

Aus dem Institut für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sensitivität der klinischen Diagnostik bei kutanen Tumoren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Römhild

aus Freilassing

Datum der Promotion: 2. März 2018

Zusammenfassung

Hautkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten weltweit und zeigt eine steigende Inzidenz. Um die Mortalitätsrate zu senken, wurde deutschlandweit in 2008 ein Hautkrebsscreening initialisiert. Aktuell gibt es keine vergleichende Analyse, die ein organisiertes Hautkrebsscreening mit einer durch den Patienten initiierten Konsultation bezüglich der Hautkrebsrate untersucht.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung wurden Verdachtsdiagnosen, die während eines Ganzkörper-Hautscreenings (HKS) oder während einer von Patienten aufgrund auffälliger Hautveränderungen ausgehender Konsultation (Konsultation) gestellt wurden, histologisch auf deren Sensitivität und Spezifität beurteilt. Ziel der Arbeit war zudem, ob die Korrektheit einer Verdachtsdiagnose von verschiedenen Einflußfaktoren abhängt. Weiterhin wurde untersucht, ob sich die klinischen Verdachtsdiagnosen zwischen HKS und Konsultationen unterscheiden.

Die vorliegende Arbeit schloss 1326 Patienten ein, bei denen insgesamt 2995 Exzisionen durchgeführt wurden. Am häufigsten wurde im Gesamtkollektiv die Verdachtsdiagnose dysplastische Naevuszellnaevi (NZN, 32,99 %), NZN (19,7%), Basaliom (14,49%) und seborrhoische Keratose (12,79%) gestellt. Die Verdachtsdiagnose malignes Melanom (MM) wurde bei 1,34% der Diagnosen gestellt.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Korrektheit der Diagnose und Alter, Geschlecht, Konsultation bzw. HKS. Bezüglich der Korrektheit der Diagnose konnten folgende Ergebnisse beobachtet werden. Histologisch bestätigte sich die Verdachtsdiagnose dysplastische NZN in 58,3% der Fälle. Beim NZN erfolgte eine korrekte Verdachtsdiagnose in 72,71 % der Fälle, beim Basaliom in 42,17% der Fälle, bei der seborrhoischen Keratose in 84,07% der Fälle. Bei diesen Tumoren unterschied sich der Anteil der korrekt gestellten Verdachtsdiagnosen nicht zwischen HKS- und Konsultationsgruppe. Der geringste Anteil an korrekt gestellten Verdachtsdiagnosen zeigte sich beim MM mit 12,5 %. Histologisch gesichert wurden beim Melanom in der HKS-Gruppe nur 3,57% im Vergleich zu 33,33% in der Konsultationsgruppe. Am häufigsten (24,9%) wurden NZN fälschlicherweise als Basaliome diagnostiziert.

Die Diagnosestellung erfolgte für alle Hauttumore mit einer hohen Spezifität.

Im Vergleich der klinischen Verdachtsdiagnosen beim HKS und der Konsultation wurde signifikant häufiger die Verdachtsdiagnose NZN und dysplastische NZN während eines HKS gestellt. Die Verdachtsdiagnosen seborrhoische Keratose, Basaliome, Epidermalzyste und Plattenepithelkarzinome wurden signifikant häufiger im Rahmen einer Konsultation gestellt.

Insgesamt zeigt sich, dass es keine auffälligen Unterschiede zwischen der Hauttumordetektion bei dem HKS und der Konsultation gibt. Jedoch findet bei der Konsultation eine Hautarztvorstellung statt, die von dem Patienten selbst initiiert ist, während das HKS eine Vorsorgemaßnahme darstellt. Insgesamt hat das HKS insofern eine Berechtigung, da hier Hauttumore detektiert werden, die primär nicht den Patienten selbst aufgefallen sind. Inwiefern durch eine professionellere Selbstanleitung ein HKS eingespart werden könnte, ist eine interessante Fragestellung, die durch Studien untermauert werden müsste.

Abstract

Skincancer is one of the most often cancer diagnosis worldwide with an increasing incidence. In Germany organized skin cancer screening was started to reduce mortality in 2008. Up to date there is no systematic analyses if there is a difference in skin cancer diagnosis regarding an organized skin cancer screening or a consultation initiated by the patient.

In the course of a retrospective study, suspicious diagnoses, which were presented during skin cancer screening (Hautkrebsscreening HKS) or during a consultation (consultation) initiated by patients due to conspicuous skin lesions, were assessed histologically for their sensitivity and specificity. The aim of the work was to determine whether the correctness of a suspicious diagnosis depends on different influence factors. Furthermore it was investigated whether the clinical suspicions lesions differ between HKS and consultation.

The present study included 1326 patients with a total of 2995 excisions. There was no significant correlation between the correctness of the diagnosis regarding age, gender, consultation or HKS. Overall, the clinical most frequent diagnoses were dysplastic naevi (32.99%), naevi (19.7%), basal cell carcinoma (14.49%), and seborrheic keratosis (12.79%). Melanoma was diagnosed in 1.34%. Suspected dysplastic naevi were histologically confirmed in 58.3%. In naevi a correct diagnosis was made in 72.71%, in basal cell carcinoma 42.17% of cases, and in seborrheic keratosis in 84.07%. Within these tumors, the clinical diagnoses did not differ between the HKS group and the consultation group. The lowest proportion of correctly diagnosed suspicious diagnoses was found in MM with 12.5%. Histologically confirmed melanomas in the HKS group were only 3.57% compared to 33.33% in the consultation group. Most frequently (24.9%) a naevus was wrongly diagnosed as basal cell carcinoma. The diagnosis of all skin tumors showed a high specificity.

In comparison to the clinical diagnosis in the HKS and the consultation, there were significantly more diagnoses of naevi and dysplastic naevi during a HKS. The diagnoses seborrheic keratosis, basal cell carcinoma, epidermal cyst and squamous cell cancer were significantly more frequent in the consultation group.

Overall, there is no difference between the skin tumor detection regarding the HKS and the consultation. However, the consultation involves an idea initiated by the patient himself, while the HKS is a precautionary measure. Overall, the HKS has an entitlement that it detects skin tumors, which are primarily not noted by the patient. The extent to which a HKS can be saved

through a more professional self-instruction is an interesting question which should be underpinned by studies.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	II
Abstract	IV
Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1 Einteilung der bösartigen Hauttumore (Hautkrebs).....	2
1.2 Malignes Melanom.....	2
1.3 Inzidenz.....	3
1.4 Mortalität.....	3
1.5 Histopathologische Subtypen.....	4
1.6 Alter und Geschlecht.....	5
1.7 Lokalisation.....	6
1.8 Diagnostik und Staging.....	7
1.8.1 Dermatoskopische Primäruntersuchung.....	7
1.8.2 Histopathologische Diagnostik.....	8
1.8.3 Molekulardiagnostik.....	12
1.9 Prognose.....	13
1.10 Chirurgische Therapie.....	14
1.10.1 Allgemeine Richtlinien.....	14
1.10.2 Primäres Melanom.....	15
1.10.3 Lentigo maligna.....	15
1.10.4 Akrale und mukosale Melanome.....	16
1.10.5 Epitheliale Tumoren.....	16
1.10.5.1 Plattenepithelkarzinome (PEK).....	16
1.10.5.2 Basalzellkarzinome.....	17
1.10.5.3 Seborrhoische Keratosen.....	17

1.11 Ziel der Arbeit	18
2. Material und Methode	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2 Datenerhebung	20
2.3 Diagnosegruppen.....	22
2.3.1 Melanozytär.....	22
2.3.2 Epithelial	22
2.3.3 Endothelial	23
2.3.4 Fibrozytär	23
2.3.5 Entzündlich.....	23
2.3.6 Unklarer Hauttumor	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Patientenkollektiv, Anzahl der Exzisionen und histologische Diagnosen	24
3.2 Geschlechterverteilung	26
3.3 Verdachtsdiagnosen	27
3.4 Verdachtsdiagnosen für einzelne Erkrankungen.....	30
3.5 Hautcheck und Konsultation als Diagnoseparameter.....	31
3.6 Verdachtsdiagnosen durch Histologie bestätigt/verworfen.....	33
3.6.1 NZN.....	35
3.6.2 Dysplastische NZN	36
3.6.3 Malignes Melanom.....	37
3.6.4 Seborrhoische Keratose.....	38
3.6.5 Basaliom.....	39
3.6.6 Virusakanthome	40
3.6.7 Epidermalzyste	41
3.6.8 Aktinische Keratose	42
3.6.9 Morbus Bowen	43
3.6.10 Plattenepithelkarzinom.....	44

3.6.11 Hämangiom	45
3.6.12 Fibrome	46
3.6.13 Lichenoide Keratose.....	47
3.6.14 Unklare Hauttumoren	48
3.6.15 Andere Diagnosen	49
4. Diskussion	54
4.1. Beurteilung von Verdachtsdiagnosen auf deren histopathologische Korrektheit	55
4.2. Abhängigkeit histopathologisch bestätigter Verdachtsdiagnosen.....	56
4.3. Häufigkeit der klinischen Diagnosestellung	57
4.4. Unterschiede der klinischen Verdachtsdiagnosen zwischen HKS und Konsultationen	59
Tabellenverzeichnis	63
Literaturverzeichnis.....	65
Danksagung.....	69
Lebenslauf	70
Eidesstattliche Versicherung	71

In Memoriam Professor Gerhard Kolde

Abkürzungsverzeichnis

ALM	akrolentiginöses Melanom
BCC (BCCs)	Basalzellkarzinom (Basalzellkarzinome)
EASR	European Age-standardized Rate
GKR	gemeinsames Krebsregister
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HKS	Hautkrebsscreening
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
M.	Morbus
MM	malignes Melanom
mm	Millimeter
N	Anzahl
NM	noduläres Melanom
NZN	Naevuszellnaevus
PEK	Plattenepithelkarzinom
PPW (PPWs)	Positiv prädikativer Wert (Positiv prädikative Werte)
SCC (SCCs)	Plattenepithelkarzinom (Plattenepithelkarzinome)
SCREEN	Skin Cancer Research to provide Evidence for Effectiveness of screening in Northern Germany
SSM	Superfiziell Spreitende Melanom
STDABW	Standardabweichung
UV	Ultraviolett
WASR	World Age-standardized Rate
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Einteilung der bösartigen Hauttumore (Hautkrebs)

Hautkrebs ist immer noch die verbreitetste Krebsart weltweit. Hautkrebs wird allgemein als Oberbegriff für die zwei Gruppen von bösartigen Veränderungen der Haut benutzt, den nicht-melanozytären Hauttumoren oder auch weißer Hautkrebs genannt (Non-Melanoma Skin Cancer, epitheliale Hauttumoren, ICD C44) und dem malignen Melanom (MM, ICD-10 C43). Zu den „weißen“ Hautkrebsarten zählen Basaliome, Plattenepithelkarzinome, die aktinische Keratose sowie die teilweise extrem seltenen Tumoren wie das Merkelzellkarzinom, Kaposi-Sarkom, Tumoren der Hautanhangsgebilde (z. B. Schweißdrüsenkarzinome), der Gefäße und Nerven sowie kutane Lymphome.

Nach umfangreicher Aufklärung und Sensibilisierung der Bevölkerung hat das Robert Koch Institut ein Früherkennungsprogramm für alle Formen von Hautkrebs auf den Weg gebracht. In Deutschland haben gesetzlich versicherte Patienten ab dem 35. Lebensjahr seit Mitte 2008 alle zwei Jahre Anspruch auf eine Untersuchung durch einen Dermatologen oder Hausarzt mit entsprechender Fortbildung (Robert Koch Institut 2012). Grundlage dieser Entwicklung war unter anderem ein systematisches Hautkrebscreening in Schleswig Holstein von Juli 2003 bis Juni 2004. Unter dem Namen SCREEN (Skin Cancer Research to provide Evidence for Effectiveness of screening in Northern Germany) verbirgt sich ein flächendeckendes Screening, in dem 19% der Bevölkerung in Schleswig-Holstein über 20 Jahren an einem Hautscreening des ganzen Körpers teilnahmen. Insgesamt wurden 3.103 maligne Hauttumore gefunden. Während des Untersuchungszeitraums stieg die Inzidenz um 34%. Die Mortalitätsrate sank jedoch 5 Jahre nach SCREEN beträchtlich (Männer: beobachtet 0,79/100.000 bei erwarteten 2,00/100.000; Frauen: beobachtet 0,66/100.000 bei erwarteten 1,30/100.000) (Breitbart, Waldmann et al. 2012).

Während die häufigsten weißen Hautkrebsarten wie Basaliome und Plattenepithelkarzinome mit einer deutlich geringeren Mortalität einhergehen, zeichnet sich das maligne Melanom als eine der bösartigsten Hautkrebsarten ab.

1.2 Malignes Melanom

Als malignes Melanom wird ein bösartiger Tumor definiert, der sich in über 90% der Fälle durch Veränderungen der Melanozyten in der basalen Epidermisschicht entwickelt. Es entsteht meist

de novo auf der Haut, kann aber auch auf dem Boden von kongenitalen oder erworbenen Naevuszellnaevi entstehen. Melanome können außerdem am Auge, an den Hirnhäuten und einigen Schleimhäuten auftreten. Obwohl Melanome oft stark pigmentiert sind, gibt es auch amelanotische Melanome (Melanome, die kein oder wenig Pigment bilden). Sogar kleine Tumore haben die Tendenz Metastasen auszubilden, und diese haben eine relativ schlechte Prognose. Melanome sind für 90 % der Todesfälle unter den kutanen Tumoren verantwortlich.

1.3 Inzidenz

In den letzten vier Jahrzehnten ist die Inzidenz von Melanomen unter der weißen Weltbevölkerung kontinuierlich gestiegen (Marks 2000). So wurden in den USA zu Beginn der 1970er Jahre noch 6 Fälle pro 100.000 Einwohner entdeckt, im Jahr 2000 waren es schon 18 Fälle pro 100.000 Einwohner. In Zentraleuropa zeigt sich ein ähnlicher Trend. Im gleichen Zeitraum stieg die Zahl der Fälle von drei bis vier auf zehn bis 15 pro 100.000 Einwohner (Garbe und Leiter 2009). Die Inzidenzrate hat sich in diesem Zeitraum verdreifacht. 2008 lag die standardisierte Erkrankungsrate in Deutschland bei 17,1 pro 100.000 Einwohner für Männer und 16,6 pro 100.000 Einwohner für Frauen. Hinzu kommen etwa 5000 in situ Melanome. Die Erkrankungsrate stieg 2008 um etwa 15 bis 20 % (Robert Koch Institut 2012). Zentral Europa liegt etwa im Mittelfeld zwischen Ländern mit sehr hoher bzw. niedriger Inzidenzrate. Die höchsten Inzidenzraten wurden in den skandinavischen Ländern gefunden, die geringsten in den mediterranen Ländern. Grund für das Nord-Süd Gefälle ist ein dunklerer Hauttyp (Fitzpatrick Typ III+IV) sowie unterschiedliche Gewohnheiten in der Freizeitgestaltung. In Australien und Neuseeland sind die Inzidenzraten mit 30-60 pro 100.000 Einwohner weltweit am höchsten (Garbe und Leiter 2009).

1.4 Mortalität

Bis zu den 1980ern stiegen die Mortalitätsraten in den meisten Ländern Europas (Balzi, Carli et al. 1997; Stang, Stang et al. 2001) sowie den USA, Australien und Neuseeland an (Gaudette, Altmayer et al. 1998; Bulliard und Cox 2000; Insinga, Reither et al. 2001; Stat bite 2003). In einigen europäischen Ländern findet weiterhin ein Anstieg der Mortalitätsrate unter Erwachsenen mittleren Alters statt. Seit den 1990er blieb die Mortalitätsrate allerdings nahezu

gleich (Garbe und Blum 2001). Die Abnahme der Mortalitätszahlen wird einer veränderten Einstellung gegenüber der direkten Sonneneinstrahlung, mit den verbundenen Sonnenbränden, besonders im jugendlichen Alter, zugesprochen. Außerdem fand eine Verbesserung der Früherkennung und der damit einhergehenden verminderten Tumordicke statt (van der Spek-Keijser, van der Rhee et al. 1997; Garbe, McLeod et al. 2000; Crocetti und Carli 2003).

1.5 Histopathologische Subtypen

Klinisch und histologisch können verschiedene Arten von Melanomen unterschieden werden. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist der häufigste histopathologische Subtyp. Es macht in Deutschland circa 59 % aller malignen Melanome aus. Das Anfangsstadium eines SSM zeigt sich als intraepidermale horizontale oder radiale Wachstumsphase und manifestiert sich zuerst als unregelmäßig pigmentierter Fleck mit hellen Regressionszonen. Später kann das SSM sekundär knotige Anteile aufweisen. Das noduläre Melanom (NM) (Garbe, Buttner et al.) ist ein knotiger, exophytischer Tumor, der häufig blutet und sich als Geschwür manifestiert. Es besitzt eine nur kurze horizontale Wachstumsphase gefolgt von einem aggressiven vertikalen Wachstum. Eine Früherkennung in einem intradermalen Stadium ist daher fast unmöglich. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) entwickelt sich oft erst nach mehreren Jahren auf dem Boden einer Lentigo maligna in sonnenexponierten Arealen, fast ausschließlich in Gesichtern von älteren Personen. Sie erscheinen als schwarz-braune Macula (Fleck), teilweise auch mit knotiger Komponente. Das akrolentiginöse Melanom (ALM) (Colombino, Capone et al.) zeichnet sich in der Regel zunächst durch einen akral lokalisierten dunklen Fleck aus. In der frühen Wachstumsphase zeigt sich eine ungleichmäßige, schwach begrenzte Pigmentierung. Später können knotige Regionen auf das invasive Wachstum hinweisen.

