationstypische Entitäten (bspw. atypische vaskuläre Proliferationen der vorbestrahlten Brust). Die Verwendung dieser Immunpanels soll im histopathologischen Befund mitgeteilt werden. Die Untersuchung der Expression von c-MYC im Rahmen strahlenassoziierter Angiosarkome wird genannt, hierbei korrelieren die Befunde der immunhistochemischen Färbung mit der durch FISH nachweisbaren c-MYC-Amplifikation [61]. Weitere molekularpathologische Untersuchungen werden mangels therapeutischer Relevanz nicht empfohlen. Zudem empfiehlt die Leitlinie die Nennung morphometrischer Tumorparameter, Invasionstiefe/Tumordicke, Nachweis von Mitosen und Nekrosen. Hinsichtlich der Beurteilung der Resektionsränder weist die Leitlinie auf das charakterisierende multifokale Wachstum (sog. „skip lesions“) hin, was die Beurteilung vermeintlich tumorfreier Resektionsränder unabhängig von der verwendeten Methode der Gewebeaufarbeitung deutlich erschwert und einschränkt. Aufgrund dieser fehlenden Daten wird das Angiosarkom aktuell auch nicht in der Leitlinie zur MKC-Chirurgie erwähnt [52, 53].

Die Leitlinie nennt zur Klassifizierung das AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, welches Weichteilsarkome basierend auf TNM und Tumorgrading (G) klassifiziert und hierbei dem Gradingssystem der French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) folgt, wobei für die Sarkome der Kopf-Hals-Lokalisation sowie Rumpf und Extremitäten eigene Stagingssysteme existieren. Die WHO-Klassifikation weist zusammenfassend kurz darauf hin, dass die derzeitigen Tumorklassifizierungssysteme nicht anwendbar sind [60].

S1-Leitlinie Atypisches Fibroxanthom (AFX) und pleomorphes dermales Sarkom (PDS), Registernummer 032-057 [23]

Diese Leitlinie weist den Stand vom 30.06.2021 auf und hat eine Gültigkeit bis zum 29.06.2026 [23, 24]. In dieser Leitlinie werden das AFX und das PDS gemeinsam behandelt, da es sich hierbei um histomorphologisch, genetisch sowie epigenetisch Varianten eines Tumorspektrums handelt. Die Diagnosestellung erfolgt durch histopathologische Untersuchung und stellt derzeit eine Ausschlussdiagnose dar. Aufgrund des unterschiedlichen Wachstumsmusters von AFX und PDS kann die Diagnose nicht an oberflächlichen Proben gestellt werden, sondern muss an tiefreichenden spindelförmigen Exzisionsbiopsien bzw. am Gesamtexzidat gestellt werden. Die Leitlinie nennt die histomorphologischen Befundkriterien sowie feingeweblichen Varianten beider Tumoren und benennt explizit die erforderlichen immunhistochemischen Färbungen, welche in der Diagnosestellung Verwendung finden sollen. Hierbei wird unterschieden in obligate und fakultative Marker. Zu den obligat anzuwendenden Markern zur Verifizierung/Falsifizierung einer Linienspezifität zählen AE1/3, KL1, CAM5.2 als Panzytokeratin-Marker, S100 und Sox10 als melanozytäre Differenzierungsmarker, Desmin und CD34/ERG. Unter die fakultativen Marker fallen CD10, α SMA, PDGFRB, CD99, Prokollagen-1, CD68/Ki-M1 p. Zudem werden ausführlich die bekannten molekularpathologischen Befunde genannt, welche jedoch aktuell nicht in den histopathologischen Primärbefunden Eingang finden. Bei prognostischer Relevanz sind folgende morphometrische sowie mikroanatomische Faktoren unbedingt im histopathologischen Befund zu nennen: vertikale Eindringtiefe, Infiltration tiefer liegender Strukturen, perineurale Invasion oder Gefäßinvasion. Ebenso relevant ist der Resektionsstatus nach operativer Therapie: Hier empfiehlt die Leitlinie die vollständig Tumorexzision mit Sicherheitsabständen, welche abhängig von der verwendeten Methodik (mikrografisch kontrollierter Chirurgie versus weite Exzision) und der anatomischen Lokalisation der Tumoren variieren. Im Verlauf kann es erforderlich werden, die initiale histologische Tumordiagnose im Falle inoperabler oder metastasierter Befunde um möglicherweise therapierelevante molekulargenetische Untersuchungen, Mutationslast, Expression von PD-L1 sowie Nachweis von tumorinfiltrierenden Lymphozyten zu ergänzen.