Die beschriebenen Subtypen des Melanoms sind die am häufigsten vorkommende Formen, daneben existieren verschiedene sowohl klinische als auch histologische Sonderformen. Dazu zählen das amelanotische Melanom, das maligne Melanom auf kongenitalem Naevus, der maligne blaue Naevus, Schleimhautmelanome und andere extrakutane Melanome. Desweiteren kommen sowohl Mischformen als auch nicht klassifizierbare Melanome vor. In etwa 3% aller Fälle treten Melanommetastasen ohne erkennbaren Primärtumor auf. Eine prozentuale Verteilung kann aus Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Histopathologische Subtypen des kutanen Melanoms¹

Subtyp	Anzahl	Prozent	Mittleres Alter/Jahre ²
SSM	41013	58,6	54
NM	14398	20,6	59
LMM	7511	10,7	69
ALM	2897	4,2	65
Andere	4143	5,9	54
Total	69962	100	

¹ Die Analyse basiert auf Daten aus 78.809 Fällen aus der Zentralen Deutschen Malignen Melanom Datenbank (März 2008)

² Das mittlere Alter ist zum Zeitpunkt der Diagnose angegeben

1.6 Alter und Geschlecht

Die Verteilung zwischen Männern und Frauen unterscheidet sich innerhalb der verschiedenen Länder. In Ländern mit hohem Melanom-Vorkommen, wie Australien oder den USA, finden sich mehr männliche Patienten (Marks 2000; Marrett, Nguyen et al. 2001; Geller, Miller et al. 2002; Marks 2002). In Ländern mit geringem Auftreten, so zum Beispiel in Großbritannien, findet sich eine höhere Zahl an weiblichen Patienten (MacKie, Bray et al. 2002). In Deutschland waren zu Zeiten geringer Inzidenzraten in den 1970er Jahren zwei Drittel der Melanom Patienten Frauen. Seit den 1990ern haben sich die Inzidenzraten von Männern und Frauen angeglichen (Buettner, Leiter et al. 2005).

Im Gegensatz zu nicht melanozytären Hautkrebs werden Melanome in einem jüngeren Alter diagnostiziert. Das mittlere Alter beträgt 55 Jahre, was bedeutet das 50% der Melanome vor diesem Alter diagnostiziert werden. Nichtsdestotrotz zeigt sich ein leichter Anstieg der altersspezifischen Inzidenz bei höherem Alter und bei Patienten über 65 Jahren werden die höchsten altersspezifischen Inzidenzraten erreicht (Robert Koch Institut 2012).

1.7 Lokalisation

Die Lokalisation von Melanomen unterscheidet sich bei den Geschlechtern. Bei Männern finden sich 55% der Tumore am Stamm, alleine 39% auf dem Rücken. Bei den Frauen sind 42% der Melanome auf den unteren Extremitäten zu finden. Melanome an Gesicht und Hals sowie den oberen Extremitäten sind unter den Geschlechtern nahezu gleich verteilt (Garbe, Buttner et al. 1995a; Buettner, Leiter et al. 2005). Die genaue Aufteilung der Lokalisationen ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Lokalisation von kutanen Melanomen mit Geschlechterverteilung¹

Lokalisation	Männer		Frauen	
	Anteil/%	Mittleres Alter/Jahre ²	Anteil/%	Mittleres Alter/Jahre ²
Gesicht	8,2	66	10,1	70
Schädel	5,1	64	2,0	61
Hals	2,2	57	1,6	56
Rumpf vorne	16,3	55	7,7	45
Rücken	39,3	55	17,1	48
Genitalbereich	0,2	59	0,8	65
Obere Extremitäten	12,2	58	18,4	59
Untere Extremitäten	16,5	52	42,3	56

¹Die Analyse basiert auf Daten aus 78.809 Fällen aus der Zentralen Deutschen Malignen Melanom Datenbank (März 2008)

² Das mittlere Alter ist zum Zeitpunkt der Diagnose angegeben

Die ortsspezifische Inzidenz von Melanomen variiert je nach Alter. Die Inzidenz von Melanomen am Stamm und an den unteren Extremitäten sinkt mit zunehmendem Alter, während bei älteren Patienten ein signifikanter Anstieg der Melanome im Kopf-Hals-Bereich zu finden ist

(Hoersch, Leiter et al. 2006; Whiteman, Stickley et al. 2006). Fast 80% der Melanome bei Patienten, die 80 Jahre alt sind oder älter, wurden an Kopf und Hals gefunden. Die Entwicklung von Melanomen an unterschiedlichen Stellen des Körpers ist mit deren Sonnenexposition verbunden. Melanome an Kopf und Hals sind mit ständiger, Melanome am Stamm, mit intermittierender Sonnenexposition assoziiert, was den Verdacht nahe legt, dass Melanome kausal unterschiedlich entstehen können (Curtin, Fridlyand et al. 2005; Whiteman, Stickley et al. 2006).

1.8 Diagnostik und Staging

1.8.1 Dermatoskopische Primäruntersuchung

Die A-B-C-D-Regel ist zur Abgrenzung von Melanomen zu anderen pigmentierten Läsionen hilfreich. Sie umschreibt:

- Asymmetrie
- Begrenzung (scharf/unscharf)
- Color (homogen/inhomogen)
- Durchmesser (>6mm)

Die Regel wird oft durch das Kriterium Erhabenheit ergänzt. Die Verwendung von Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie) erhöht die diagnostische Genauigkeit erheblich (Kittler, Pehamberger et al. 2002). Zur Verlaufsuntersuchung eignet sich unter anderem die computerunterstützte Dermatoskopie (Kittler, Pehamberger et al. 2000). Veränderungen von pigmentierten Läsionen können einfacher erkannt und ausgewertet werden. Außerdem kann die Untersuchung mit einer erhöhten Vergrößerung vorgenommen werden und gegebenenfalls mit digitalen Bildanalyseprogrammen interpretiert werden.

Aktuelle Empfehlungen bezüglich der Primärdiagnose und des weiteren diagnostischen Procedere gibt es in den aktuellen Leitlinien (AWMF 2016). Ist der klinische Verdacht histologisch bestätigt, wird ab einer Tumordicke von über 1mm eine Ausbreitungsdiagnostik empfohlen. Bei malignen Melanomen unter 1mm kann die Durchführung der Ausbreitungsdiagnostik individuell entschieden werden (Garbe, Hauschild et al. 2008). Sie dient hierbei in erster Linie zur Sicherung eines Ausgangsbefundes im Falle des späteren Auftretens von Metastasen. Lymphknoten-Sonographie des regionalen Abflussgebietes, Röntgen-

Thoraxuntersuchung, Sonographie des Abdomens mit Becken und Retroperitoneum, Kopf MRT, Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf), Skelettszintigraphie und Tumormarker S100B und LDH können im Rahmen der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB durchgeführt werden. Zur Stadienzuordnung sollte eine Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0mm auch ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierungen durchgeführt werden. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Ulzerationen und/oder erhöhter Mitoserate sowie einem jungen Lebensalter (< 40 Jahre), sollte die Wächterlymphknoten-Biopsie auch bei dünneren Primärtumoren (0,75-1 mm) durchgeführt werden (AWMF 2016).

1.8.2 Histopathologische Diagnostik

Anhand des histopathologischen Befundes des Primärtumors und der Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik erfolgt in der Regel die Eingruppierung in die TNM- Klassifikation bzw. die Stadieneinteilung gemäß der AJCC Klassifikation 2010 (Wittekind und Oberschmid 2010).

Tabelle 3: T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom

T-Klassifikation	Tumordicke n. Breslow	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumorinvasion
Tx	keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar ¹
T1	≤1,0 mm	a: Ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm ² b: Mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥1*
T2	1,01-2,0 mm	a: Ohne Ulzeration b: Mit Ulzeration
T3	>2mm und ≤4mm	a: Ohne Ulzeration b: Mit Ulzeration
T4	>4mm	a: Ohne Ulzeration b: Mit Ulzeration

¹Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

* Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt im HE-Schnitt

Tabelle 4: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten bei malignem Melanom

N-Klassifikation	Metastatisch befallene Lymphknoten	Ausmaß
N1	1 Lymphknoten	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) ¹ b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2 – 3 Lymphknoten	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) ¹ b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 Lymphknoten, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-Transit-Metastasen <i>mit</i> regionaler Lymphknotenbeteiligung	

¹Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden

Tabelle 5: M-Klassifikation der Fernmetastasen bei malignem Melanom

M-Klassifikation	Art der Fernmetastase	LDH
M1a	Haut, subkutanes Gewebe oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Fernmetastase andere Lokalisation oder Fernmetastase jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der LDH	Normal Erhöht

Tabelle 6: Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen
0	Melanoma in situ	-	-
IA	<1mm, keine Ulzeration	-	-
IB	<1mm, mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥1; 1,01 -2,0 mm, keine Ulzeration	-	-
IIA	1,01-2 mm, mit Ulzeration 2-4mm, keine Ulzeration	-	-
IIB	2,01-4 mm mit Ulzeration >4mm, keine Ulzeration	-	-
IIC	>4mm, mit Ulzeration	-	-
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 LK	-

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen
IIIB	Jede Tumordicke, mit Ulzeration	Mikrometastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 LK	-
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	
	Jede Tumordicke, mit oder ohne Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	-
	Jede Tumordicke mit oder ohne Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	
IV	Jedes T	Jedes N	+

Sollte eine verdächtige Hautveränderung entfernt werden, ist eine histologische Untersuchung gerechtfertigt. Da auch die histologische Diagnose Schwierigkeiten bereiten kann, sollte sie immer an einen erfahrenen Dermatopathologen übergeben werden (Garbe, Peris et al. 2012). Der histopathologische Bericht sollte folgende Informationen beinhalten (Ruiter, Spatz et al. 2002):

- Diagnose und klinisch-pathologischer Subtyp; wenn Unklarheit über die Malignität besteht, sollte dies klar im Bericht erklärt werden.
- Tumordicke in mm (Breslow Tiefe).
- Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Ulzerationen.
- Mitosen pro mm² (in auffälligen Stellen)
- Mikrometastasen (wenn vorhanden).
- Exzisionsränder (lateral und in der Tiefe)

Zusätzlich können folgende Informationen enthalten sein (Ruiter, Spatz et al. 2002):

- Wachstumsphase (horizontal/vertikal)
- Invasionslevel nach Clark.
- Anwesenheit oder Fehlen von Regressionszonen
- Anwesenheit oder Fehlen eines dichten Tumor-infiltrierenden lymphatischen Infiltrats.
- Lymphatische Emboli.
- Vaskuläre oder perineurale Beteiligung

Sollte die histologische Diagnose weiterhin unklar sein, können immunhistochemische Färbungen hilfreich sein (z.B. S-100 Protein, HMB45 und Melan-A) (Ruiter, Spatz et al. 2002).

1.8.3 Molekulardiagnostik

Patienten mit Fernmetastasen oder Metastasen an nicht resektierbaren Stellen, die sich einer systematischen medizinischen Behandlung unterziehen wollen, benötigen eine molekulare Diagnostik der Metastasen, Fernmetastasen oder wenn möglich des Primärtumors (Garbe, Eigentler et al. 2011). Zurzeit detektiert der Test BRAF V600 („proto-oncogene B-Raf“ oder „v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“) den Mutationsstatus, um Patienten, die sich für eine BRAF-Inhibitor-Therapie eignen, zu identifizieren (Ruiter, Spatz et al. 2002). Die Therapie mit diesen Inhibitoren konnte die Überlebensrate bei Melanompatienten signifikant verlängern (Chapman, Hauschild et al. 2011). NRAS („neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog“) Mutationen finden sich in etwa 15% der Proben. Da NRAS-Mutationen wie BRAF-Mutationen gegenseitig genetisch exklusiv sind, bietet eine positive NRAS Mutation die Sicherheit, dass eine BRAF Mutation nicht übersehen wurde. NRAS Inhibitoren sind in der

klinischen Entwicklungsphase (Colombino, Capone et al. 2012). CKIT Mutationen können mit entsprechenden Inhibitoren therapiert werden. Der Test sollte bei Patienten mit akralen und mukosalen Melanomen durchgeführt werden (Carvajal, Antonescu et al. 2011; Guo, Si et al. 2011).

1.9 Prognose

Rund 90% der Melanome werden als Primärtumor ohne Metastasen diagnostiziert. Die Tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei diesen Tumoren 75-80%. Die wichtigsten prognostischen Faktoren für primäre Melanome ohne Metastasierung sind (Garbe, Buttner et al. 1995b; Balch, Soong et al. 2001b; Scolyer, Thompson et al. 2006; Green, Baade et al. 2012; Joesse, Collette et al. 2012):

Alle Werte gelten für Tumore ohne Ulzerationen.

- Vertikale Tumordicke (Breslow Tiefe), gemessen am histologischen Präparat:
- Vertikale Tumordicke ≤ 1 mm: 88-95 % tumorspezifische 10-Jahre- Überlebensrate;
- Vertikale Tumordicke 1,01 bis 2,0 mm: 49-84 % 10-Jahre-Überlebensrate;
- Vertikale Tumordicke 2,01-4,0 mm: 64-73 % 10-Jahre-Überlebensrate
- Vertikale Tumordicke größer 4 mm 52-54 % 10-Jahre- Überlebensrate

Vorhandensein von histologisch erkennbaren Ulzerationen.

- Eindringtiefe nach Clark
- Mitoserate (Mitosen / mm²) (Scolyer, Thompson et al. 2006)
- Geschlecht (signifikant schlechtere Prognose für Männer) (Garbe, Buttner et al. 1995b; Green, Baade et al. 2012; Joesse, Collette et al. 2012)
- Lokalisation des Tumors (schlechtere Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals und Schädel) (Garbe, Buttner et al. 1995a; Green, Baade et al. 2012; Joesse, Collette et al. 2012)
- Alter

Melanome können entweder lymphatisch oder hämatogen metastasieren. Circa zwei Drittel der Metastasen sind auf das Einzugsgebiet der regionalen Lymphknoten begrenzt. Eine regionale Metastase kann wie folgt auftreten (Garbe, Peris et al. 2012):

- Mikrometastasen in regionalen Lymphknoten. Die Diagnosestellung erfolgt durch Sentinel Lymphknotenbiopsie.
- Satellitenmetastasen (bis 2 cm vom Primärtumor entfernt)
- In-transit-Metastasen (lokalisiert in der Haut, ab 2 cm vom Primärtumor bis zum ersten Lymphknoten) .
- Klinisch erkennbare regionale Lymphknoten-Metastasen.

Im Gegensatz zu Makrometastasen sind Mikrometastasen nicht klinisch erkennbar, weder durch Palpation noch durch bildgebende Verfahren. Für Patienten mit Mikrometastasen beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 30-70%, bei Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen 30-50 % und 20-40% für Patienten mit klinisch manifesten regionalen Lymphknotenmetastasen. (Balch, C.M., et al 2009). Fernmetastasen haben eine deutlich schlechtere Prognose. Die mittlere Überlebensrate bei unbehandelten Patienten beträgt nur 6-9 Monate, obwohl es erhebliche Unterschiede je nach Beteiligung innerer Organe und Serumspiegel von Lactat-Dehydrogenase gibt.

1.10 Chirurgische Therapie

1.10.1 Allgemeine Richtlinien

Die primäre Therapie eines Melanoms ist immer die Exzision. Wenn sich Läsionen in unauffälligen Bereichen befinden, ist eine Exzisionsbiopsie in toto der Probeexzision vorzuziehen. So kann eine sichere histologische Beurteilung gestellt werden. Bei größeren Läsionen in sichtbaren Bereichen, zum Beispiel im Gesicht, kann zuerst auch eine Probeexzision vorgenommen werden. Allerdings sind Probebiopsien schwieriger histologisch zu interpretieren und sie tragen das Risiko, dass die schlimmsten Areale des Tumors nicht mit eingeschlossen sind. Studien belegen aber, dass Probeexzisionen die Prognose gegenüber der In toto Exzision nicht verschlechtern (Martin, Scoggins et al. 2005; Pflugfelder, Weide et al. 2010).

1.10.2 Primäres Melanom

Die chirurgische Entfernung mit Sicherheitsabstand sollte spätestens vier bis sechs Wochen nach der Erstdiagnose erfolgen. Die empfohlenen Sicherheitsabstände sind in Tabelle 7 aufgeführt. Diese Empfehlungen stimmen in den USA, Großbritannien, Australien und Europa überein (Negrier, Saiag et al. 2005; Garbe, Hauschild et al. 2008; Coit, Andtbacka et al. 2009; Marsden, Newton-Bishop et al. 2010).

Tabelle 7: Empfohlene Sicherheitsabstände bei Primärexzision

Tumordicke (Breslow)	Sicherheitsabstand (Leitlinienprogramm Onkologie 2015)
≤ 1-2 mm	1 cm
2,01-4 mm	2 cm

1.10.3 Lentigo maligna

Der Lentigo maligna ist ein langsam wachsendes Melanoma in situ, welches typischerweise an UV-exponierten Hautarealen, wie dem Gesicht, auftritt. Gewöhnlich wird bei Lentigo maligna Läsionen ein geringerer Sicherheitsabstand bei der Exzision vorgenommen, um Gewebe, speziell im Gesicht, zu schonen. Um eine größtmögliche Sicherheit dem Patienten zu bieten, kann eine mikrographische Kontrolle der Exzisionsränder durchgeführt werden (Moehrle, Dietz et al. 2006). Die Operation sollte sich nach der Anatomie des Gesichtes richten, sowie ästhetische und funktionelle Aspekte respektieren (Garbe, Peris et al. 2012). Als mögliche Alternative bei inoperablen Befunden steht eine lokale Behandlung mit Imiquimod zur Verfügung. Sie spricht in ca. 75-88% der Fälle an (Buettiker, Yawalkar et al. 2008; Cotter, McKenna et al. 2008; Mahoney, Joseph et al. 2008). Allerdings müssen bei dieser Behandlung die Patienten aufgeklärt werden, dass hierbei keine histologische Untersuchung des Tumors möglich ist und eventuell invasive Melanome so möglicherweise übersehen werden können. Eine sorgfältige Verlaufskontrolle sollte sich der Therapie anschließen.

1.10.4 Akrale und mukosale Melanome

Lentiginöse akrale und mukosale Melanome sind oft schlechter differenziert und multifokal. Klinisch sichtbare und histologische Läsionsränder unterscheiden sich oft. Bei diesen Melanomen treten daher öfter lokale Rezidive auf (Garbe, Peris et al. 2012). Die Exzision sollte mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand vorgenommen werden oder unter mikrochirurgischer Kontrolle stattfinden (z.B. Mohs' Technik und Varianten) (Breuninger, Schlagenhauß et al. 1999; Moehrle, Metzger et al. 2003; Temple und Arlette 2006). Die Sicherheitsabstände können so verringert und Gewebe geschont werden.

1.10.5 Epitheliale Tumoren

1.10.5.1 Plattenepithelkarzinome (PEK)

Die Aktinische Keratose stellt die Frühform des PEKs dar.

Abhängig vom Beobachtungszeitraum geht bei bis zu 10% der Patienten eine AK in ein invasives Plattenepithelkarzinom über. Die AK stellt sich als Carcinoma in situ dar, eine Exzision wird oftmals gewählt, wenn eine histopathologische Beurteilung durchgeführt werden soll. Da vornehmlich oberflächliche "Shave-Exzisionen" oder Kürettagen vorgenommen werden, ist allerdings eine histopathologische Untersuchung mit einer gewissen Einschränkung versehen, da teilweise basale Anteile nicht miterfaßt werden (Motley et al., 2002). Da die Diagnose aktinische Keratose häufig klinisch gestellt wird, und bei vielen Patienten multiple Läsionen auftreten, stehen als Alternativen die Kryotherapie und topische Arzneimittel-gestützte Verfahren zur Verfügung. (S1-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratose C44.X, 12/2011)

Invasive PEKs sind der zweithäufigste maligne Hauttumor, zeichnen sich aber durch eine starke Inzidenzzunahme aus. Prinzipiell wächst das PEK invasiv, metastasiert aber selten. PEKs finden sich meistens in sonnenexponierten Arealen, das UV-Licht stellt die wichtigste ätiopathogenetische Ursache dar, gefolgt von dem Alter. Das klinische Bild ist zumeist eine hyperkeratotische Plaque, eine klinische Unterscheidung zur hyperkeratotischen AK ist nicht immer einfach. Einige PEKs zeichnen sich vor allem auch im fortgeschrittenen Stadium durch Ulzerationen aus. Bei Verdacht auf ein PEK sollte eine histologische Untersuchung erfolgen, bei kleinem Tumordurchmesser als Totalexzision, bei flächigen oder größeren Befunden als Probeexzision. Die mikrographisch kontrollierte Exzision stellt die Therapie der Wahl dar, damit

können ca. 95% der PEKs geheilt werden. Bei nicht exzidierbaren Befunden sollte eine Strahlentherapie diskutiert werden. (AWMF 2013).

1.10.5.2 Basalzellkarzinome

Die Basalzellkarzinome stellen den häufigsten malignen Hauttumor dar. Das BCC zeichnet sich durch ein lokal destruierendes Wachstum aus, eine Metastasierung findet meistens nicht statt. Die wichtigsten Auslösefaktoren sind genetische Disposition und UV-Licht. Klinisch werden unterschiedliche Subtypen beschrieben, das noduläre und superfizielle BCC stellen die häufigsten Formen dar. Die chirurgische Exzision, mikrographisch kontrolliert vor allem im Gesichtsbereich, stellt die Therapie der Wahl dar. Alternative Therapieformen wie die Strahlentherapie und Lokaltherapien wie Kryotherapie oder die Applikation von Immuntherapien wie Photodynamische Therapie, 5-Fluorouracil, Imiquimod stellen bei multiplen Läsionen oder Inoperabilität therapeutische Alternativen dar. Auch Hedgehog-Inhibitoren (Vismodegib, LDE225) kommen bei Inoperabilität, multiplen Läsionen oder Metastasierung zum Einsatz. Prinzipiell zeichnet sich das BCC durch eine sehr gute Prognose, aber Rezidivfreudigkeit aus (AWMF 2012)

1.10.5.3 Seborrhoische Keratosen

Die seborrhoische Keratose stellt einen gutartigen epidermalen Tumor dar. Sie kann als pigmentierte Variante auftreten und kann dann dermatoskopisch teilweise schwierig zu einem NM abzugrenzen sein. Obwohl die Therapiemöglichkeiten bei der seborrhoischen Keratose groß sind, kann bei Diagnoseunsicherheit die operative Therapie mit histologischer Absicherung erfolgen. Eine einfache operative Methode stellt die Shave-Biopsie (Horizontalexzision) dar, hier wird der Hauttumor an der Oberfläche abgetragen. Bei nicht klarer klinischer Abgrenzung kann eine Operation auch mit systematischer Randschnittkontrolle (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie) erfolgen.

1.11 Ziel der Arbeit

Verdächtige Hauttumoren erfordern zur exakten Bestimmung eine Exzision und histopathologische Untersuchung durch einen Spezialisten. Durch die durchgeführte Histologie kann die Verdachtsdiagnose bestätigt werden, oder es kann eine andere Diagnose gestellt werden.

Bislang wird in Deutschland ein Hautkrebsscreening (HKS) durchgeführt. Dieses ist zeitaufwendig, und die Patienten kommen auf Eigeninitiative. Alternativ stellen sich Patienten zur Konsultation bei auffälligen Hautveränderungen beim Hautfacharzt vor. Diese Untersuchung ist zeiteffizienter, die Patienten werden zur Eigenuntersuchung angeregt.

Hauptziel der Arbeit war es, zu untersuchen, ob es bezüglich der Treffsicherheiten bei Hauttumoren Unterschiede bei dem HKS oder einer Konsultation gibt. Ferner war eine entscheidende Frage, welche Hauttumore diagnostiziert wurden.

Weiterhin sollte die vorliegende Arbeit erörtern, ob eine korrekt gestellte Verdachtsdiagnose von verschiedenen Einflußfaktoren wie z.B. Alter und Geschlecht abhängt. Desweiteren werden die klinischen Diagnosen auf ihre Korrektheit und ihre Treffsicherheit und Zuverlässigkeit analysiert. Dazu werden die klinischen und histologischen Diagnosen miteinander verglichen. Es soll gezeigt werden, ob bestimmte Hauttumore klinisch schwieriger zu diagnostizieren sind und häufiger zu einer falschen Verdachtsdiagnose führen.

Sämtliche, im dermatologischen Zentrum durchgeführten Exzisionen wurden danach unterteilt, ob die Exzision bei einem regelmäßigen HKS entfernt wurde, oder ob ein Patient auf eigene Initiative zur Untersuchung und Exzision kam. Die Arbeit soll aufzeigen, ob sich die Verdachtsdiagnosen vor Exzision zwischen den beiden Vorstellungsarten unterscheiden. Es werden außerdem die Fehldiagnosen bei den einzelnen Befunden und den beiden Gruppen, HKS-Gruppe und Konsultationsgruppe, diskutiert.

Folgende Fragen sollen in der vorliegenden Untersuchung beantwortet werden:

- Unterscheiden sich klinische Verdachtsdiagnosen der Exzisionen zwischen HKS und Konsultation?
- Gibt es prädiktive Faktoren für eine korrekte Verdachtsdiagnose in der Konsultation bzw. HKS-Gruppe?
- Gibt es Unterschiede bezüglich der Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Konsultations- und HKS Gruppe?

2. Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv

Dieser retrospektiven Arbeit wurde als Basis ein Patientenkollektiv zugrunde gelegt, das im Zeitraum vom 1.1.2000 bis 31.12.2010 im Dermatologischen Zentrum Berlin Zehlendorf von Dr. Elisabeth Rowe und Prof. Dr. Gerhard Kolde auf Grund eines Hauttumors untersucht wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich mindestens einmal einem Ganzkörper-Hautkrebsscreening (HKS) unterzogen haben, und bei denen mindestens einmal im Untersuchungszeitraum ein suspekter Hauttumor histologisch untersucht wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nur eines der beiden Kriterien erfüllten. Bei allen erhobenen Fällen wurden Verdachtsdiagnose und histologischer Befund dokumentiert. Die histologische Aufarbeitung und Beurteilung der Exzidate erfolgte durch Prof. Dr. med. Gerhard Kolde.

Vorliegende Arbeit schloss 1326 Patienten ein. Pro Patient wurden ein oder mehrere Exzisionen durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 2995 Fälle dokumentiert. Die diagnostizierten Tumoren wurden nach histologischer Auswertung den Gruppen der malignen und benignen melanozytären, epithelialen, endothelialen und fibromatösen Tumoren, sowie den entzündlichen Dermatosen zugeordnet. Tumore, die bei klinischer Begutachtung in keiner dieser Diagnosegruppen eingruppiert werden konnten, wurden als "unklare Hauttumoren" aufgenommen. Verdachtsdiagnosen, die auf Grund des histologischen Befundes einer anderen Diagnosegruppe zugeordnet wurden, wurden entsprechend der richtigen Diagnosegruppe zugeteilt. Ließ sich ein histologisches Ergebnis nicht den genannten Diagnosegruppen zuordnen, wurde die Histologie als "andere Diagnose" bezeichnet. Eine Aufschlüsselung der „anderen Diagnosen“ erfolgt in Kapitel 3.6.15, eine detaillierte Erläuterung der Diagnosegruppen erfolgt in Kapitel 2.3.

2.2 Datenerhebung

Grundlage der vorliegenden Patientendaten stellen Krankenakten des Dermatologischen Zentrum Berlin Zehlendorf dar. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte über eine retrospektive Sichtung der Krankenakten. Das Patientenkollektiv wurde entsprechend der Einschlusskriterien ausgewählt. Von den Patienten wurde das Geschlecht, das Alter bei Diagnosestellung, die klinische Verdachtsdiagnose sowie die histologische Diagnose erhoben. Außerdem wurde

unterschieden, ob Diagnosestellung und Exzision auf Grund eines HKS erfolgte (HKS-Gruppe) oder auf Grund einer HKS unabhängigen Vorstellung des Patienten (Konsultations-Gruppe). Da einige Patienten mehreren Fällen zugeordnet werden, wurden Geschlecht und Alter der Patienten auf die Anzahl der Fälle bezogen. Die Lokalisation der Läsion sowie deren Größe wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen.

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel wurde eine Patientendatenbank erstellt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels der Software STATA 12.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Zur Auswertung der Daten wurde eine logistische Regression durchgeführt. Abhängige Variable war die Korrektheit der Diagnose. Unabhängige Variablen waren Alter, Geschlecht und Konsultation/HKS. Die Standardfehler wurden für verbundene Stichproben geschätzt (clustered sandwich estimator), wobei jeder Patient ein Cluster bildete. Nicht-lineare Zusammenhänge wurden mit Hilfe von fractional polynomials modelliert (Sauerbrei und Royston 1999). Die Verteilung der Patienten auf Konsultation/Hautcheck (K-Gruppe bzw. HKS-Gruppe) wurde mit einem Chi Quadrat-Test auf Gleichverteilung überprüft.

Tabelle 8: Vierfeldertafel für positive/negative Histologie

	Verdachtsdiagnose richtig	Verdachtsdiagnose falsch
Histologie positiv	A	B
Histologie negativ	C	D

Zur Bewertung der klinischen Diagnosestellung wurden die klinischen Diagnosen (Verdachtsdiagnose) mit den histologisch gesicherten Enddiagnosen verglichen und die Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnosestellung bestimmt. Die Sensitivität gibt an, bei welchem Prozentsatz der erkrankten Patienten die Verdachtsdiagnose korrekt war, die Histologie also positiv war. Sie wird definiert als $A/(A+C)$ (Tabelle 8), dem Quotienten von richtig gestellten Verdachtsdiagnosen und richtig positiven sowie richtig negativen histologisch gesicherten Enddiagnosen.

Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der gesunde Patienten als gesund diagnostiziert werden. Sie wird definiert als $D/(B+D)$, dem Quotienten von richtig gestellten negativen Verdachtsdiagnosen und falsch positiven sowie richtig negativen histologisch gesicherten Enddiagnosen.

2.3 Diagnosegruppen

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden Diagnosegruppen gebildet. Dabei wurden Varianten des gleichen pathologischen Geschehens in übergreifende Diagnosegruppen zusammengefasst. Dadurch wurden eine prägnantere Auswertung der erfassten Parameter sowie eine aussagefähige statistische Berechnung ermöglicht. Die Diagnosegruppen wurden gemäß ihrem Ursprung gruppiert. Die jeweiligen Aufzählungen geben die in den Akten zu findenden Verdachtsdiagnosen an, die den übergreifenden Diagnosegruppen zugeteilt wurden

2.3.1 Melanozytär

1. Verdachtsdiagnose NZN: junctionaler NZN, Compound-NZN, korialer NZN, Naevus Spitz
2. Verdachtsdiagnose dysplastischer NZN: dysplastischer junctionaler NZN, Compound-NZN, korialer NZN
3. Verdachtsdiagnose Malignes Melanom: Superfiziell spreitendes Melanom (SSM), noduläres malignes Melanom (NMM), Lentigo-maligna-Melanom (LMM), akral-lentiginöses Melanom(ALM), nicht klassifizierbaren Melanom (UCM)

2.3.2 Epithelial

1. Verdachtsdiagnose Seborrhoische Keratose: Papillom, Papel
2. Verdachtsdiagnose Basaliom: knotiges solides Basaliom, oberflächlich-multizentrisches Basaliom, pigmentiertes Basaliom, sklerodermiformes Basaliom, exulzierend wachsendes Basaliom, destruierend wachsendes Basaliom
3. Verdachtsdiagnose Virusakanthom: Virusakanthom, Condylome, Akanthokeratose
4. Verdachtsdiagnose Epidermalzyste: Trichilemmalzyste, Epidermalzyste
5. Verdachtsdiagnose Aktinische Keratose: Aktinische Keratose, Cornu cutaneum, solare Keratose
6. Verdachtsdiagnose Morbus Bowen
7. Verdachtsdiagnose Plattenepithelkarzinom: Spinaliom, Spinalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom

2.3.3 Endothelial

Verdachtsdiagnose Hämangiome: arteriovenöses Hämangiom, kapilläres Hämangiom

2.3.4 Fibrozytär

Verdachtsdiagnose Fibrome: Dermatofibrom, Histiozytom, Angiofibrom, Lipofibrom

2.3.5 Entzündlich

Verdachtsdiagnose lichenoid Keratose

2.3.6 Unklarer Hauttumor

Alle Verdachtsdiagnosen, die keiner der oben aufgeführten Verdachtsdiagnosen zugeteilt werden konnten, werden als unklarer Hauttumor geführt. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sind unter 3.6.15 aufgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv, Anzahl der Exzisionen und histologische Diagnosen

Die retrospektive Auswertung von Patientenakten des Zeitraumes 1.1.2000 bis 31.12.2010 schloss 1326 Patienten ein, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Bei diesen Patienten erfolgten ein oder mehrere Exzisionen, so dass 2995 Fälle dokumentiert wurden. Insgesamt wurden 2995 Verdachtsdiagnosen gestellt, die histologisch untersucht wurden. Die Tabellen 9-14 führen alle histologisch diagnostizierten Hautumore auf und geben deren prozentuale Verteilung und Dignität an. Dabei wurde zwischen benignen, prämaligen und malignen Tumoren unterschieden. Prämaligne Tumore bezeichnete dabei die Tendenz eines gutartigen Hauttumors, bösartig zu entarten. Benigne Tumoren zeigen keine Tendenz zur aggressiven Ausbreitung. Sie wachsen langsam und nicht-invasiv unter schrittweiser Verdrängung angrenzender Strukturen und lassen sich von diesen gut abgrenzen. Maligne Tumoren wachsen invasiv und destruktiv in benachbarte Gewebe und bilden über den hämatogenen oder lymphogenen Weg oder durch Abtropfung Metastasen.