S1-Leitlinie Dermales und subkutanes Leiomyosarkom, Registernummer 032-060 [25]

Hierbei handelt es sich um eine noch junge Leitlinie mit Stand vom 02.03.2023, welche bis 01.03.2028 Gültigkeit besitzt [25–27]. Die Leitlinie umfasst die sog. superfiziellen Leiomyosarkome (LMS), welche die dermalen und subkutanen Tumoren beinhalten und von den LMS der tiefen Weichgewebe abzugrenzen sind. Die dermalen Tumoren entstammen den Haarbalgmuskeln („pilär“), Dartosmuskeln bzw. areolären Muskeln, während die subkutanen LMS aus der Muskulatur der Gefäße des subkutanen Fettgewebes entstammen. Die Leitlinie benennt ausführlich die

morphologischen Charakteristika der Tumoren, die immunhistologischen Befunde sowie histologischen Varianten sowie Differenzialdiagnosen. Benannt werden eine tumordefinierende Ko-Expression von Aktin, Desmin, Caldesmon zur Diagnose-sicherung sowie ergänzende immunhistologischen Ausschlussdiagnostik einer anderweitigen Liniendifferenzierung der spindeligen Neoplasien. Die Ko-Expression von Fumarathydratase und 2-Succino-Cystein charakterisiert die hereditäre Leiomyomatose. Aufgrund seiner prognostischen Relevanz wird die Ausmessung und Angabe der Tumordinfiltrationstiefe in mm sowie Angabe des Differenzierungsgrads im histopathologischen Befund empfohlen. Wengleich die Mitoserate aktuell noch nicht als unabhängiger Risikofaktor gezeigt werden konnte, sollte diese im histologischen Befund angegeben werden. Die derzeit geltende 8. Auflage (2017) der AJCC/UICC-Klassifikation erfasst die oberflächlichen Leiomyosarkome nicht separat, eine einheitliche Tumorklassifikation existiert daher derzeit nicht. Es wird daher aktuell die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung analog der Weichteilsarkome an Stamm und Extremitäten bzw. am Kopf und Hals angeraten. Analog zu den AFX/PDS wird hinsichtlich der chirurgischen Therapie die vollständig Tumorexzision mit variablen Sicherheitsabständen empfohlen, die abhängig von der verwendeten Methodik (mikrografisch kontrollierter Chirurgie versus weite Exzision) und der anatomischen Lokalisation der Tumoren im Konsens mit dem Patienten festgelegt werden. In inoperablen oder metastasierten Fällen besteht die Möglichkeit der ergänzenden molekularpathologischen Untersuchung im Rahmen seltener Tumoren im MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication)-Programm des nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen und Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) des Deutschen Krebsforschungszentrums.

S1-Leitlinie Talgdrüsenkarzinom, Registernummer 032-061 [28]

Diese Leitlinie wurde initial 2024 im JDDG publiziert [29], die Anmeldung bei der AWMF erfolgte nachträglich am 09.12.2024 und die Fertigstellung als AWMF-Dokument ist für den 01.11.2025 geplant [28].

Die Leitlinie verwendet die derzeit häufigste lokalisationsbasierte Unterscheidung der Talgdrüsenkarzinome in die periokulären und extraokuläre Formen. Weitere Unterteilungen in Pauci-mutierte, mit UV-Strahlungs-Schädigungsprofil und mikrosatelliteninstabile (MSI) Talgdrüsenkarzinome sind nicht Gegenstand der vorliegenden Leitlinie. Die Diagnose erfolgt durch histopathologische Befundsicherung an ausreichend großen Probebiopsien bzw. am Gesamtexzidat. Von einer Schnellschnittdiagnostik an Gefrierschnitten wird abgeraten. Im periokulären Bereich werden ggf. Mapping-Biopsien zur Ausbreitungsdiagnostik in klinisch unauffälliger Haut bei multifokalem Ausbreitungsmuster („skipped areas“) empfohlen. Die Leitlinie beschreibt die histomorphologischen Charakteristika der Tumore. Immunhistochemische Untersuchungen können insbesondere zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von bspw. Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen er-