Tabelle 9: Übersicht der histologischen Befunde (Melanozytärer Ursprung)

Ursprungszelle:	Dignität	Anzahl	% von allen Endbefunden
Melanozyt			
NZN	benigne	967	32,29
dyspl. NZN	benigne	728	24,31
MM	maligne	21	0,7

Tabelle 10: Übersicht der histologischen Befunde (Epithelialer Ursprung)

Ursprungszelle:	Dignität	Anzahl	% von allen Endbefunden
Epithelzelle			
Seborrhoische Keratose	benigne	483	16,13
Basaliom	maligne	194	6,48
Virusakanthom	benigne	96	3,21
Epidermalzyste	benigne	75	2,5
AK	prämaligne	64	2,14
M. Bowen	prämaligne	17	0,57
Plattenepithelkarzinom	maligne	10	0,3

Tabelle 11: Übersicht der histologischen Befunde (Endothelialer Ursprung)

Ursprungszelle: Endothelzelle	Dignität	Anzahl	% von allen Endbefunden
Hämangiom	benigne	19	0,63

Tabelle 12: Übersicht der histologischen Befunde (Fibrozytärer Ursprung)

Ursprungszelle: Fibrozyt	Dignität	Anzahl	% von allen Endbefunden
Fibrom	benigne	209	6,98

Tabelle 13: Übersicht der histologischen Befunde (Entzündliche Dermatosen)

Entzündliche Dermatosen	Dignität	Anzahl	% von allen Endbefunden
lichenoide Keratose	benigne	27	0,91

Tabelle 14: Übersicht der histologischen Befunde (andere Diagnosen)

	Dignität	Anzahl	% von allen Endbefunden
andere Diagnosen	unterschiedlich	85	2,85

NZN und dyspl. NZN nahmen gut die Hälfte aller Befunde ein (56,6%). Knapp ein Drittel der Befunde waren seborrhoische Keratosen, Basaliome und Fibrome (29,59%). Melanome fanden sich nur bei 0,7% der Exzisionen, Plattenepithelkarzinome nur bei 0,3% der Exzisionen. Die unter „andere Diagnosen“ geführten Befunde waren im Gesamtkollektiv der Exzisionen nur

wenige Male vorhanden und umfassten ein breites Spektrum von entzündlichen, benignen und malignen Krankheiten. Diese Befunde sind detailliert in Abschnitt 3.6.15 aufgeführt.

3.2 Geschlechterverteilung

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurden 1326 Patienten eingeschlossen. 54% der Patienten am Dermatologischen Institut waren Frauen (n=717), 46% Männer (n=609) (Abbildung 1).

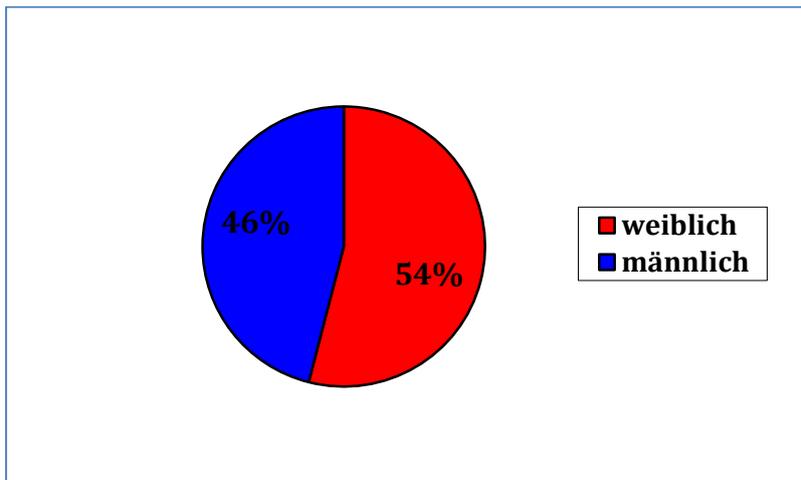


Abbildung 1: Prozentuale Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

Wurde die Verteilung der Geschlechter auf die 2995 genommenen Exzisionen bezogen, so ergab sich annähernd die gleiche Verteilung: 55% der Exzisionen wurden bei Frauen vorgenommen (n=1638), 45% bei Männern (n=1357) (Abbildung 2).

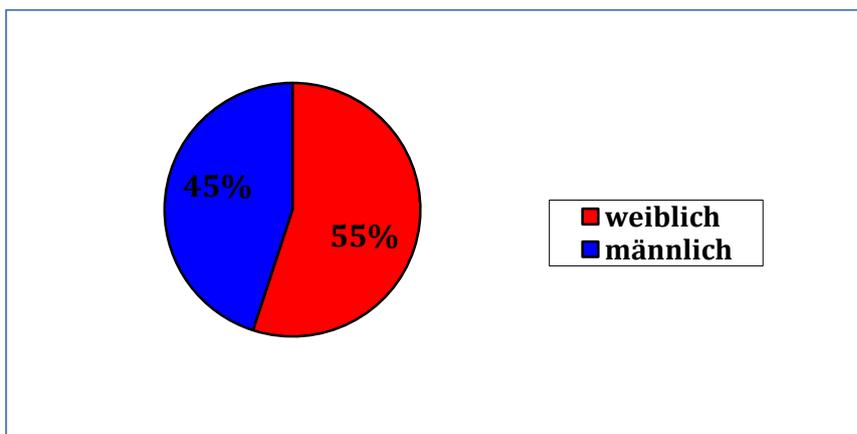


Abbildung 2: Prozentuale Geschlechterverteilung der Exzisionen

3.3 Verdachtsdiagnosen

Innerhalb der retrospektiven Datenerhebung der Patientenakten wurden im Rahmen von Konsultationen bzw. HKS Verdachtsdiagnosen gestellt (Tabelle 15). Darüber hinaus wurden das Geschlecht und das Alter der Patienten erfasst. Im Rahmen der Auswertung wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einer histologisch bestätigten, also korrekten Verdachtsdiagnosen, und dem Alter, dem Geschlecht und der Konsultationsart bestand. Dabei zeigte sich bei den Diagnosen AK, Dermatofibrom, Virusakanthom, Epidermalzyste, dyspl. NZN und NZN kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$ des Modells). Bei Hämangiomen, Morbus Bowen, Plattenepithelkarzinom, MM und lichenoider Keratose war die Anzahl der Fälle so gering, dass keine statistische Auswertung erfolgte.

Tabelle 15: Im Rahmen von Konsultationen bzw. HKS gestellte Verdachtsdiagnosen

Melanozytär	NZN
	Dyspl. NZN
	MM
Epithelial	Seborrhoische Keratose
	BAsaliom
	Virusakanthom
	Epidermalzyste
	Aktinische Keratose
	Morbus Bowen
	Plattenepithelkarzinom
Endothelial	Hämangiome
Fibrozytär	Fibrome
Entzündlich	Lichenoide Keratose
Unklarer Hauttumor	alle übrigen

Tabelle 16: Korrelation zwischen korrekter Verdachtsdiagnose und Alter/ Geschlecht/ Konsultation/ Hautcheck

kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$ des Modells)	zu wenige Patienten
AK	Hämangiom
Dermatofibrom	Morbus Bowen
Virusakanthom	PEK
Epidermalzyste	MM
dyspl. NZN	lichenoid Keratose
NZN	

Insgesamt betrachtet war das Gesamtmodell nicht signifikant ($p = 0,08$). Wurde die Geschlechterverteilung berücksichtigt, so zeigte sich bei Frauen eine tendenziell höhere Wahrscheinlichkeit zur korrekten Diagnose: Frauen hatten eine 77%ige Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose im Vergleich zu Männern ($p = 0,14$).

Die Auswertung erfolgte im Gesamtmodell und nicht mittels einer separaten Betrachtung der Parameter (Alter, Geschlecht, Art der Konsultation) in Bezug auf eine korrekte Verdachtsdiagnose, da dies eine höhere Varianz ergeben hätte. Darüber hinaus wäre das Gesamtmodell für die Diagnosen aus Tabellen 9 - 14 auch bei separater Betrachtung nicht signifikant.

Bei der seborrhoischen Keratose bestand ein linearer Zusammenhang zwischen Alter und Richtigkeit der Diagnose. Mit jedem Lebensjahr stieg die Chance der Richtigkeit der Diagnose um das 1,04-fache (Odds Ratio: 1,041875). Dieser Zusammenhang war signifikant ($p < 0,003$). Bei Basaliomen zeigte sich ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen Alter und Richtigkeit der Diagnose.

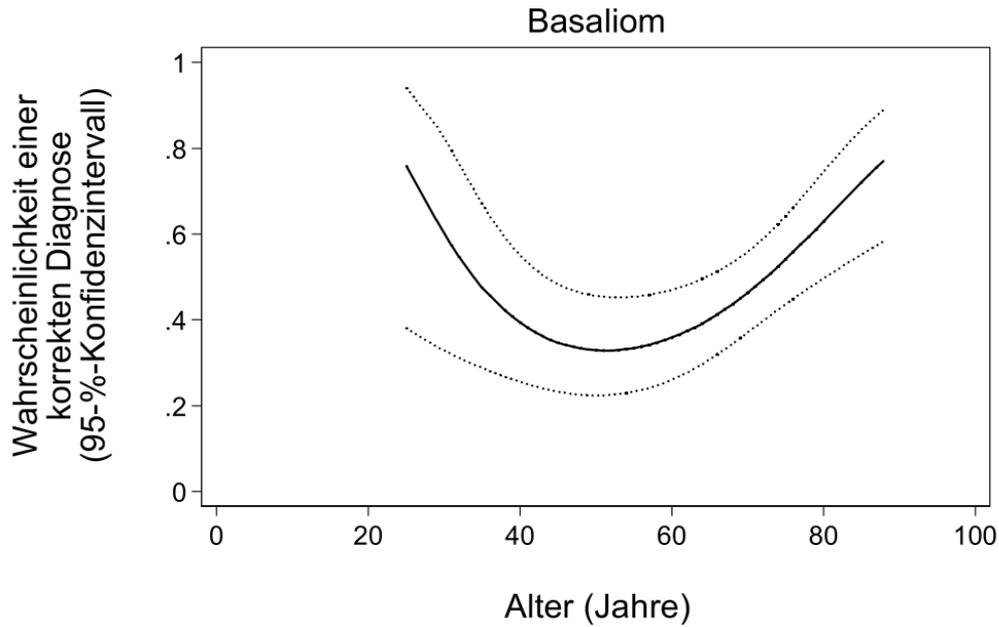


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose in Abhängigkeit vom Alter

Die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose des Basalioms ist in Abbildung 3 dargestellt. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten unter 40 Jahren und über 60 Jahren eine zunehmende Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose bestand. Betrachtet man die Altersverteilung der Patienten, so zeigte sich allerdings, dass nur 11% der Patienten (n=49) jünger als 43 Jahren waren (Abbildung 4). Fehldiagnosen waren bei den 40- bis 60-jährigen am häufigsten. Die Diagnosegüte stieg ab dem 43. Lebensjahr deutlich.

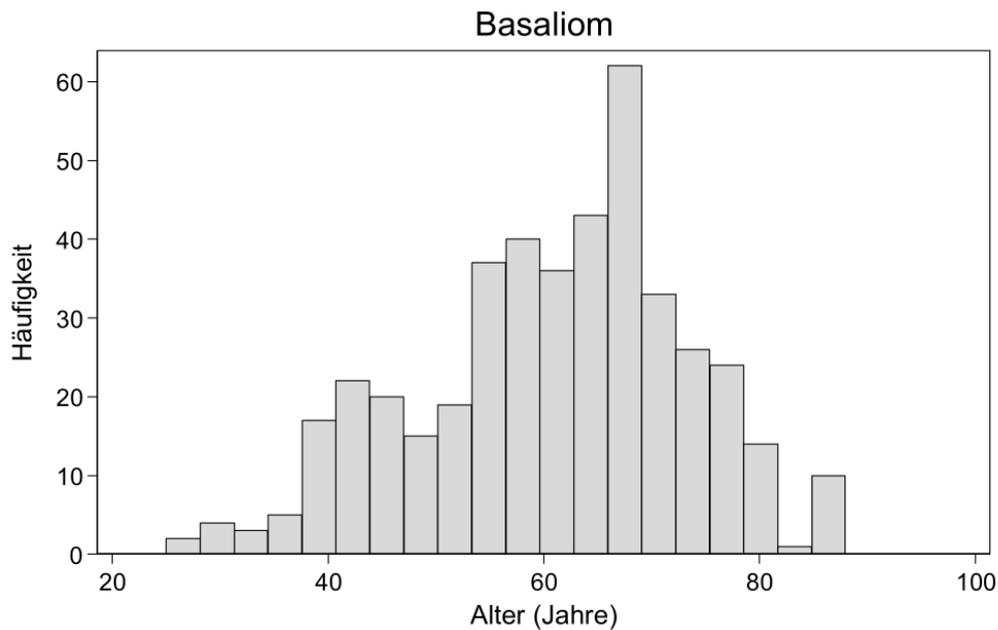


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten mit Basaliom

3.4 Verdachtsdiagnosen für einzelne Erkrankungen

Im Rahmen der Konsultationen bzw. HKS wurden bei den erhobenen Patienten Verdachtsdiagnosen gestellt. Die klinische Diagnosestellung wurde mit histologisch gesicherten Enddiagnosen verglichen und dabei die Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnosestellung beurteilt. Die Sensitivität gibt dabei an, bei welchem Prozentsatz der erkrankten Patienten die Verdachtsdiagnose korrekt war, die Histologie also positiv war. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der gesunde Patienten als gesund diagnostiziert wurden. Für die Auswertung wurden die Sensitivität und Spezifität für die gesamte Anzahl der untersuchten Fälle berechnet und in Tabelle 17 für die jeweiligen Diagnosegruppen dargestellt.

Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität für einzelne Verdachtsdiagnosen

	Diagnose	Anzahl Fälle	Sensitivität	Spezifität	Falsch-positiv ¹	Falsch-negativ ²
maligne	MM	21	24%	99%	88%	0%
	Basaliom	194	94%	91%	58%	7%
	dyspl. NZN	728	79%	82%	42%	25%
benigne	NZN	967	44%	92%	27%	21%
	Seb. Keratose	483	67%	98%	16%	13%
	Virusakanthom/Akanthokeratose	96	65%	99%	25%	2%
	Epidermalzyste	75	97%	99%	27%	3%
	AK	64	53%	99%	53%	1%
	Fibrom/Fibrolipom	209	71%	98%	31%	5%

¹ Anteil der falsch-positiven Verdachtsdiagnosen an allen Verdachtsdiagnosen

² Anteil der falsch-negativen Verdachtsdiagnosen an allen Negativdiagnosen

Die Sensitivität der Diagnosestellung war abhängig von der Verdachtsdiagnose unterschiedlich. Mit der höchsten Sensitivität wurden Epidermalzysten (97%), Basaliome (94%), dyspl. NZN (79%) und Fibrome/Fibrolipome (71%) erkannt. Mit einer mittelhohen Sensitivität wurden seborrhoische Keratosen (67%), Virusakanthome/Akanthokeratose (65%), AK (53%) und NZN (44%) erkannt. Die niedrigste Sensitivität der Diagnosestellung lag beim MM mit 24% vor.

Die Diagnosestellung erfolgte mit einer hohen Spezifität. Dabei wurden MM, AK, Virusakanthom/Akantokeratose, Fibrom/Fibrolipom und Epidermalzyste mit einer sehr hohen Spezifität von 98% bzw. 99% erkannt. NZN wurden mit einer Spezifität von 92%, Basaliome mit einer Spezifität von 91% und dyspl. NZN mit einer Spezifität von 82% erkannt.

3.5 Hautcheck und Konsultation als Diagnoseparameter

Für die 2.995 dokumentierten Fälle der Exzisionen wurden während Konsultationen bzw. HKS Verdachtsdiagnosen gestellt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde ausgewertet, ob sich die Häufigkeit der klinischen Verdachtsdiagnosen zwischen Konsultation und HKS unterschieden.

Die Verdachtsdiagnosen NZN und dyspl. NZN wurden signifikant häufiger während eines HKS gestellt ($p < 0,001$), bei der Verdachtsdiagnose MM zeigte sich kein Unterschied bzgl. der Diagnosehäufigkeit. Bei den epithelialen Tumoren wurden die Verdachtsdiagnosen Basaliom, Epidermalzyste und PEK signifikant häufiger während einer Konsultation gestellt. Bei den Verdachtsdiagnosen Virusakanthom und M. Bowen zeigte sich kein Unterschied bei der Diagnosestellung. Ebenso zeigt sich kein Unterschied bei der Häufigkeit der Verdachtsdiagnosen von Hämangiom, Fibrom/Fibrolipom, lichenoider Keratose und bei den unklaren Hauttumoren.

Tabelle 18: Häufigkeit der Verdachtsdiagnosen in Abhängigkeit von Konsultation oder Hautcheck

Verdachtsdiagnose	Konsultation	HKS	Total
	n= 1029	n= 1966	n=2995
Melanozytär			
NZN***($p < 0.001$)	170	420	590
	16,52 %	21,36 %	
dyspl. NZN*** ($p < 0.001$)	143	845	988
	13,89 %	42,98 %	
MM	12	28	40
	1,16 %	1,42 %	
Epithelial			
Seborrhoische Keratose * ($p < 0.05$)	220	163	383
	21,37 %	8,29 %	
Basaliom**($p < 0.01$)	174	260	434
	16,90 %	13,22 %	
Virusakanthom	52	31	83
	5,05 %	1,57 %	
Epidermalzyste** ($p < 0.01$)	70	30	100
	6,80 %	1,52 %	
Morbus Bowen	5	6	11
	0,48 %	0,30 %	
PEK* ($p < 0.05$)	12	2	14
	1,16 %	0,10 %	

Endothelial			
Hämangiom	5	8	13
	0,48 %	0,40 %	
Fibrozytär			
Fibrom/Fibrolipom	98	117	215
	9,52 %	5,95 %	
Entzündliche Dermatosen			
lichenoid Keratose	1	0	1
	0,09 %	0,00 %	
unklarer Hauttumor	27	23	50
	2,62 %	1,16 %	
Total	1,029	1,966	2,995
	100 %	100 %	
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 nach Chi-Quadrat-Test; absolute Häufigkeit in Prozent			

3.6 Verdachtsdiagnosen durch Histologie bestätigt/verworfen

Die retrospektive Auswertung von 1326 Patientenakten ergab 2995 dokumentierte Fälle, bei denen Verdachtsdiagnosen gestellt wurden, die anschließend histologisch untersucht wurden. Es erfolgte eine Auswertung, inwieweit die gestellten Verdachtsdiagnosen histologisch bestätigt wurden. Um beurteilen zu können, ob durch ein regelmäßiges HKS maligne Tumore öfter erkannt wurden, wurden das Patientenkollektiv in HKS-Gruppe und Konsultationsgruppe eingeteilt. Bei der Konsultationsgruppe wurde darüber hinaus beurteilt, ob Patienten potentiell maligne Veränderungen selbst erkennen und einen Hautarzt konsultieren.

Tabelle 19: Anteil der Verdachtsdiagnose (Vd) für jede Diagnosegruppe und die jeweiligen Kollektive sowie der Anteil histologisch bestätigter korrekter Verdachtsdiagnose

	Gesamt	Gesamt	Gesamt	Gesamt	HKS	HKS	HKS	HKS	K	K	K	K
	VD-Dg insgesamt (n)	% von allen Vd- Dg	VD=Histo	korrekte Dg in %	Vd-Dg nach HKS (n)	% von allen HKS	VD=Histo	korrekte Dg in %	Vd-Dg nach K	% von allen K	VD=Histo	korrekte Dg in %
NZN	590	19,7	429	72,71	420	21,36	312	74,28	170	16,52	117	68,82
Dyspl. NZN	988	32,99	576	58,3	845	42,98	488	57,75	143	13,9	88	61,54
MM	40	1,34	5	12,5	28	1,42	1	3,57	12	1,17	4	33,33
Seb. Keratose	383	12,79	322	84,07	163	8,29	131	80,37	220	21,38	191	86,81
Basaliom	434	14,49	183	42,17	260	13,22	99	38,07	174	16,91	84	48,27
Virusakanthom	83	2,77	62	74,7	31	1,58	23	74,19	52	5,05	39	75
Epidermalzyste	100	3,34	73	73	30	1,53	20	66,67	70	6,8	53	75,71
AK	73	2,44	34	46,58	33	1,69	17	51,51	40	3,89	17	42,5
Morbus Bowen	11	0,37	4	36,36	6	0,31	3	50	5	0,49	1	20
PEK	14	0,47	6	42,86	2	0,1	0	0	12	1,17	6	50
Hämangiom	13	0,43	8	61,54	8	0,41	6	75	5	0,49	2	40
Fibrome	215	7,18	149	68,84	117	5,95	86	73,5	98	9,52	63	64,29
lichenoid Keratose	1	0,03	1	100	0	0	0	0	1	0,09	1	100
unklare Hauttumore	50	1,67	0	0	23	1,17	0	0	27	2,62	0	0
Summe	2995	100,0			1966	100,0			1029	100 %		
		1 %				1 %						

3.6.1 NZN

NZN stellen etwa ein Fünftel der Verdachtsdiagnosen des Gesamtkollektivs dar (19,7%). Dabei wurden 72,71% histologisch bestätigt. Bei 21,36% der Patienten, die im Rahmen eines HKS untersucht worden waren, wurde die Verdachtsdiagnose NZN gestellt gegenüber 16,52%, die im Rahmen einer Konsultation untersucht wurden. Histologisch bestätigt wurden 74,28% bzw. 68,82% der Verdachtsdiagnosen.

Insgesamt wurde in 161 Fällen kein NZN diagnostiziert. Die Fehldiagnosen waren dysplastischen NZN (114 Fälle), seborrhoische Keratosen (22 Fälle), Fibromen (15 Fälle), Virusakanthome, lichenoid Keratose, andere Diagnosen und Hämangiome (je 2 Fälle), Basaliom und AK (je 1 Fall).

Tabelle 20: NZN-Verdachtsdiagnosen

NZN			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	590	420	170
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	429	312	117
Prozent korrekte Dg.	72,71	74,28	68,82
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	161	108	53
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	114x dys. NZN	80x dys. NZN	34x dys. NZN
	22x Seborrhoische Keratose	13x Seborrhoische Keratose	9x Seborrhoische Keratose
	15x Fibrom	12x Fibrom	3x Fibrom
	2x Virusakanthom	1x AK	2x Virusakanthom
	2x lich. Keratose	1x Hämangiom	2x lich. Keratose
	2x andere Dg.	1x andere Dg.	1x Basaliom
	2x Hämangiom		1x Hämangiom
	1x Basaliom		1x andere Dg.
	1x AK		

3.6.2 Dysplastische NZN

Etwa ein Drittel aller Verdachtsdiagnosen waren ein dyspl. NZN (32,99%). In 58,3% der Fälle wurde die Verdachtsdiagnose korrekt gestellt. Bei 42,98% der Fälle in der HKS-Gruppe wurde die Verdachtsdiagnose dyspl. NZN gestellt gegenüber 13,9 % in der Konsultationsgruppe. Histologisch bestätigt wurde die Verdachtsdiagnosen bei 57,75% bzw. 61,54 % der Fälle.

Unter den verdächtigen Läsionen kam es 412-mal zu einer Fehldiagnose. Bei einem Großteil handelte es sich um NZN (370 Fälle). Bei elf der entnommenen Exzisionen wurde ein MM diagnostiziert. Die restlichen Fehldiagnosen waren seborrhoische Keratosen (23 Fälle), andere Diagnosen (4 Fälle), und je ein Fibrom, Basaliom, Virusakanthom und lichenoider Keratose.

Tabelle 21: Dysplastische NZN

dys. NZN			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	988	845	143
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	576	488	88
Prozent korrekte Dg.	58,3	57,75	61,54
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	412	357	55
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	370x NZN	328x NZN	42x NZN
	23x Seborrhoische Keratose	18x Seborrhoische Keratose	5x Seborrhoische Keratose
	11x MM	7x MM	4x MM
	4x andere Dg.	1x Basaliom	3x andere Dg.
	1x Fibrom	1x Virusakanthom	1x Fibrom
	1x Basaliom	1x lich. Keratose	
	1x Virusakanthom	1x andere Dg.	
	1x lich. Keratose		

3.6.3 Malignes Melanom

Die Verdachtsdiagnose MM wurde insgesamt 40 mal (1,34%) gestellt. Mit 5 gesicherten Fällen bestätigten sich 12,5% der Fälle. 28 dieser Fälle fanden sich in der HKS-Gruppe (1,42%). Histologisch gesichert wurde ein MM bei 3,57% der Fälle. Die restlichen 12 Fälle wurden in der Konsultationsgruppe diagnostiziert und machen dort 1,17% der Fälle aus. Die Trefferquote lag bei 33,33% mit 4 histologisch bestätigten MM in dieser Gruppe.

Die Verdachtsdiagnose MM wurde 35-mal nicht bestätigt. Die häufigsten Fehldiagnosen waren mit 19 Fällen die NZN, gefolgt von dysplastischen NZN (11 Fälle), seborrhoischen Keratosen (2 Fälle) und AK, Virusakanthom und anderen Diagnosen (je 1 Fall).

Tabelle 22: Malignes Melanom

MM			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	40	28	12
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	5	1	4
Prozent korrekte Dg.	12,5	3,57	33,33
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	35	27	8
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	19x NZN	15x NZN	4x NZN
	11x dys. NZN	10x dys. NZN	1x dys. NZN
	2x Seborrhoische Keratose	2x Seborrhoische Keratose	1x Seborrhoische Keratose
	1x AK		1x Virusakanthom
	1x Virusakanthom		1x andere Dg.
	1x andere Dg.		

3.6.4 Seborrhoische Keratose

Es wurde in 383 Fällen die Verdachtsdiagnose seborrhoische Keratose gestellt, entsprechend 12,79% des Gesamtkollektivs. In 84,07% der Fälle (n=322) wurde der Verdacht histologisch gesichert. 8,29% (n=163) der Verdachtsdiagnosen der HKS-Gruppe wurden für die seborrhoische Keratose gestellt. 80,37% dieser Verdachtsdiagnosen wurden histologisch bestätigt. In der Konsultationsgruppe wurden 21,38% der Diagnosen (n=220) mit der Verdachtsdiagnose seborrhoische Keratose gestellt, histologisch gesichert wurden 86,81% der Diagnosen (n=191).

61-mal wurde die Verdachtsdiagnose seborrhoische Keratose fälschlicherweise diagnostiziert, darunter am häufigsten NZN (30 Fälle), Virusakanthome (11 Fälle), Fibrome (10 Fälle) und außerdem Basaliome und andere Diagnosen (je 3 Fälle), lichenoid Keratose (2 Fälle) und AK sowie dysplastische NZN (je 1 Fall).

Tabelle 23: Seborrhoische Keratose

Seborrhoische Keratose			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	383	163	220
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	322	131	191
Prozent korrekte Dg.	84,07	80,37	86,81
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	61	32	29
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	30x NZN	14x NZN	16x NZN
	11x Virusakanthom	7x Fibrom	6x Virusakanthom
	10x Fibrom	5x Virusakanthom	3x Fibrom
	3x Basaliom	1x AK	2x Basaliom
	3x andere Dg.	1x Basaliom	1x dys NZN
	2x lich. Keratose	2x lich. Keratose	1x andere Dg.
	1x AK	2x andere Dg.	
	1x dys NZN		

3.6.5 Basaliom

Insgesamt wurde 434 die Verdachtsdiagnose Basaliom gestellt, entsprechend 14,49% aller Verdachtsdiagnosen. In 42,17% der Fälle bestätigte sich der Verdacht histologisch. In der HKS-Gruppe wurden 260 der Basaliome, entsprechend 13,22% des HKS-Gruppen-Gesamtkollektivs, diagnostiziert. Davon waren 38,07% (n=99) histologisch gesicherte Befunde. In der Konsultationsgruppe wurden 174 Läsionen als Basaliom verdächtigt, entsprechend 16,91% der Gruppe der Konsultationspatienten. Davon waren 48,27% histologisch bestätigte korrekte Diagnosen (n=84).

Unter den Verdachtsdiagnosen Basaliom kam es 249-mal zu einer Fehldiagnose. Die häufigste Fehldiagnose waren die NZN (62 Fälle), gefolgt von seborrhoischer Keratose (57 Fälle), andere Diagnosen (41 Fälle), AK (18 Fälle), lichenoid Keratose und Fibrome (17 Fälle), Morbus Bowen (12 Fälle), dysplastische NZN (11 Fälle), sechs Hämangiome, drei Virusakanthome, zwei Epidermalzysten und einem MM.

Tabelle 24: Basaliom

Basaliom			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	434	260	174
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	183	99	84
Prozent korrekte Dg.	42,17	38,07	48,27
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	249	161	90
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	62x NZN	44x NZN	21x Seborrhische Keratose
	57x Seborrhische Keratose	36x Seborrhische Keratose	18x NZN
	41x andere Dg.	24x andere Dg.	17x andere Dg.
	18x AK	12x AK	10x lich. Keratose
	17x lich. Keratose	10x dys. NZN	7x Fibrom
	17x Fibrom	10x Fibrom	6x AK
	12x M Bowen	9x M Bowen	3x M Bowen
	11x dys. NZN	7x lich. Keratose	2x PEK
	6x Hämangiom	4x Hämangiom	2x Hämangiom
	3x Virusakanthom	2x dys. NZN	1x dys. NZN
	2x Epidermalzyste	2x Virusakanthom	1x MM
	2x PEK	1x Epidermalzyste	1x Virusakanthom
	1x MM		1x Epidermalzyste

3.6.6 Virusakanthome

83-mal wurde die Verdachtsdiagnose Virusakanthom gestellt. Sie machten 2,77% aller Verdachtsdiagnosen aus. 62 Virusakanthome wurden histologisch bestätigt. Somit wurden 74,70% der Verdachtsdiagnosen histologisch bestätigt. 31 der Fälle wurden in der HKS-Gruppe diagnostiziert und machten dort 1,58% aller Verdachtsdiagnosen aus. 23 Fälle (74,19%) wurden histologisch gesichert. Die übrigen 52 Fälle wurden in der Konsultationsgruppe diagnostiziert

und machten dort 5,05% der Verdachtsdiagnosen aus. 39 Verdachtsdiagnosen (75%) wurden histologisch bestätigt.

Die 21 Fehldiagnosen waren aufgeteilt auf Seborrhoische Keratose (10 Fälle), NZN (6 Fälle), Fibrome und andere Diagnosen (je 2 Fälle) und ein Basaliom.

Tabelle 25: Virusakanthome

Virusakanthom			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	83	31	52
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg	62	23	39
Prozent korrekte Dg.	75,9	74,19	76,92
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	21	8	13
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	10x Seborrhoische Keratose	3x NZN	9x Seborrhoische Keratose
	6x NZN	2x Fibrom	3x NZN
	2x Fibrom	2x andere Dg.	1x Basaliom
	2x andere Dg.	1x Seborrhoische Keratose	
	1x Basaliom		

3.6.7 Epidermalzyste

Bei 100 Läsionen wurde die Verdachtsdiagnose Epidermalzyste gestellt. Sie machten 3,34% des Gesamtkollektivs aus. 73 dieser Läsionen wurden histologisch bestätigt, entsprechend 73%. Im HKS-Kollektiv wurde in 30 Fällen die Verdachtsdiagnose Epidermalzyste gestellt. Dies entsprach 1,53% der Verdachtsdiagnosen in dieser Gruppe. 20 dieser Läsionen wurden histologisch als Epidermalzysten bestätigt, so dass die 66,67% der Verdachtsdiagnosen korrekt gestellt worden war. Im Konsultationskollektiv wurden 70 verdächtige Läsionen diagnostiziert, von denen 53 Fälle bzw. 75,71% histologisch bestätigt worden waren.

Insgesamt wurden 27 Fehldiagnosen gestellt. Diese waren unter anderen Diagnosen (10 Fälle), Fibromen (7 Fälle), Seborrhoische Keratosen (4 Fälle), NZN (3 Fälle), dysplastische NZN und Virusakanthom (je 1 Fall) verteilt.

Tabelle 26: Epidermalzyste

Epidermalzyste			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	100	30	70
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	73	20	53
Prozent korrekte Dg.	73	66,67	75,71
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	27	10	17
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	10x andere Dg.	4x Fibrom	8x andere Dg.
	7x Fibrom	2x NZN	3x Fibrom
	4x Seborrhoische Keratose	2x Seborrhoische Keratose	2x Seborrhoische Keratose
	3x NZN	2x andere Dg.	1x NZN
	1x dys. NZN		1x dys. NZN
	1x Basaliom		1x Basaliom
	1x Virusakanthom		1x Virusakanthom

3.6.8 Aktinische Keratose

Im gesamten Patientenkollektiv wurde insgesamt 73 mal die Verdachtsdiagnose AK erstellt. Sie machte 2,44% aller Verdachtsdiagnosen aus. 46,58% der Fälle waren korrekt als AK diagnostiziert worden (n= 34). Innerhalb der HKS-Gruppe waren 33 der Verdachtsdiagnosen gestellt worden. Dies entsprach 1,69% aller Verdachtsdiagnosen der HKS-Gruppe. 51,51% der

Verdachtsdiagnosen wurden histologisch bestätigt (n=17). In der Konsultationsgruppe wurden 40 der Verdachtsdiagnosen gestellt. Sie machten 3,89% aller Verdachtsdiagnosen dieses Kollektivs aus. 42,5% der Verdachtsdiagnosen wurden histologisch bestätigt (n=17) AK.