forderlich werden: Faktor XIIIa, Androgen-Rezeptor, Adipophilin, Perilipin und BerEP4 werden im Rahmen eines solchen immunhistochemischen Differenzierungspanels empfohlen, wobei ein variabler Expressionsverlust in entdifferenzierenden Tumoren zu beachten ist. Aktuell gibt es keine spezifische Klassifikation für die Talgdrüsenkarzinome, weshalb zur Stadienbestimmung die bestehende UICC-Klassifikation für Hauttumoren verwendet werden kann. Hinsichtlich der periokulären Talgdrüsenkarzinome empfiehlt die Leitlinie die Einordnung gemäß der 8. Ausgabe der AJCC-Klassifikation für Lidkarzinome. Tumoren, die an Vulva, Penis oder im Perianalbereich auftreten, werden aufgrund ihrer Seltenheit nicht gesondert behandelt, können jedoch den jeweiligen Klassifikationen der UICC oder AJCC zugeordnet werden. Auf ein möglicherweise zugrundeliegendes Muir-Torre-Syndrom und hierfür erforderliche Diagnostik sollte im histopathologischen Befund dringlich hingewiesen werden. Unabhängig vom Typ des Karzinoms und der klinischen Umstände wird die operative Entfernung des Tumors mittels MKC-Chirurgie bzw. weiter Exzision empfohlen. Zur Optimierung der Therapiewahl wird im interdisziplinären Konsens und Indikationsstellung die Erstellung eines Tumorprofils durch Next-Generation-Sequencing empfohlen.

Fazit

Die dermatoonkologischen AWMF-Leitlinien bilden eine wertvolle Grundlage für die Standardisierung der dermatopathologischen Diagnostik in der Dermatoonkologie. Durch die Etablierung von Mindestanforderungen und Befundkomponenten fördern sie eine konsistente und qualitativ hochwertige Diagnostik. Allerdings zeigt die Analyse, dass viele der untersuchten Leitlinien die histopathologisch relevanten Aspekte nur marginal oder unzureichend behandeln. Essenzielle diagnostische Parameter wie die genaue Tumordickenmessung, perineurale Invasion oder immunhistochemische Zusatzuntersuchungen werden teils uneinheitlich dargestellt oder bleiben ohne klare Handlungsempfehlungen.

Dies erschwert eine standardisierte Befundung und kann zu Unsicherheiten in der klinischen Interpretation führen. Besonders in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Dermatopathologen und Klinikern wäre eine stärkere Berücksichtigung der histologischen Diagnostik in den folgenden Leitlinien-Updates wünschenswert, um diagnostische Präzision und damit therapeutische Effizienz weiter zu verbessern. Die kritische Auseinandersetzung mit bestehenden Leitlinien bleibt somit essenziell, um eine evidenzbasierte, praxisnahe und einheitliche dermatopathologische Diagnostik zu gewährleisten.

Über die unmittelbare Relevanz für die klinische und pathologische Praxis hinaus sollten die Ergebnisse auch in der Leitlinienentwicklung berücksichtigt werden, um eine Vereinheitlichung der diagnostischen Mindeststandards gezielt auf dieser Ebene voranzubringen.

Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in diesem Artikel die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Interessenkonflikt

Prof. Cornelia Müller: keine. Prof. Claudia Pföhler war als Berater tätig und/oder hat Honorare von Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Sanofi, Sunpharma, Pierre Fabre, AbbVie, Kyona Kirin und Amgen erhalten und Reisekostenzuschüsse von Amgen, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Pierre Fabre, Sunpharma und Novartis, die nicht im Zusammenhang mit der eingereichten Arbeit stehen.