Insgesamt kam es bei der Verdachtsdiagnose AK 39 mal zu einer Fehldiagnose. Dabei zeigte sich, dass die AK am häufigsten mit einer seborrhoischen Keratose verwechselt wurde (20 Fälle), gefolgt von Virusakanthomen (7 Fälle), anderen Diagnosen (4 Fälle) , NZN, PEK und lichenoider Keratose (je 2 Fälle) und je einem Basaliom und Fibrom.

Tabelle 27: Aktinische Keratose

Aktinische Keratose			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	73	33	40
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	34	17	17
Prozent korrekte Dg.	46,57	51,51	42,5
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	39	16	23
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	20x Seborrhoische Keratose	8x Seborrhoische Keratose	12x Seborrhoische Keratose
	7x Virusakanthom	3x Virusakanthom	4x Virusakanthom
	4x andere Dg.	2x NZN	3x andere Dg.
	2x NZN	1x Fibrom	2x PEK
	2x lich. Keratose	1x lich. Keratose	1x Basaliom
	2x PEK	1x andere Dg.	1x lich. Keratose
	1x Basaliom		
	1x Fibrom		

3.6.9 Morbus Bowen

Die Verdachtsdiagnose M. Bowen wurde insgesamt 11-mal gestellt; dies machte 0,37% aller Verdachtsdiagnosen aus. Histologisch bestätigt wurden 36,36% der Fälle (n=4). In der HKS-

Gruppe wurden sechs der Fälle festgestellt. Sie machten 0,31% aller Fälle dieses Kollektivs aus. Histologisch gesichert wurden 50% der Fälle (n=3). In der Konsultationsgruppe wurden die übrigen fünf Fälle diagnostiziert und machten dort 0,49% der aller Fälle aus. In diesem Kollektiv wurden 20% der Verdachtsdiagnosen histologisch bestätigt (n=1).

In sieben Fällen wurde eine Fehldiagnose gestellt. Dies waren zwei AK, ein Virusakanthom, eine lichenoid Keratose, ein NZN, ein dysplastischer NZN sowie eine andere Diagnose.

Tabelle 28: Morbus Bowen

M. Bowen			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	11	6	5
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	4	3	1
Prozent korrekte Dg.	36,36	50	20
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	7	3	4
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	2x AK	1x Virusakanthom	2x AK
	1x Virusakanthom	1x lich. Keratose	1x NZN
	1x lich. Keratose	1x andere Dg.	1x dys. NZN
	1x NZN		
	1x dys. NZN		
	1x andere Dg.		

3.6.10 Plattenepithelkarzinom

Bei insgesamt 14 Läsionen wurde die Verdachtsdiagnose Plattenepithelkarzinom gestellt. Sie machten 0,47% der Verdachtsdiagnosen aus. Bei 42,86% der Fälle wurde die Verdachtsdiagnose PEK histologisch bestätigt (n=6). In der HKS-Gruppe wurden zwei Fälle diagnostiziert und machen 0,10% der Verdachtsdiagnosen in diesem Kollektiv aus. In dieser Gruppe wurde kein

Verdacht histologisch bestätigt. 12 der Verdachtsdiagnosen wurden in der Konsultationsgruppe gestellt und machten 1,17% aller Fälle dieses Kollektivs aus. 50% der Fälle wurden histologisch bestätigt (n= 6).

Insgesamt wurde der Verdacht 8-mal nicht bestätigt. Am häufigsten wurde eine AK fehldiagnostiziert (4 Fälle). Seborrhoische Keratose, Basaliom, Virusakanthom und M.Bowen wurden je einmal histologisch nachgewiesen.

Tabelle 29: Plattenepithelkarzinom

PEK			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	14	2	12
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	6	0	6
Prozent korrekte Dg.	42,86	0	50
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	8	2	6
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	4x AK	1x Seborrhoische Keratose	3x AK
	1x Seborrhoische Keratose	1x AK	1x Basaliom
	1x Basaliom		1x Virusakanthom
	1x Virusakanthom		1x M. Bowen
	1x M. Bowen		

3.6.11 Hämangiom

Bei insgesamt 13 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose Hämangiom gestellt. Dies entspricht 0,43% aller Fälle. 8 Verdachtsdiagnosen wurden histologisch gesichert. Dies entsprach 61,54% der Fälle. In der HKS-Gruppe wurde 8-mal die Verdachtsdiagnose Hämangiom gestellt. Das entsprach 0,41% der Fälle dieses Kollektivs. 75% der Hämangiome wurden histologisch bestätigt (n=6). In der Konsultationsgruppe wurden 5 Verdachtsdiagnosen Hämangiom gestellt,

0,49% der Fälle in der Konsultationsgruppe. 40% der Verdachtsdiagnosen wurden histologisch bestätigt (n=2).

Es kam 5-mal zu einer falschen Diagnose. Es wurden 3 andere Diagnosen und je ein NZN und Basaliom diagnostiziert.

Tabelle 30: Hämangiom

Hämangiom			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	13	8	5
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	8	6	2
Prozent korrekte Dg.	61,54	75	40
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	5	2	3
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	3x andere Dg.	1x NZN	2x andere Dg.
	1x NZN	1x andere Dg.	1x Basaliom
	1x Basaliom		

3.6.12 Fibrome

Im Gesamtkollektiv wurde 215-mal die Verdachtsdiagnose Fibrom gestellt. Sie machten 12,79% aller Verdachtsdiagnosen aus. In 68,84% der Fälle wurde der Verdacht histologisch bestätigt (n=149). Im HKS-Kollektiv betrug der Anteil der Fibrom-Verdachtsdiagnosen 5,95% (n=117). In 73,50% der Verdachtsdiagnosen kam es zur histologischen Absicherung (n=86). Im Konsultationskollektiv machten die Fibrome einen Anteil von 9,52% der Verdachtsdiagnosen aus, entsprechend 98 Fällen. 64,29 % der Fälle wurden histologisch untermauert (n=63).

Bei den Fibromen wurde 66-mal eine Fehldiagnose gestellt. Die Hälfte der Fehldiagnosen waren NZN (33 Fälle), die restlichen Fehldiagnosen waren Seborrhoische Keratosen (13 Fälle), andere

Diagnosen (9 Fälle), Virusakanthome (4 Fälle), AK, dysplastische NZN und Hämangiome (je 2 Fälle) und ein Basaliom.

Tabelle 31: Fibrome

Fibrome			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	215	117	98
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	148	86	63
Prozent korrekte Dg.	68,84	73,5	64,29
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	66	31	35
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	33x NZN	17x NZN	16x NZN
	13x Seborrhoische Keratose	7x Seborrhoische Keratose	6x Seborrhoische Keratose
	9x andere Dg.	3x andere Dg.	6x andere Dg.
	4x Virusakanthom	2x Virusakanthom	2x AK
	2x AK	1x dys. NZN	2x Virusakanthom
	2x dys. NZN	1x Basaliom	2x Hämangiom
	2x Hämangiom		1x dys. NZN
	1x Basaliom		

3.6.13 Lichenoide Keratose

Die Verdachtsdiagnose Lichenoide Keratose wurde insgesamt nur einmal in der Konsultationsgruppe erhoben. Lichenoide Keratosen machten nur 0,03% im Gesamtkollektiv und 0,09% in dem Konsultationskollektiv aus. Die Trefferquote lag bei 100%. Es kam zu keiner Fehldiagnose.

Tabelle 32: Lichenoide Keratose

lichenoide Keratose			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	1	0	1
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	1	0	1
Prozent korrekte Dg.	100	0	100
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	0		
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit			

3.6.14 Unklare Hauttumoren

In insgesamt 50 Fällen (1,67%) konnte keine eindeutige klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden, so dass die Läsionen als unklarer Hauttumor zur histologischen Untersuchung kamen. 23 dieser Verdachtsdiagnosen wurden im HKS-Kollektiv erhoben (1,17% der Verdachtsdiagnosen), 27 im Konsultationskollektiv (2,62% der Verdachtsdiagnosen).

Die histologische Untersuchung der unklaren Läsionen ergab je 11 NZN und dysplastische NZN, 9 seborrhoische Keratosen, 7 Fibrome, fünf andere Diagnosen, zwei MM, zwei Virusakathome und je eine AK und lichenoid Keratose, sowie ein Hämangiom.

Tabelle 33: Unklarer Hauttumor

Unklarer Hauttumor			
	Gesamt	HKS	K
Anzahl der Vd-Dg.	50	23	27
Anzahl der histolog. bestätigen Vd-Dg.	0	0	0
Prozent korrekte Dg.	0	0	0
Fehldiagnosen Anzahl gesamt	50	23	27
Fehldiagnosen in absteigender Häufigkeit	11x NZN	9x dys NZN	7x NZN
	11x dys. NZN	4x NZN	5x Seborrhoische Keratose
	9x Seborrhoische Keratose	4x Seborrhoische Keratose	4x Fibrom
	7x Fibrom	3x Fibrom	2x dys. NZN
	5x andere Dg.	3x andere Dg.	2x MM
	2x MM		2x Virusakanthom
	2x Virusakanthom		2x andere Dg.
	1x AK		1x AK
	1x Hämangiom		1x Hämangiom
	1x lich. Keratose		1x lich. Keratose

3.6.15 Andere Diagnosen

Die retrospektive Auswertung von 1326 Patientenakten ergab 2995 dokumentierte Fälle, bei denen Verdachtsdiagnosen gestellt wurden, die anschließend histologisch untersucht wurden. Histologische Befunde, die in keine der folgenden Diagnosegruppe eingeordnet werden konnten, wurden als „andere Diagnosen“ bezeichnet:

- Aktinische Keratose
- Basaliom
- Seborrhoische Keratose
- dysplastische NZN
- Epidermalzyste
- Fibrom
- Malignes Melanom
- M. Bowen
- unklarer Hauttumor
- Virusakanthom

Andere Verdachtsdiagnosen (insgesamt 85) kamen am häufigsten bei Basaliomen vor. Eine Übersicht der Verdachtsdiagnosen ist in Tabelle 34 aufgeführt. Dabei machten Talgdrüsenhyperplasien (TDH) über ein Drittel (39%) der Diagnosen aus.

Tabelle 34: Andere Diagnosen bei Verdachtsdiagnose Basaliom

Diagnose	Anzahl
benignes Lymphozytom	1
chron. Dermatitis	3
Ektasien	1
Entzündungsreaktion	1
epithel. Tumor	1
Fibroepitheliom Pinkös	1
Follikulitis	1
Hidradenom	1
Lichen simplex	1
Lymphangiom	1
Metastase	1
Molluscum contagiosum	1
Pseudolymphom	1
Rosacea	1
sol. Hautschaden	1
Solare Elastose	1
Stasisdermatitis	1
TDH	16
Trichoepitheliom	4
Trichofollikulom	2

13-mal wurden bei Epidermalzysten eine andere Diagnose gestellt. Sie machten 15% der insgesamt 85 Verdachtsdiagnosen aus. Die anderen Diagnosen sind in Tabelle 35 aufgeführt.

Tabelle 35: Andere Diagnosen bei Verdachtsdiagnose Epidermalzyste

Diagnose	Anzahl
Angiokeratom	1
Erosion	1
Granulom	2
Lymphozytom	1
Narbe	3
Risenkomedo	1
TDH	2
thromb. Venektasie	2

Alle weiteren anderen Diagnosen mit weniger als 10 Verdachtsdiagnosen sind in Tabelle 36 aufgelistet.

Tabelle 36: Übersicht andere Diagnosen mit Verdachtsdiagnosen

andere Diagnosen	Anzahl	Verdachtsdiagnose
Fremdkörperreaktion	1	AK
Granulationsgewebe	1	AK
Lupus erythematosus	2	AK
Mastozytom	1	Seborrhoische Keratose
Melanoakanthom	1	Seborrhoische Keratose
Zylindrom	1	Seborrhoische Keratose
Angioleiomyom	1	dys. NZN
dermale Einblutung	1	dys. NZN
Granulom	1	dys. NZN
makulöse Mastozytose	1	dys. NZN
Angiom	1	Fibrom
Apokrine Drüse	1	Fibrom
Granulom	3	Fibrom
Hyperplasie d. Epidermis	1	Fibrom
Karposhi-Sarkom	1	Fibrom
Leiomyom	1	Fibrom
Narbe	1	Fibrom
Lichen rüber mucosae	1	M. Bowen
Angiokeratom	1	MM
Narbe	1	NZN
Purigopapel	1	NZN
Atherom	1	unklarer Tumor
Hidradenom	1	unklarer Tumor
Narbe	1	unklarer Tumor
Psoriasis	1	unklarer Tumor
Riesenkomedo	1	unklarer Tumor
Dyskeratom	1	Virusakanthom
fibroepithelialer Polyp	1	Virusakanthom

4. Diskussion

Zu den Hauttumoren gehören die bösartigen Hauttumore (Hautkrebs) und eine große Gruppe der gutartigen Hauttumore. Während die verschiedenen Hautkrebsformen aufgrund ihrer unterschiedlichen bösartigen Wachstumseigenschaften exzidiert werden müssen, werden die gutartigen Hauttumore häufig aufgrund störender kosmetischer Befunde exzidiert. Gutartige Hauttumore können einfach zu diagnostizieren sein, können aber auch gerade im Bereich der melanozytäre Hauttumoren sehr schwierig zu den bösartigen Formen abgrenzbar sein.

Unter dem Begriff Hautkrebs werden bösartigen Veränderungen der Haut, die nicht-melanozytären Hautumoren und das maligne Melanom zusammengefasst. Das maligne Melanom ist dabei für 90% der Todesfälle unter den kutanen Tumoren verantwortlich. Die Inzidenz von malignen Melanomen in der weißen Weltbevölkerung ist kontinuierlich gestiegen (Marks 2000). Lag sie zu Beginn der 1970 Jahre in den USA noch bei 6 Fällen pro 100.000 Einwohner, stieg sie bis zum Jahr 2000 auf 18 Fälle pro 100.000 Einwohner. In Zentraleuropa zeigte sich ein ähnlicher Trend. Im Jahre 2008 lag die standardisierte Erkrankungsrate in Deutschland bei 17,1 pro 100.000 Einwohner. Auf Grundlage des SCREEN-Programms in Schleswig-Holstein wurde 2008 ein Früherkennungsprogramm in ganz Deutschland für alle Formen des Hautkrebses auf den Weg gebracht. Gesetzlich Versicherte haben demnach alle 2 Jahre Anspruch auf ein Hautkrebsscreening (HKS) durch einen Dermatologen oder einen entsprechend fortgebildeten Hausarzt (Robert Koch Institut 2012). Gründe für das Programm waren u.a. die Häufigkeit von Hautkrebs, die Mortalitätsrate von Melanomen und die Erwartung, dass Diagnosen früher gestellt werden und so die Prognose verbessert wird (Gemeinsamer Bundesausschuss 2008). Während bei der HKS die Patienten speziell zur Vorsorgeuntersuchung kommen, und hierbei das gesamte Integument inspiziert wird, kommen die Patienten zur Konsultation aufgrund einer selber bemerkten Hautveränderung. Die klinische Untersuchung der auffälligen Läsion ist somit deutlich zeitsparender und damit kosteneffektiver. Immer wieder stellt sich genau diese Frage, wieviel Aufwand und wieviel Kosten für ein effektives Screening gerechtfertigt sind.

Im Rahmen unserer Arbeit wurden mittels einer retrospektiven Untersuchung Verdachtsdiagnosen, die während eines Ganzkörper-Hautscreenings (HKS) oder während einer Konsultation aufgrund verdächtiger Hautveränderungen gestellt wurden, histologisch auf deren Treffsicherheit beurteilt. Ziel der Arbeit war zu untersuchen, ob die Korrektheit einer

Verdachtsdiagnose von Alter, Geschlecht und Konsultation bzw. HKS abhängt. Darüber hinaus wurde die klinische Diagnosestellung mit den histologisch gesicherten Enddiagnosen verglichen und dabei die Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnosestellung beurteilt. Zuletzt wurde untersucht, ob sich die klinischen Verdachtsdiagnosen der Exzisionen zwischen HKS und Konsultationen unterschieden.

4.1. Beurteilung von Verdachtsdiagnosen auf deren histopathologische Korrektheit

Etwa ein Fünftel der Verdachtsdiagnosen im Gesamtkollektiv waren NZN, etwa ein Drittel dysplastische NZN. Die häufigsten gestellten Fehldiagnosen waren dysplastischer NZN bzw. NZN. Auffallend war, dass eine weitere häufige Fehldiagnose die seborrhoische Keratose war. Ursache dieser Fehldiagnosen könnte das klinische Erscheinungsbild der seborrhoischen Keratosen sein. Diese sind häufig pigmentiert und können somit klinisch einem MM ähneln. Selbst dermatoskopisch ist in Einzelfällen eine sichere Abgrenzung nicht möglich.

Das invasive Plattenepithelkarzinom muss entsprechend der Leitlinie von der aktinischen Keratose abgegrenzt werden, die histologisch Ähnlichkeiten aufweist, jedoch nur epidermal angesiedelt ist, und bei der auch Selbstheilungsraten beschrieben werden. Eine AK kann in ein PEK übergehen, dies kann jedoch eine Latenzzeit von mehreren Jahren einnehmen (Breuninger, Eigentler et al. 2013-12). Die Aktinische Keratose bleibt definitionsgemäß im Bereich der Epidermis, während das PEK die Basalmembran durchbricht. Da die Abgrenzung der aktinischen Keratose zum Plattenepithelkarzinom (PEK) häufig sehr schwierig ist, sollte bei klinischer Unsicherheit eine histologische Untersuchung durchgeführt werden. In vorliegender Untersuchung waren bei der Verdachtsdiagnose aktinische Keratose nur 2 der 39 Fehldiagnosen ein PEK, die allesamt in der Konsultationsgruppe gestellt wurden. Beim PEK waren 4 von 8 Fehldiagnosen eine aktinische Keratose, von denen 3 in der Konsultationsgruppe gestellt worden waren.

Laut der Leitlinie ist das BCC der Haut der häufigste nicht gutartige Tumor des Menschen. Beim BCC sind Metastasierungen extrem selten zu beobachten, allerdings zeichnen sich die Tumore durch lokal infiltrierendes und destruktives Wachstum aus. Die Inzidenz beträgt in Deutschland ca. 170 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. An chronisch lichtexponierten

Hautarealen wie Gesichtshaut, Kopf, Hals Dekolleté, entstehen BCCs de novo ohne vorhergehende Präkanzerose. Auch genetische Dispositionsfaktoren sind bei der Erkrankung von Bedeutung (AWMF 2012; Hauschild 2016). In unserer Arbeit wurde bei 434 Läsionen die Verdachtsdiagnose BCC gestellt, die sich in 42,17% als richtig erwies. Nimmt man Fehldiagnosen aus anderen Diagnosegruppen hinzu, wurden insgesamt 194 Basaliome diagnostiziert. In einer Arbeit über die Treffsicherheit bei nicht-melanozytären Hauttumoren der unteren Extremitäten war die Treffsicherheit bei BCCs mit 54,3% höher als in vorliegender Arbeit (Czekajlo 2012). Basaliome scheinen, auch für erfahrene Dermatologen, nicht immer eindeutig diagnostizierbar zu sein. Die zitierte Untersuchung wurde in einer großen Klinik angefertigt. Hier wurden die Verdachtsdiagnosen durch verschiedene Ärzte in unterschiedlichen Ausbildungsjahren gestellt. Eventuell konnte die Treffsicherheit durch die Begutachtung durch mehrere langjährig tätige und klinisch versierte Dermatologen verbessert werden.

4.2. Abhängigkeit histopathologisch bestätigter Verdachtsdiagnosen

Die Geschlechterverteilung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten war annähernd gleich. 54% der eingeschlossenen Patienten waren weiblich, 46% männlich. Diese Verteilung fand sich auch bezogen auf die Exzisionen. Hier stammten 55% der genommen Exzisionen von weiblichen Patienten, die verbleibenden 45% von männlichen Patienten. Diese Verteilung entspricht in etwa den erfassten Erkrankungsraten des malignen Melanoms und den nicht-melanotischen Hautkrebsformen des Robert-Koch-Instituts. Diese Daten zeigen eine Gleichverteilung des malignen Melanoms zwischen den Geschlechtern und ein etwas häufigeres Auftreten des nicht-melanotischen Hautkrebses bei Männern (Robert Koch-Institut, Kaatsch et al. 2013).

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer korrekten Verdachtsdiagnose und Alter, Geschlecht, Konsultation und HKS beim AK, Dermatofibrom, Virusakanthom, Epidermalzyste, dysplastischer NZN und NZN. Allerdings hatten Frauen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Diagnose. Aus der Literatur ist bekannt, dass Männer weniger häufig an Krebs-Screening-Programmen teilnehmen, allerdings dann höhere

Trefferquoten aufweisen (Scheffer, Dauven et al. 2006). In wie weit Trefferquoten bei Frauen höher liegen ist in der Literatur nicht beschrieben.

4.3. Häufigkeit der klinischen Diagnosestellung

5 von 2995 Exzisionen waren ein malignes Melanom und entsprechen 0,16% der Exzisionen. Diese Rate korreliert mit der diagnostizierter maligner Melanome im Rahmen des SCREEN-Projektes (Waldmann, Nolte et al. 2012). In diesem Projekt des Landes Schleswig-Holstein unterzogen sich 19% der Bevölkerung einem Ganzkörper-Hautscreening. Bei 1 von 620 gescreenten Personen wurde ein malignes Melanom diagnostiziert. Dies entspricht ebenfalls einer Rate von 0,16%. In einer weiteren Studie, in der ebenfalls eine systematische Ganzkörperevaluierung versus ein läsionsbasiertes Screening in Ostflandern durchgeführt wurde, zeigte sich eine Melanominzidenzrate von 0,5% im Gesamtkollektiv. Die Inzidenzraten unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. (Hoorens I, Total Body-Examination versus Lesion-directed skin cancer screening JAMA Dermatol 2016; 152:27-34)

Bei 46% der gescreenten Personen wurde eine Exzision durchgeführt aufgrund der Verdachtsdiagnose eines malignen Melanom. Das Verhältnis der histopathologisch bestätigten malignen Melanome in Bezug auf die Exzisionen betrug 1:28 (3,57%). Insgesamt wurden bei einer von 17 Exzisionen nach einem Verdacht auf ein malignes Melanom ein solches diagnostiziert (Waldmann, Nolte et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit wurde in Bezug auf alle Exzisionen bei insgesamt 12,5% der Fälle eine korrekte Verdachtsdiagnose gestellt. Im Rahmen des HKS waren dies 3,57% und entspricht damit genau der Rate der SCREEN-Studie. Demgegenüber zeigte sich eine wesentlich höhere Rate an korrekten Verdachtsdiagnosen im Rahmen der Konsultationen. Dies könnte damit erklärt werden, dass die klinischen Zeichen vor allem der malignen Hautveränderungen deutlicher ausgebildet sein könnten als in der HKS Gruppe. Da dies eine retrospektive Analyse ohne Bildmaterial ist, können hier keine endgültigen Aussagen getroffen werden. Dies wäre aber sicherlich in einer epidemiologischen prospektiven Studie ein interessanter Aspekt.

183 der 2995 Exzisionen waren ein Basaliom und entsprechen 6,1% der Exzisionen. Diese Rate liegt deutlich höher als in der SCREEN-Studie, in der nur bei 0,54% der Patienten ein Basaliom diagnostiziert wurde. Das Verhältnis der histopathologisch bestätigten Basaliome in Bezug auf

die Exzisionen betrug 1:9 (11,1%). Insgesamt wurden bei 1 von 2 Exzisionen nach einem Verdacht auf ein Basaliom ein solches diagnostiziert (Waldmann, Nolte et al. 2012). In vorliegender Arbeit wurde in Bezug auf die Exzisionen bei 42,17% der Fälle ein Basaliom diagnostiziert. Im Rahmen des HKS betrug diese Rate 38,07% und liegt damit geringer als in der SCREEN-Studie. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen lag diese Rate wiederum höher mit 48,27% und gleicht damit den Ergebnissen des SCREEN-Projektes (Waldmann, Nolte et al. 2012). Diese unterschiedlichen Sensitivitätsraten für BCCs beim HKS und bei der Konsultation könnten auch in diesem Falle daher kommen, dass ggf. Patienten bei den Konsultationen klinisch im Wachstum fortgeschrittenere BCCs aufwiesen als beim HKS. Das BCC ist zu Beginn der Wachstumsphase häufig klinisch nur als kleine erythematöse Papel sichtbar, während es in fortgeschrittenen Wachstumsstadien klinisch typische Zeichen wie Teleangiektasien oder perlschnurartigen Randsaum aufweist. Diese Daten (wie Tumorgröße oder klinische Zeichen) wurden in unserer Arbeit nicht miteinbezogen, wären aber für potentielle epidemiologische Studien sicherlich interessant, gerade was die Empfehlung zum HKS-Intervall angeht.

14 der 2995 Exzisionen waren ein PEK und entsprechen 0,46% der Exzisionen. In der SCREEN-Studie lag diese Rate vergleichbar niedrig mit 0,10%. Das Verhältnis der histopathologisch bestätigten PEKs in Bezug auf die Exzisionen betrug 1:41 (2,44%). Insgesamt wurden bei 1 von 4 Exzisionen bei einem Verdacht auf ein PEK ein solches diagnostiziert (Waldmann, Nolte et al. 2012). In vorliegender Arbeit wurden in Bezug auf die Exzisionen bei 42,86% der Fälle ein PEK diagnostiziert. Im Rahmen des HKS betrug die Rate 0%; im Rahmen der Kontrolluntersuchungen lag diese Rate mit 50% deutlich höher. Verglichen mit den Ergebnissen der SCREEN-Studie war die Rate beim HKS geringer, bei den Konsultationen deutlich höher. Dies ist insofern ein interessantes Ergebnis, da man annimmt, dass die Patienten zum HKS spätestens alles 2 Jahre sich beim Dermatologen vorstellen. Hier werden dementsprechend häufiger die Vorstufen der PEKS, die AKs erkannt und behandelt, so dass ein invasives PEK gar nicht erst auftreten kann. Da PEKS eine deutlich niedrigere Wachstumstendenz als melanozytäre Tumore haben, scheint sich gerade im Bereich der PEKS das HKS zu rechtfertigen.

Interessanterweise konnten in unserer Arbeit die Daten der SCREEN Studie häufig bestätigt werden. Dies zeigt, dass das HKS seine Bedeutung und Richtigkeit hat, da auch gerade Frühformen von Hautkrebs frühzeitig erkannt werden können.

Die höheren Raten an bestätigten Verdachtsdiagnosen bei den Konsultationen im Vergleich zum HKS hat zum einen natürlich die Ursache, da die Patienten sich bei den Konsultationen mit einer

auffälligen Hautläsion vorstellen. Diese Hautläsionen haben zumeist schon eine gewisse Größe erreicht und sind damit differentialdiagnostisch wie oben erwähnt einfacher einzuordnen. Das zeigt z.B. die Rate an PEKs bei den Konsultationen. Bei der HKS wurden nur AKs, also die Frühform eines PEKS diagnostiziert, während bei den Konsultationen die Rate der PEKs, die die Basalmembran durchbrochen hatten, deutlich höher lag. Zum anderen unterstreicht der höhere Anteil der in Kontrolluntersuchungen diagnostizierten Verdachtsdiagnose die Bedeutung einer Eigenuntersuchung durch den Patienten. Die Wichtigkeit dessen wird auch in dem Kommentar von Professor Hauschild deutlich, der in der Nachsorge eine Eigenuntersuchung zur Entdeckung von palpablen Haut- und Lymphknotenmetastasen fordert (Hauschild 2016). Grundlage dafür war die Evaluation des Follow-up von Melanom-Patienten von Livingstone et al. (Livingstone, Krajewski et al. 2015). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass 33,3% der Rezidive von Patienten selbst entdeckt wurden.

4.4. Unterschiede der klinischen Verdachtsdiagnosen zwischen HKS und Konsultationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei 40 Patienten, bei denen eine Exzision vorgenommen wurde, die Verdachtsdiagnose malignes Melanom gestellt wurde. 28 Patienten stellten sich im Rahmen des HKS vor, 12 im Rahmen einer Konsultation. Dies entspricht bezogen auf die Gesamtanzahl an Exzisionen 1,42% bzw. 1,16%. Die Rate unterschied sich nicht signifikant zwischen HKS und Konsultation. Der Anteil korrekter Verdachtsdiagnosen lag allerdings in der Konsultationsgruppe mit 33,3% gegenüber 3,57% deutlich höher. Auch hier zeigen sich Limitationen der retrospektiven Analyse, sicherlich wäre eine Korrelation zur Tumordicke oder zur Bildanalyse hier hilfreich.

Von den 434 der Basaliom-Verdachtsdiagnosen wurden 260 im Rahmen eines HKSs diagnostiziert, demgegenüber 174 innerhalb von Konsultationen. Die Rate der Verdachtsdiagnosen unterschied sich damit mit 13,22% versus 16,90% signifikant zwischen HKS und Konsultationsgruppe ($p < 0,01$). Der Anteil der korrekten Verdachtsdiagnose lag mit 48,27% versus 38,07% in der Konsultationsgruppe höher.

Beim PEK wurden von den 14 Verdachtsdiagnosen 2 im Rahmen der HKSs gestellt, 12 im Rahmen der Konsultationen. Die Rate der Verdachtsdiagnosen unterschied sich damit signifikant zwischen HKS und Konsultationsgruppe (0,10% vs. 1,16%; $p < 0,05$). Der Anteil der korrekt gestellten Verdachtsdiagnose war wiederum in der Konsultationsgruppe höher (50% vs 0%).

Insgesamt betrachtet zeigte sich, dass die Rate an gestellten Verdachtsdiagnosen in der Konsultationsgruppe beim malignen Melanom, Basaliom und Plattenepithelkarzinom signifikant höher als in der HKS-Gruppe war und dass der Anteil der korrekt gestellten Verdachtsdiagnosen ebenfalls höher lag. Insofern stellt sich die Frage ob das Hautkrebscreening zu einer höheren Rate an erkannten Hauttumoren führt. Dies führt an die Grenzen dieser Arbeit, da beim HKS die Patienten ohne bemerkte Hautveränderungen kommen, während bei den durchgeführten Konsultationen jeweils schon von Patienten bemerkte Hautveränderungen vorlagen. Insofern hat das HKS seine Berechtigung, da hier vor allem Diagnosen erfasst werden, die von den Patienten nicht bemerkt worden waren. Sicherlich kann aber diskutiert werden, ob durch eine Verbesserung der Selbstuntersuchung bei den Patienten eine Verbesserung der Früherkennung erreicht werden kann.

Wurde im Jahr 2008 das Früherkennungsprogramm auf Basis des SCREEN-Projektes für alle Formen des Hautkrebses auf den Weg gebracht mit dem Ziel maligne Melanome und andere Hauttumore früher zu erkennen und so einer besseren Prognose zuzuführen, so kam auch Kritik auf, ob die Ganzkörperscreenings die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen. Die Ergebnisse des SCREEN-Projektes führten zu der Aussage, dass ein „Hautkrebscreening die Mortalität von Melanomen senken könnte“. Allerdings wurden bisher keine randomisierten, kontrollierten Studien hierzu durchgeführt. Aus diesem Grund bewertet die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin „die Evidenz für den Nutzen eines generellen Hautkrebscreenings als unzureichend“ (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Obwohl das Screening und die Abklärung suspekter Hauterscheinungen unproblematisch sind, so besteht doch das Risiko für falsch-positive Befunde und Übertherapien. Bei vorliegender Arbeit kam es bei Aktinischen Keratosen in 53%, seborrhoischen Keratosen 16%, Basaliom 58%, Fibrome 31%, Epidermalzyste 27%, NZN ebenfalls 27%, dysplastische NZN 42%, Virusakanthome 25% und bei Melanomen in 88% der Fälle zu einer falsch-positiven Verdachtsdiagnose. Die falsch-positiven Verdachtsdiagnosen zeigen bei den potentiell malignen Veränderungen aktinische Keratose, dysplastische NZN, Basaliom und Melanom hohe Werte von 42% bei den

dysplastischen NZN, bis hin zu 88% beim Melanom, was wiederum auf eine erhöhte Sensibilität und Vorsicht des Dermatologen hinweist.

Natürlich stellt sich aufgrund der geringen Metastasierungsrate der BCCs und PEKs die Frage, wieviel Nutzen bezüglich der Mortalität ein HKS bringt. Da aber beim HKS, dessen Zieltumor das Melanom ist, die ganze Haut untersucht wird, macht es natürlich Sinn andere Hauttumore mitzubehandeln, da gerade Frühformen besser und einfacher therapiert werden können.

Insbesondere für die Plattenepithelkarzinome und die BCCs gilt, dass sie zwar ein invasives Wachstum aufweisen, aber fast nie metastasieren. Daher fallen sie auch ohne gezielte Suche in der Regel auf (Weymayr 2016). So stellt sich die Frage, ob verdächtige Hautregionen Patienten auch bei Eigenuntersuchungen auffallen würden. Sowohl für die Selbstuntersuchung als auch für Programme, in denen Teilnehmer geschult worden waren Hautveränderungen zu beobachten, wurde bislang nicht gezeigt, dass sie einen Nutzen erbringen (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Dies ist sicherlich auch altersabhängig, da gerade ältere Patienten, bei denen BCC und PEKs signifikant häufiger vorkommen, häufig bei der Selbstuntersuchung eingeschränkt sein können.