Literatur

- [1] Sellers AH. The clinical classification of malignant tumours: the TNM system. *Can Med Assoc J* 1971; 105: 836 passim
- [2] Haavisto K. TNM-Klassifikation. 2024. Zugriff am 07. Januar 2025: <https://deximed.de/home/klinische-themen/onkologie/krankheiten/onkologie-allgemeines/tnm-klassifikation>
- [3] Junker A. Klassifikation maligner Tumoren: Unverzichtbares Nachschlagewerk. *Dtsch Arztebl International* 2010; 107: A-866/B-758/C-746
- [4] Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004; 100: 1–5 doi:10.1002/cncr.11898
- [5] AWMF-Regelwerk Leitlinien. Publikation medizinischer Leitlinien, Offizielle Leitlinien der AWMF. Zugriff am 11. August 2024: <https://www.awmf.org/leitlinien>
- [6] AWMF-Regelwerk Leitlinien. Von der Planung bis zur Publikation, AWMF-Regelwerk Leitlinien. Zugriff am 11. August 2024: <https://www.awmf.org/regelwerk/>
- [7] AWMF-Regelwerk Leitlinien. Stufenklassifikation nach Systematik. Zugriff am 11. August 2024: <https://www.awmf.org/regelwerk/stufenklassifikation-nach-systematik>
- [8] Leiter U, Heppt MV, Steeb T et al. S3-Leitlinie "Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut" – Update 2023, Teil 2: Epidemiologie und Ätiologie, Diagnostik, Therapie des invasiven Plattenepithelkarzinoms der Haut, Nachsorge und Prävention: S3 guideline "actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma" – update 2023, part 2: epidemiology and etiology, diagnostics, surgical and systemic treatment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), surveillance and prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 1422–1434 doi:10.1111/ddg.15256_g
- [9] Leiter U, Heppt MV, Steeb T et al. S3 guideline "actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma" – update 2023, part 2: epidemiology and etiology, diagnostics, surgical and systemic treatment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), surveillance and prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 1422–1433 doi:10.1111/ddg.15256
- [10] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Kurzversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/0220L. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut
- [11] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) Kurzversion 3.3 f, 032/0240L AR. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3
- [12] DDG. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut Version 9.0. 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-021L_S2k_Basalzellkarzinom-der-Haut_2024-07.pdf
- [13] DDG, D.G.f.D.. S2k – Leitlinie – Kutane Lymphome (ICD10 C82–C86) Update 2021. Version 8.1. 2021. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/kutane-lymphome1>
- [14] Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k-Guidelines – Cutaneous lymphomas (ICD10 C82–C86): Update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 537–554 doi:10.1111/ddg.14706
- [15] DDG, D.G.f.D.. S2k – Leitlinie – Merkelzellkarzinom – Update 2022. Version 9.1. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/merkelzellkarziom-mzk-mcc-neuroendokrines-karzinom-der-haut-2022>
- [16] Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK et al. S2k Guideline – Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) – Update 2022. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 305–320 doi:10.1111/ddg.14930
- [17] DDG, D.G.f.D.. S1-Leitlinie Kaposi-Sarkom. Version 8.1. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/kaposi-sarkom-2021>
- [18] Esser S, Schofer H, Hoffmann C et al. S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 892–904 doi:10.1111/ddg.14788
- [19] DDG, D.G.f.D.. Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSP). Version 9.0. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/dermatofibrosarkoma-protuberans-dfsp-2018>
- [20] Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P et al. S1 guidelines for dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) – update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 663–668 doi:10.1111/ddg.13849
- [21] DDG, D.G.f.D.. S1-Leitlinie Kutane Angiosarkome – Update 2021 Version 1.0. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/kutane-angiosarkome-2021>
- [22] Vogt T, Müller CSL, Melchior P et al. S1-Guideline Cutaneous Angiosarcomas – Update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 1801–1812 doi:10.1111/ddg.14524
- [23] Dermatologie DGF. S1-Leitlinie Atypisches Fibroxanthom (AFX) und pleomorphes dermales Sarkom (PDS). Version 1.0. 2021
- [24] Helbig D, Ziemer M, Dippel E et al. S1-guideline atypical fibroxanthoma (AFX) and pleomorphic dermal sarcoma (PDS). *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 235–243 doi:10.1111/ddg.14700
- [25] DDG, D.G.f.D.. S1-Leitlinie dermales und subkutanen Leiomyosarkom Version 1.0. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/dermale-sund-subkutanen-leiomyosarkom-2023>
- [26] Helbig D, Dippel E, Erdmann M et al. S1-Leitlinie dermales und subkutanen Leiomyosarkom. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 555–564 doi:10.1111/ddg.14989_g
- [27] Helbig D, Dippel E, Erdmann M et al. S1-guideline cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 555–563 doi:10.1111/ddg.14989
- [28] DDG, D.G.f.D.. S1-Leitlinie Talgdrüsenkarzinom. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-061-2024>
- [29] Utikal J, Nagel P, Müller V et al. S1-Guideline Sebaceous Carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2024; 22: 730–747 doi:10.1111/ddg.15405
- [30] Heppt MV, Leiter U, Steeb T et al. S3 guideline "actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma" – update 2023, part 1: treatment of actinic keratosis, actinic cheilitis, cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease), occupational disease and structures of care. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 1249–1262 doi:10.1111/ddg.15231

- [31] Heppt MV, Leiter U, Steeb T et al. S3-Leitlinie "Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut" – Update 2023, Teil 1: Therapie der aktinischen Keratose, Morbus Bowen, Cheilitis actinica, berufsbedingte Erkrankung und Versorgungsstrukturen: S3 guideline "actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma" – update 2023, part 1: treatment of actinic keratosis, actinic cheilitis, cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease), occupational disease and structures of care. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 1249–1262 doi:10.1111/ddg.15231_g
- [32] ICD-10-GM Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification
- [33] ICD-11, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision
- [34] L57.-, Hautveränderungen durch chronische Exposition gegenüber nichtionisierender Strahlung
- [35] D04.-, Carcinoma in situ der Haut
- [36] Cerroni L, Garbe C, Metzger D et al. *Histopathologie der Haut.2* Heidelberg, Berlin: Springer; 2016: doi:10.1007/978-3-662-45133-5
- [37] Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 713–720 doi:10.1016/S1470-2045(08)70178-5
- [38] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976–990 doi:10.1016/0190-9622(92)70144-5
- [39] Schmults CD, Karia PS, Carter JB et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 541–547 doi:10.1001/jamadermatol.2013.2139
- [40] Cheng J, Yan S. Prognostic variables in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 994–1004 doi:10.1111/cup.12766
- [41] Bagirov V, Bierhoff E, Uerlich M et al. Cutaneous tissue samples show significant shrinkage during histopathological work-up: a real-world study. *Ital J Dermatol Venerol* 2024; 159: 496–501 doi:10.23736/S2784-8671.24.07980-5
- [42] Liebig C, Ayala G, Wilks JA et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 2009; 115: 3379–3391 doi:10.1002/cncr.24396
- [43] Massey PR, Wang DM, Murad F et al. Extensive Perineural Invasion vs Nerve Caliber to Assess Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Prognosis. *JAMA Dermatol* 2023; 159: 1332–1338 doi:10.1001/jamadermatol.2023.3703
- [44] Crüts EC, Moermans MMG, Abdul Hamid M et al. Perineural Invasion for Risk Stratification in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Scoping Review. *Dermatology* 2025; 241: 203–209 doi:10.1159/000542772
- [45] Lee LY, De Paz D, Lin CY et al. Prognostic impact of extratumoral perineural invasion in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2019; 8: 6185–6194 doi:10.1002/cam4.2392
- [46] Müller CSL. Immunohistochemical examinations in malignant melanoma: Fundamentals and special aspects. *Dermatologie (Heidelb)* 2024; 75: 947–966 doi:10.1007/s00105-024-05424-6
- [47] Mitteldorf C, Bertsch HP, Zapf A et al. Cutting a sentinel lymph node into slices is the optimal first step for examination of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Mod Pathol* 2009; 22: 1622–1627 doi:10.1038/modpathol.2009.137
- [48] Meier A, Satzger I, Volker B et al. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes – an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 2010; 116: 3178–3188 doi:10.1002/cncr.25074
- [49] Müller CSL, Müller SG, Vogt T et al. Current concepts of ectopic nodal inclusions with special emphasis on nodal nevi. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 1145–1157 doi:10.1111/ddg.14521
- [50] Lang BM, Balermipas P, Bauer A et al. S2k guideline basal cell carcinoma of the skin (update 2023). *J Dtsch Dermatol Ges* 2024; 22: 1697–1714 doi:10.1111/ddg.15566
- [51] LeBoit PE, Burg G, Weedon D et al. *Pathology & Genetics of Skin Tumours. WHO Classification of Tumours, Vol. 6.* Lyon (France): IARC Press; 2006: 10–33
- [52] DDG. S1-Leitlinie Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie. Version 4.0. 2022
- [53] Kofler L, Ziemer M, Andrusis M et al. S1-Guideline: Microscopically controlled surgery. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 1663–1674 doi:10.1111/ddg.14910
- [54] Willemze R, Cerroni L, Kempf W et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133: 1703–1714 doi:10.1182/blood-2018-11-881268
- [55] Klemke CD, Dippel E, Dembinski A et al. Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *J Pathol* 2002; 197: 348–354 doi:10.1002/path.1133
- [56] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722 doi:10.1182/blood-2007-03-055749
- [57] Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer* 2018; 93: 47–56 doi:10.1016/j.ejca.2018.01.076
- [58] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479–484 doi:10.1182/blood-2006-10-054601
- [59] Wang W-L, Gill AJ, Wang J et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. In: Board TWCoTE ed: International Agency for Research on Cancer (IARC), 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France
- [60] Billings SD, Thway K, Hornick JL et al. Cutaneous angiosarcoma. In: Board TWCoTE ed: International Agency for Research on Cancer (IARC), 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France
- [61] Ginter PS, Mosquera JM, MacDonald TY et al. Diagnostic utility of MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry in atypical vascular lesions, primary or radiation-induced mammary angiosarcomas, and primary angiosarcomas of other sites. *Hum Pathol* 2014; 45: 709–716 doi:10.1016/j.humphath.2013.11.002