Ein wichtiger Faktor von Screeningprogrammen stellt natürlich die Kosten-/Nutzen-Ratio dar. In der Untersuchung von Hoorens et al (JAMA Dermatol 2016), die ebenfalls ein Ganzkörperscreening versus einer Läsionen-orientierten Untersuchung verglichen, zeigte sich, dass die Ganzkörperuntersuchung 5,6 mal so viel Zeit kostete im Vergleich zur Läsionen-orientierten Untersuchung, die Rate der entdeckten Hauttumore variierte jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (2,3% HKS versus 3,2% Läsionen-orientiert). Insofern stellt sich natürlich, wie in unserer Analyse die Frage nach der Kosten-/Nutzeffizienz.

Daten aus vorliegender Untersuchung zeigen, dass der Anteil korrekt gestellter Verdachtsdiagnosen im Rahmen von Konsultationen höher lag als derjenigen, die innerhalb eines Ganzkörperscreenings gestellt wurden. Gründe hierfür waren nicht Bestandteil der Auswertung, könnten allerdings in einer größeren Genauigkeit wegen eines vorliegenden Verdachts begründet sein. Zudem, allerdings auch nicht im Rahmen der Arbeit dokumentiert, könnte das Dermatoskop im Rahmen der Konsultationen vermehrt zum Einsatz gekommen sein. Für die Früherkennungsuntersuchungen innerhalb eines HKSs wird das Dermatoskop häufig nicht verwandt, da es nicht Bestandteil der Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen ist. In der Abklärungsdiagnostik wird das Dermatoskop dagegen eingesetzt. Zwei Studien konnten zeigen, dass die Dermatoskopie die Unterscheidung zwischen

benignen und malignen melanozytären Tumoren deutlich verbesserte (Kittler, Pehamberger et al. 2002) (Vestergaard, Macaskill et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwar der Anteil der bestätigten Verdachtsdiagnosen sich in beiden Gruppen nicht unterscheidet, dass aber beim HKS für den Patienten nicht auffällige Hautkrebstumoren gefunden werden konnten. Dies ist die erste Arbeit die diese beiden Konsultationsformen vergleicht. Insgesamt konnten die Daten zur Sensitivität der unterschiedlichen Hauttumoren beim HKS der groß angelegten SCRREN Studie bestätigt werden. Auch konnte in unserer Arbeit erst Hinweise gefunden werden, dass Hautkrebssformen erst in späteren Stadien bei den Konsultationen entdeckt werden im Vergleich zu den HKS, wie am Beispiel der PEKS.

Insgesamt bestätigte sich, dass das HKS seinen Stellenwert gerade in der Früherkennung verschiedener Hautkrebssformen hat, das aber auch die Selbstanleitung zur Untersuchung der eigenen Haut durchaus verbessert werden sollte, ggf. durch spezialisierte Programme, die ähnlich beim Brustkrebs medienwirksamer verbreitet werden könnten. Da gerade der Kostenfaktor im Gesundheitssystem eine immer größere Rolle spielt, sollte eine Kosten-Nutzen-Analyse des HKS weiter verfolgt werden.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histopathologische Subtypen des kutanen Melanoms ¹	5
Tabelle 2: Lokalisation von kutanen Melanomen mit Geschlechterverteilung ¹	6
Tabelle 3: T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom	8
Tabelle 4: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten bei malignem Melanom	9
Tabelle 5: M-Klassifikation der Fernmetastasen bei malignem Melanom	10
Tabelle 6: Stadieneinteilung des malignen Melanoms.....	10
Tabelle 7: Empfohlene Sicherheitsabstände bei Primärexzision	15
Tabelle 8: Vierfeldertafel für positive/negative Histologie.....	21
Tabelle 9: Übersicht der histologischen Befunde (Melanozyt).....	24
Tabelle 10: Übersicht der histologischen Befunde (Epithelzelle).....	24
Tabelle 11: Übersicht der histologischen Befunde (Endothelzelle).....	25
Tabelle 12: Übersicht der histologischen Befunde (Fibrozyt)	25
Tabelle 13: Übersicht der histologischen Befunde (Entzündliche Dermatosen)	25
Tabelle 14: Übersicht der histologischen Befunde (andere Diagnosen)	25
Tabelle 15: Im Rahmen von Konsultationen bzw. HKS gestellte Verdachtsdiagnosen	27
Tabelle 16: Korrelation zwischen korrekter Verdachtsdiagnose und Alter/ Geschlecht/ Konsultation/ Hautcheck	28
Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität für einzelne Verdachtsdiagnosen	31
Tabelle 18: Häufigkeit der Verdachtsdiagnosen in Abhängigkeit von Konsultation oder Hautcheck.....	32
Tabelle 19: Anteil der Verdachtsdiagnose (Vd) für jede Diagnosegruppe und die jeweiligen Kollektive sowie der Anteil histologisch bestätigter korrekter Verdachtsdiagnosen	34
Tabelle 20: NZN-Verdachtsdiagnosen	35
Tabelle 21: Dysplastische NZN	36
Tabelle 22: Malignes Melanom.....	37
Tabelle 23: Seborrhoische Keratose.....	38
Tabelle 24: Basaliom.....	40
Tabelle 25: Virusakanthome	41
Tabelle 26: Epidermalzyste.....	42
Tabelle 27: Aktinische Keratose	43
Tabelle 28: Morbus Bowen	44
Tabelle 29: Plattenepithelkarzinom.....	45

Tabelle 30: Hämangiom	46
Tabelle 31: Fibrome	47
Tabelle 32: Lichenoide Keratose.....	48
Tabelle 33: Unklarer Hauttumor	49
Tabelle 34: Andere Diagnosen bei Verdachtsdiagnose Basaliom	51
Tabelle 35: Andere Diagnosen bei Verdachtsdiagnose Epidermalzyste.....	52
Tabelle 36: Übersicht andere Diagnosen mit Verdachtsdiagnosen.....	53

Literaturverzeichnis

- AWMF (2012). Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom. D. K. e. V. D. u. D. K. D. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). AWMF Register Nr. 032/021.
- AWMF (2013). Kurzleitlinie - Plattenepithelkarzinom der Haut. S2k- Leitlinie Plattenepithelkarzinom der Haut. D. K. e. V. D. u. D. K. D. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). AWMF Registernummer: 032/022
- AWMF (2016). Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Melanom-Version 2. D. K. e. V. D. u. D. K. D. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). AWMF Registernummer: 032/024OL.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A (2001b). "Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system." *J Clin Oncol* 19(16): 3622-3634.
- Balzi D, Carli P, Geddes M (1997). "Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970-90) in European Community countries." *Cancer Causes Control* 8(1): 85-92.
- Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A.. (2012). "Systematic skin cancer screening in Northern Germany." *J Am Acad Dermatol* 66(2): 201-211.
- Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hausschild A, Kortmann RD, Wolff K, Stockfleth E, Szeimies RM, Rempel R, Tischendorf L, Becker JC, Löser C, Vordermark, Pistner H, Garbe C, Grabbe S (2013-12). Plattenepithelkarzinom der Haut. S2k-Leitlinie 032/022. A.-R. N. K. S2k.
- Breuninger H, Schlagenhauß B, Stroebel W, Schaumburg-Lever G, Rassner G (1999). "Patterns of local horizontal spread of melanomas: consequences for surgery and histopathologic investigation." *Am J Surg Pathol* 23(12): 1493-1498.
- Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE (2008). "Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study of 34 primary lesions in 32 patients." *Arch Dermatol.* 144(7): 943-945.
- Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C (2005). "Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society." *Cancer* 103(3): 616-624.
- Bulliard JL, Cox B (2000). "Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993." *Int J Epidemiol* 29(3): 416-423.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK (2011). "KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma." *Jama* 305(22): 2327-2334.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group (2011). "Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation." *N Engl J Med* 364(26): 2507-2516.

- Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, Dilawari RA, Dimaio D, Guild V, Halpern AC, Hodi FS, Kashani-Sabet M, Lange JR, Lind A, Martin L, Martini MC, Pruitt SK, Ross MI, Sener SF, Swetter SM, Tanabe KK, Thompson JA, Trisal V, Urist MM, Weber J, Wong MK; NCCN Melanoma Panel (2009). "Melanoma." *J Natl Compr Canc Netw* 7(3): 250-275.
- Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O, Pagani E, Casula M, Manca A, Sini M, Franco R, Botti G, Caracò C, Mozzillo N, Ascierto PA, Palmieri G (2012). "BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma." *J Clin Oncol* 30(20): 2522-2529.
- Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM (2008). "Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision." *Dermatol Surg* 34(2): 147-151.
- Crocetti E, Carli P (2003). "Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness." *Eur J Dermatol* 13(1): 72-75.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC (2005). "Distinct sets of genetic alterations in melanoma." *N Engl J Med* 353(20): 2135-2147.
- Czekajlo EM (2012). Treffsicherheit der klinischen Diagnosestellung bei nicht-melanozytären Hauttumoren der unteren Extremität. Dissertation zur Erlangung des des akademischen Grades Doctor medicinae - Dr. med., Universitätsmedizin Berlin.
- Garbe C, Blum A (2001). "Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide." *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14(5): 280-290.
- Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE (1995a). "Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location." *Cancer* 75(10): 2492-2498.
- Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE (1995b). "Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients." *Cancer* 75(10): 2484-2491.
- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM (2011). "Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects." *Oncologist* 16(1): 5-24.
- Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R (2008). "Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting." *Melanoma Res* 18(2): 152-160.
- Garbe C, Leiter U (2009). "Melanoma epidemiology and trends." *Clin Dermatol* 27(1): 3-9.
- Garbe C, McLeod GR, Buettner PG (2000). "Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe." *Cancer* 89(6): 1269-1278.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvey J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM (2012). "Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012." *Eur J Cancer* 48(15): 2375-2390.
- Gaudette LA, Altmayer CA, Wysocki M, Gao RN (1998). "Cancer incidence and mortality across Canada." *Health Rep* 10(1): 51-66.
- Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK (2002). Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999, *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1719-20.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2008). Hautkrebscreening. U. P. Gemeinsamer Bundesausschuss. Siegburg, Gemeinsamer Bundesausschuss.

- Green AC, Baade P, Coory M, Aiken JF, Smithers M (2012). "Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia." *J Clin Oncol* 30(13): 1462-1467.
- Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S (2011). "Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification." *J Clin Oncol* 29(21): 2904-2909.
- Hauschild, A. (2016). "Wie hoch ist das Risiko für Zweitmelanome?" *hautnah dermatologie* 32(S1).
- Hoersch B, Leiter U, Garbe C (2006). "Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma." *Br J Dermatol* 155(4): 771-777.
- Hoorens I, Total Body-Examination versus Lesion-directed skin cancer screening *JAMA Dermatol* 2016; 152:27-34
- Insinga RP, Reither EN, Remington PL, Stephenson-Vine L (2001). "Trends in malignant melanoma incidence and mortality in Wisconsin, 1979-1997." *WMJ* 100(6): 27-31.
- Joose A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, Coebergh JW, Eggermont AM, de Vries E (2012). "Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials." *J Clin Oncol* 30(18): 2240-2247.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000). "Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi." *J Am Acad Dermatol* 43(3): 467-476.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2002). "Diagnostic accuracy of dermoscopy." *Lancet Oncol* 3(3): 159-165.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2015). "Prävention von Hautkrebs – Gesundheitsleitlinie Konsultationsfassung." from <http://www.leitlinien.de/mdb/news/news2015-12-15>.
- Livingstone E, Krajewski C, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Benson S, Elsenbruch S, Hauschild A, Rompel R, Meiss F, Mauerer A, Kähler KC, Dippel E, Möllenhoff K, Kilian K, Mohr P, Utikal J, Schadendorf D (2015). "Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany - results of a multicentre and longitudinal study." *Eur J Cancer* 51(5): 653-667.
- MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, Doherty V, Vestey J; Scottish Melanoma Group (2002). "Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study." *Lancet* 360(9333): 587-591.
- Mahoney MH, Joseph MG, Temple C (2008). "Topical imiquimod therapy for lentigo maligna." *Ann Plast Surg* 61(4): 419-424.
- Marks R (2000). "Epidemiology of melanoma." *Clin Exp Dermatol* 25(6): 459-463.
- Marks R (2002). "The changing incidence and mortality of melanoma in Australia." *Recent Results Cancer Res* 160: 113-121.
- Marrett LD, Nguyen HL, Armstrong BK (2001). "Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996." *Int J Cancer* 92(3): 457-462.
- Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C (2010). "Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010." *Br J Dermatol* 163(2): 238-256.
- Martin RC 2nd, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, McMasters KM (2005). "Is incisional biopsy of melanoma harmful?" *Am J Surg* 190(6): 913-917.
- Moehrle, M., K. Dietz, et al. (2006). "Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma." *Br J Dermatol* 154(3): 453-459.

- Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H (2003). "'Functional' surgery in subungual melanoma." *Dermatol Surg* 29(4): 366-374.
- Négrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, Cupissol D, Dalac S, Danino A, Dreno B, Grob JJ, Leccia MT, Renaud-Vilmer C, Bosquet L; National Federation of Cancer Campaign Centers (2005). "Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations." *Ann Dermatol Venereol* 132(12 Pt 2): 10S13-10S85.
- Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L, Meier F, Garbe C (2010). "Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies." *Clin Dermatol* 28(3): 316-318.
- Robert Koch-Institut, P. Kaatsch, et al. (2013). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Robert Koch-Institut and G. d. e. K. i. D. e.V. Berlin. 9. Ausgabe.
- Robert Koch Institut. (2012). "Zentrum für Krebsregisterdaten." Retrieved 10-22, 2015, from http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_inhalt.html.
- Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG (2002). "Pathologic staging of melanoma." *Semin Oncol* 29(4): 370-381.
- Sauerbrei W, Royston P (1999). "Building multivariable prognostic and diagnostic models: transformation of the predictors by using fractional polynomials." *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 162(1): 71-94.
- Scheffer S, Dauven S, Sieverding M (2006). "Sociodemographic differences in the participation in 'early detection of cancer examinations' in Germany--a review." *Gesundheitswesen* 68(3): 139-146.
- Scolyer RA, Thompson JF, Shaw HM, McCarthy SW (2006). "The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized primary cutaneous melanoma." *J Cutan Pathol*. 33(5): 395-396; author reply 397-399.
- Stang A, Stang K, Stegmaier C, Hakulinen T, Jöckel KH (2001). "Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996." *Eur J Cancer Prev* 10(5): 407-415.
- Stat bite (2003). "Stat bite: Incidence of and mortality from melanoma of the skin, 1975-2000." *J Natl Cancer Inst* 95(13): 933.
- Temple CL, Arlette JP (2006). "Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna and melanoma." *J Surg Oncol* 94(4): 287-292.
- van der Spek-Keijser LM, van der Rhee HJ, Tóth G, Van Westering R, Bruijn JA, Coebergh JW (1997). "Site, histological type, and thickness of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands since 1980." *Br J Dermatol* 136(4): 565-571.
- Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW (2008). "Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting." *Br J Dermatol* 159(3): 669-676.
- Waldmann A, Nolte S, Geller AC, Katalinic A, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW (2012). "Frequency of excisions and yields of malignant skin tumors in a population-based screening intervention of 360,288 whole-body examinations." *Arch Dermatol* 148(8): 903-910.
- Weymayr, C. (2016). "Krebsfrüherkennung: Vom Insistieren zum Informieren." *Dtsch Arztebl International* 113(7): 276-.
- Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC (2006). "Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma." *J Clin Oncol* 24(19): 3172-3177.
- Wittekind C, Oberschmid B (2010). "TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010." *Der Pathologe* 31(5): 333-338.

Danksagung

Mein Dank gehört Prof. Gerhard Kolde, der mir die Möglichkeit zu dieser Doktorarbeit eröffnete, leider verstarb er vor Fertigstellung der Arbeit. Vielen Dank an Dr. Peter Meffert für die Anfertigung der Statistik und für die Beantwortung zahlreicher Fragen.

Großer Dank an Prof. Hans Meffert, der mich nach dem Tod von Prof. Kolde weiter betreute und so dafür sorgte, dass die Arbeit fortbestehen konnte.

Herzlichen Dank an Prof. Torsten Zuberbier vom Institut für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Fakultät Charité der mit PD Dr. Maja Hofmann die Betreuung am Ende übernommen hat. Frau Dr. Hofmann als Betreuerin zu bekommen war ein wirklicher Glücksfall.

Ich hatte großes Glück, dass mich all diese Menschen so positiv und unterstützend betreut haben. Ohne sie wäre es nicht zum Abschluss dieser Arbeit gekommen.

Ich danke meinen Eltern für ihre lebenslange Unterstützung und dafür, dass sie stets bemüht waren, uns auf einen guten Weg zu bringen.

Zuletzt danke ich meiner Frau Martina, dafür dass sie immer für mich da ist, in guten wie in schlechten Zeiten, und für unsere kleine Emilia, das größte Geschenk.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michael Römhild, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Sensitivität der Diagnostik bei kutanen Tumoren" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift