

7.2 Klinisches Bild und Histologie des malignen Melanoms der Haut

C. Garbe, T. Eigentler, G. Metzler

7.2.1 Definition und Grundlagen der Diagnostik

Das maligne Melanom ist ein invasiver maligner Tumor, der von den Pigmentzellen (Melanozyten) ausgeht (Garbe et al. 2005). Maligne Melanome können sich spontan auf vorher völlig normaler Haut oder auf dem Boden eines vorbestehenden Nävuszellnävus (Leberfleck, Muttermal) entwickeln. Mehr als 90% der Tumoren entwickeln sich primär an der Haut, da die Melanozyten überwiegend in der Basalzellreihe der Epidermis lokalisiert sind. Darüber hinaus verbleiben **Pigmentzellen** in der Dermis und den Schleimhäuten, den Leptomeningen, der Uvea und der Retina des Auges sowie der Cochlea und dem vestibulären Labyrinth des inneren Ohres. Entsprechend können an diesen Lokalisationen ebenfalls maligne Melanome entstehen. Neben den Dermatologen haben sich daher mit dem malignen Melanom ebenfalls internistische Onkologen und Chirurgen, aber auch Ophthalmologen und Hals-Nasen-Ohren-Ärzte eingehend befasst.

Klinisch stellen sich maligne Melanome in der Regel als **Pigmentmale** mit besonders dunkler (bis zu schwarzer) oder variierender Pigmentierung (auch unter Einschluss rötlicher oder weiß-grauer Farbtöne) dar. Etwa 95% aller primären malignen Melanome sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung pigmentiert. Charakteristisch sind auch Unregelmäßigkeiten des Wachstums, die zu einer Asymmetrie der gesamten Läsion führen und die sich in Unregelmäßigkeiten der Begrenzung äußern. Melanome sind größer als gewöhnliche Pigmentmale und erreichen zumeist einen Durchmesser von 5 mm und mehr. Durch die Auflichtmikroskopie wird es heute allerdings zunehmend möglich, bereits auch kleinere Melanome zu diagnostizieren. Zur klinischen Diagnosestellung wurde in den 1980er Jahren die ABCD-Regel aufgestellt, mit der auch Frühformen des malignen Melanoms erkannt werden können (Abbasi et al. 2004; Friedman et al. 1985).

Übersicht

ABCD-Regel für die Verdachtsdiagnose „kutanes Melanom“

- Asymmetrie
- Begrenzung unregelmäßig
- Colorit innerhalb der Läsion variierend
- Durchmesser größer als 5 mm

Der Verdacht besteht, wenn mehrere Kriterien erfüllt sind.

Die rein morphologischen Kriterien der ABCD-Regel sind für die Frühdiagnostik besser geeignet als ältere Kriterienkataloge, bei denen anamnestiche Zeichen wie Jucken, Blutung etc. mit eingingen. Die Treffsicherheit der klinischen Melanomdiagnose mit bloßem Auge aufgrund dieser Kriterien liegt für erfahrene Dermatologen bei etwa 70%. Manche Untersucher haben die ABCD-Regel noch durch ein E für „Erhabenheit“ ergänzt; dieses Kriterium trägt aber wegen der Häufigkeit erhabener Anteile bei melanozytären Naevi nicht zur besseren Differenzialdiagnostik maligner Melanome bei (Rigel et al. 2005; Robinson u. Turrisi 2006; Weinstock 2006). Die ABCD-Regel lässt sich nicht auf alle maligne Melanome anwenden, sie trifft insbesondere nur eingeschränkt auf noduläre Melanome zu.

Ausgangspunkt des Wachstums der Tumorzellen ist in der Regel das Stratum basale der Epidermis (Basalzellschicht der Oberhaut). Je nach Ausbreitungsbestreben (Autonomiegrad) der malignen Tumorzellen kann das Wachstum zunächst

- horizontal-intraepidermal (Lentigo maligna, Melanoma in situ),
- horizontal-intraepidermal und superfiziell-dermal (superfiziell spreitendes Melanom, Lentigo-maligna-Melanom, akrolentiginöses Melanom) und
- vertikal exo- bzw. endophytisch (noduläres Melanom) erfolgen (Clark et al. 1975; Herlyn et al. 1985).

Die verschiedenen Wachstumsformen des malignen Melanoms sind die Basis für die Einteilung klinisch-histologischer Subtypen.

7.2.2 Klinische und histologische Einteilung

■ Vorläufer des malignen Melanoms

Als Vorläufer mit einem hohen Risiko des Übergangs in ein malignes Melanom werden heute das Melanoma in situ und die Lentigo maligna angesehen. Beide weisen bereits klinisch morphologische Merkmale des Melanoms auf (Ackerman 1984, 1985).

Melanoma in situ sind makulöse oder gering infiltrierte Pigmentläsionen von meist geringer Größe mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern. Die klinischen Kriterien der ABCD-Regel sind meistens bereits erfüllt. In der Pigmentierung kommen Schwarzttöne und

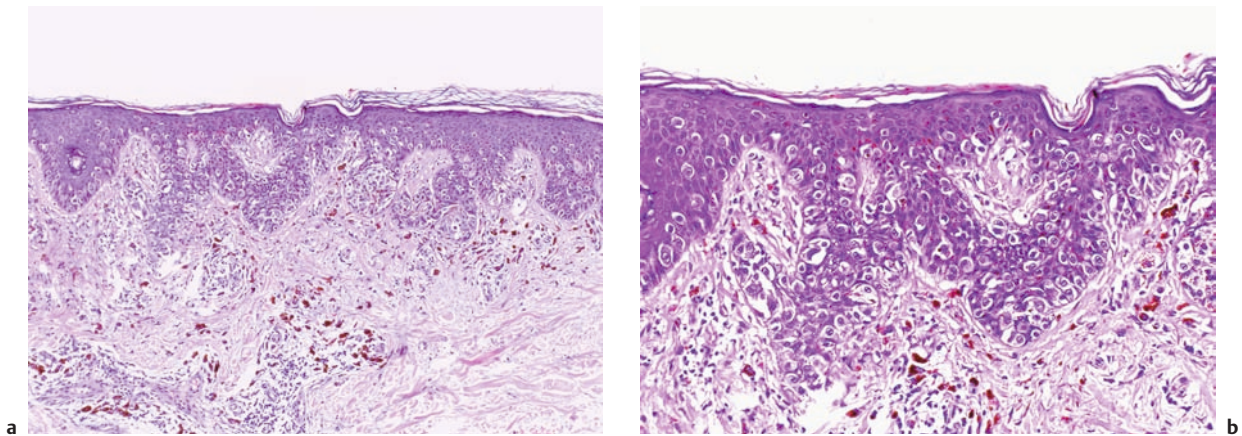


Abb. 7.4a, b Melanoma in situ. Lentiginöse Melanozytenhyperplasie mit Einzelzelementen, die eine pagetoide Durchwanderung durch die Epidermis beschränkt (Ackerman 1984, 1985). Es kommen sowohl eine unregelmäßige Nestbildung als auch atypische Einzelzelemente vor. Charakteristisch und für die Diagnosestellung entscheidend ist die pagetoide Durchwanderung von melanozytären Nestern und Einzelzelementen durch die Epidermis (Abb. 7.4). Für die Bildung der Nester ist typisch, dass sie nicht – wie bei melanozytären Nävi – an der Spitze der Reteleisten liegen, sondern häufig mehr intraepidermal angesiedelt sind. Die einzelnen Melanozyten sind groß und weisen eine Kernpolymorphie auf. Dendriten sind normalerweise nicht erkennbar. In aller Regel ist ein subepidermales Infiltrat vorhanden, das aus reifzelligen Lymphozyten besteht und zum Teil bandartigen Charakter erreichen kann. Daneben finden sich gehäuft Melanophagen in der papillären Dermis. Die Begrenzung zu den Seiten ist häufig unscharf.

a Unterliegend erkennt man ein entzündliches Infiltrat und ein Melanophagenlager.

b Die melanozytären Zellelemente durchsetzen die gesamte Epidermis, und Pigment wird bis in das Stratum corneum ausgeschleust.

auch rötliche Töne vor. Die Läsionen zeigen eine geringe Asymmetrie, und es sind in der Regel Unregelmäßigkeiten in der Begrenzung erkennbar.

Die melanozytären Zellformationen sind histologisch auf die Epidermis beschränkt (Ackerman 1984, 1985). Es kommen sowohl eine unregelmäßige Nestbildung als auch atypische Einzelzelemente vor. Charakteristisch und für die Diagnosestellung entscheidend ist die pagetoide Durchwanderung von melanozytären Nestern und Einzelzelementen durch die Epidermis (Abb. 7.4). Für die Bildung der Nester ist typisch, dass sie nicht – wie bei melanozytären Nävi – an der Spitze der Reteleisten liegen, sondern häufig mehr intraepidermal angesiedelt sind. Die einzelnen Melanozyten sind groß und weisen eine Kernpolymorphie auf. Dendriten sind normalerweise nicht erkennbar. In aller Regel ist ein subepidermales Infiltrat vorhanden, das aus reifzelligen Lymphozyten besteht und zum Teil bandartigen Charakter erreichen kann. Daneben finden sich gehäuft Melanophagen in der papillären Dermis. Die Begrenzung zu den Seiten ist häufig unscharf.

Die **Lentigo maligna** ist eine makulöse, zumeist scharf begrenzte, braune Läsion, die unterschiedliche Farbtöne aufweist (Cohen 1995; McKenna et al. 2006; Torres et al. 1994). Dunkelbraune und schwarze Anteile, die sich auf einem mittelbraunen Fleck entwickeln, sind charakteristisch. Sie kommt ganz überwiegend in sonnenexponierten Körperarealen vor und findet sich bevorzugt im Gesicht sowie auch an Unterarmen und Unterschenkeln. Die Lentigo maligna zeigt sich bevorzugt im fortgeschrittenen Alter, zumeist nach dem 60. Lebensjahr.

Die Histologie zeigt im Bereich der Läsion eine atrophische Epidermis mit verstrichenen Reteleisten (Abb. 7.5). Die obere Dermis weist eine aktinische Elastose auf.

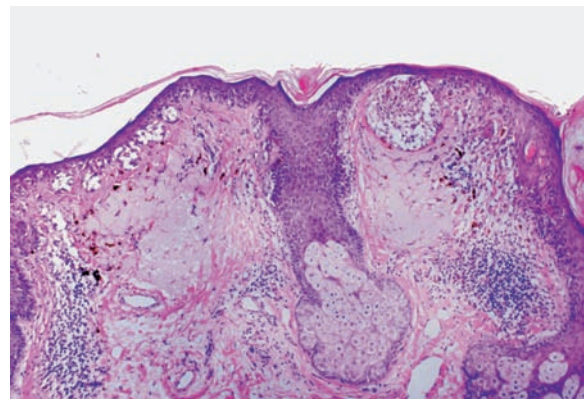


Abb. 7.5 Lentigo maligna. Die Epidermis ist atroph, und unterliegend findet sich eine ausgeprägte solare Elastose. Es zeigt sich eine lentiginöse Melanozytenhyperplasie mit unregelmäßiger Nestbildung. Die melanozytären Zellelemente infiltrierten die Adnexorgane.

In der Epidermis findet sich eine Melanozytenhyperproliferation. Die einzelnen Zellen sind vergrößert, und es zeigt sich eine Verschiebung der Kern-Plasma-Relation mit deutlich vergrößerten Kernen. Im Frühstadium findet sich hier lediglich eine Vermehrung einzelner Melanozyten, während sich im fortgeschrittenen Stadium eine deutliche Nestbildung entwickelt. Die atypische Melanozytenhyperplasie kann sich in der Basalzellschicht der Haarfollikel fortsetzen, und zum Teil kann sie auch die Schweißdrüsenausführungsgänge involvieren. Auch hier kommt es teilweise zu ausgeprägten entzündlichen Infiltraten, zumeist aus lymphomononukleären Zellen, die die Läsion unterlegen, und es kann ein Melanophagenlager vorhanden sein.

Tabelle 7.3 Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Nach Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (n = 30015).

Typen	Abkürzungen	Anteile (%)	Mediane Erkrankungsalter (Jahre)
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4	51
Noduläres Melanom	NM	21,4	56
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,8	68
Akrolentiginöses Melanom	ALM	4,0	63
Nichtklassifizierbares Melanom	UCM	3,5	54
Sonstige		4,9	54

Einteilung invasiver maligner Melanome

Erst Ende der 1960er Jahre wurden von Clark und Mitarbeitern Kriterien für die Unterscheidung verschiedener klinisch-histologischer Subtypen des malignen Melanoms entwickelt (Clark et al. 1969; Mihm et al. 1971). Die Unterscheidung zwischen superfiziell spreitenden, nodulären und Lentigo-maligna-Melanom ergab die Möglichkeit, die Frühformen dieser Melanome besser erkennen zu können. Damit wurde erstmals der Blick für die frühen Entwicklungsformen des malignen Melanoms geschärft, und unterschiedliche morphologische Erscheinungsformen wurden herausgearbeitet. Diese Einteilung hat sich didaktisch bis heute bewährt, wenn auch zum Teil infrage gestellt wird, ob es sich dabei tatsächlich um biologisch unterschiedliche Typen des Melanoms handelt. In den 1970er Jahren wurde schließlich als vierte Form noch das akrolentiginöse maligne Melanom abgetrennt (Coleman et al. 1980). Die prozentualen Häufigkeiten dieser klinisch-histologischen Sub-

typen des malignen Melanoms und das mediane Erkrankungsalter sind in Tab. 7.3 zusammengefasst. Als die 4 Haupttypen werden angesehen:

- superfiziell spreitendes Melanom,
- noduläres Melanom,
- Lentigo-maligna-Melanom,
- akrolentiginöses Melanom.

Neben diesen 4 Haupttypen existieren seltenere klinische und histologische Varianten, die gesondert abgehandelt werden. Dazu gehören:

- malignes Melanom auf großem kongenitalen Nävus,
- desmoplastisches Melanom,
- Ballonzellmelanom,
- „spitzoides“ Melanom,
- maligner blauer Nävus.

Daneben werden von verschiedenen Autoren weitere Varianten herausgestellt, die aber unserer Ansicht nach besser den bereits genannten Typen als Unterformen zugeordnet werden sollten.



Abb. 7.6 Superfiziell spreitendes malignes Melanom mit Asymmetrie, unregelmäßiger Begrenzung, einem blau-schwarzen Anteil und Regressionszonen.

7.2.3 Klinische und histologische Merkmale der Subtypen des Melanoms

Superfiziell spreitendes Melanom

Klinisches Bild

Das superfiziell spreitende Melanom ist eine makulöse Pigmentläsion, die teilweise exzentrische papulöse Anteile aufweist (Abb. 7.6; Czarnetzki et al. 1984; Price et al. 1976; Rhodes et al. 1983). Die Kriterien der ABCD-Regel sind zumeist erfüllt. Charakteristisch ist das Vorkommen verschiedener Farbtöne in der Läsion, wobei schwarz-braune und rosafarbene bis graue Farbtöne besonders hinweisend sind. Letztere sind charakteristisch für Regressionszonen, die beim oberflächlich spreitenden Melanom recht häufig vorkommen. Das oberflächlich spreitende Melanom ist derjenige Subtyp, der im frühesten Lebensalter auftritt; das mediane Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren. Die Differenzialdiagnosen

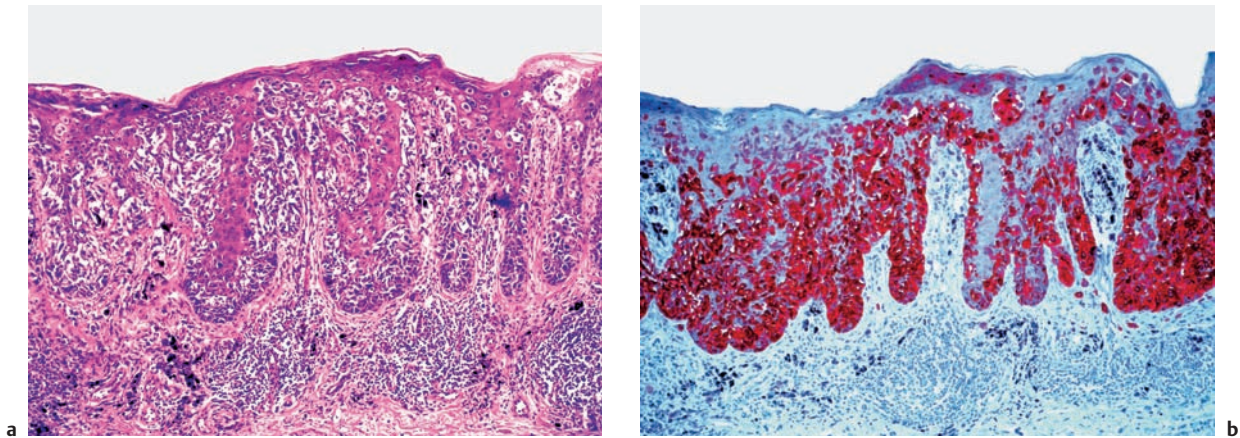


Abb. 7.7a, b Superfiziell spreitendes Melanom mit unregelmäßiger Nestbildung und pagetoider Durchsetzung der gesamten Epidermis.

a Unterliegend finden sich ein entzündliches Infiltrat und ein Melanophagenlager.

b Die Melan-A-Färbung zeigt die pagetoide Durchsetzung der gesamten Epidermis mit Einzelzelelementen und kleineren Nestern.

des superfiziell spreitenden Melanoms sind in der nachfolgenden Übersicht zusammengefasst.

Übersicht

Differenzialdiagnosen des superfiziell spreitenden Melanoms

Pigmentierte Läsionen

- Lentigo-maligna-Melanom
- atypischer melanozytärer Nävus
- Halo-Nävus
- Spitz-Nävus
- pigmentierter Spindelzellnävus
- Rezidivnävus (Pseudomelanom)
- pigmentiertes Basalzellkarzinom
- pigmentiertes Dermatofibrom
- pigmentierte solare Keratose
- seborrhoische Keratose
- thrombosierte Hämangiome

Nichtpigmentierte Läsionen

- Plattenepithelkarzinom
- Basalzellkarzinom
- Adnexkarzinom
- Angiosarkom
- Kaposi-Sarkom
- Leiomyosarkom
- malignes fibröses Histiozytom

unregelmäßig ist. Die Nester finden sich häufig oberhalb der Papillenspitzen und können auch in der mittleren Dermis liegen. Daneben zeigen sich viele vergrößerte Einzelzelelemente, die Atypien aufweisen. Charakteristisch ist wiederum die Durchwanderung von Einzelzelelementen und Nestern durch die Epidermis (Abb. 7.7b). Die seitliche Begrenzung ist unscharf. Über den Hauptteil der Läsion hinaus erstrecken sich über mehrere Reteleisten noch kleinere Nester und einzelne atypische Melanozyten. Auf zellulärer Ebene herrscht der epitheloide Zelltyp des oberflächlich spreitenden malignen Melanoms vor. Die Zellen sind vergrößert und zeigen viel Zytoplasma, und es findet sich wieder eine Verschiebung der Kern-Plasma-Relation mit großen, polymorphen Kernen. Zumeist sind die Zellen pigmentiert, es kommen daneben aber auch Populationen von amelanotischen Zellen vor. Nicht selten finden sich beide Merkmale innerhalb derselben Läsion.

Unter den oberflächlich spreitenden malignen Melanomen sind spindelzellige Typen selten (von einigen Autoren auch als „spitzoides Melanom“ bezeichnet). Das oberflächlich spreitende Melanom wächst invasiv (Abb. 7.8a). Ein wichtiges Charakteristikum für die Malignität des Prozesses ist, dass die Zellen zur Tiefe hin nicht ausreifen (also nicht kleiner werden). Die dermalen Anteile sind häufig pigmentiert, und es können sich Mitosen finden, die in dermalen Anteilen melanozytärer Nävi nicht vorkommen. Auch zur Tiefe hin lösen sich Zellen und kleinere Zellverbände aus den Hauptzellformationen ab und invadieren unregelmäßig die tieferen dermalen Strukturen. An der Basis des Tumors findet sich häufig ein dichtes lymphomononukleäres Infiltrat, das vielfach auch reichlich Melanophagen enthält. Beim oberflächlich spreitenden Melanom zeigen sich bis in zu 50% aller Fälle Assoziationen zu melanozytären Nävi. In

Histologie

Das oberflächlich spreitende Melanom hat weitgehend vergleichbare Merkmale wie das In-situ-Melanom (Abb. 7.7; Price et al. 1976; Rhodes et al. 1983). Vorherrschend ist eine Nestbildung, die in Größe und Form

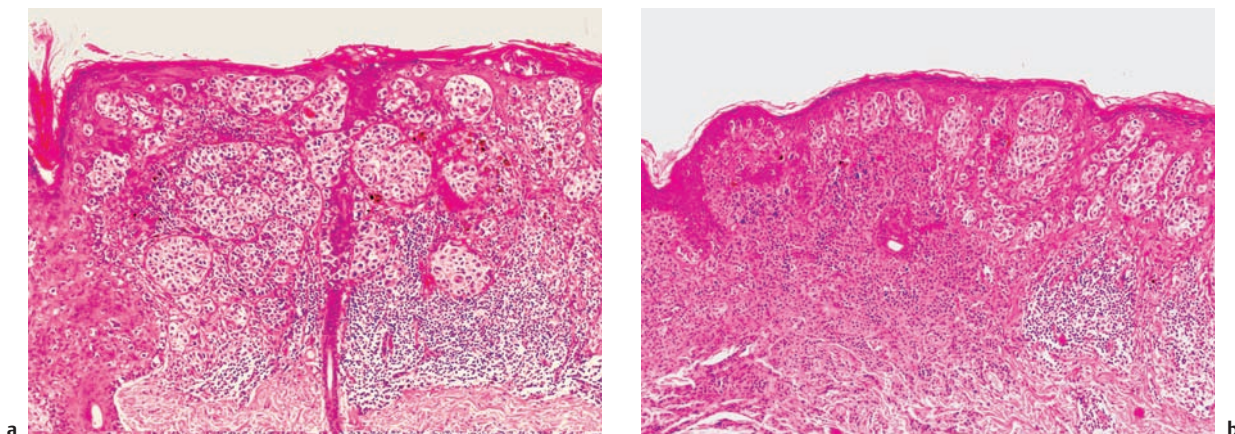


Abb. 7.8a, b Superfiziell spreitendes Melanom mit invasiven Anteilen.

a Die Tumorzellnester infiltrierten das Stratum papillare.

b In einem Anteil des Tumors finden sich präexistente Nävuszellformationen, die aus kleinen, ausgereiften melanozytären Zellelementen bestehen.

25–30% der Fälle können dermale Nävuszellformationen neben dem malignen Melanom gefunden werden (Abb. 7.8b).

Noduläres Melanom

Klinisches Bild

Die Ausbreitungsrichtung des nodulären Melanoms ist primär vertikal. Diese Tumoren beginnen von vornherein mit der Ausbildung einer flachen oder stärker prominenten Papel und gehen in der weiteren Entwicklung in ein Knötchen über (Abb. 7.9; Bergenmar et al. 1998; Price et al. 1976; Rhodes et al. 1983). Klinisch erscheinen sie exophytisch. Dabei können zum Teil auch gestielte Läsionen vorkommen, deren Basis schmaler ist als der Hauptteil der Läsion. Manche Tumoren haben verruköse Oberflächen. Unter den nodulären Melanomen finden sich gehäuft auch solche, die amelanotisch sind. Das noduläre Melanom erfüllt vielfach nicht die Kriterien der ABCD-Regel und wird häufig klinisch fehldiagnostiziert. Die Differenzialdiagnosen des nodulären Melanoms sind in der nachfolgenden Übersicht zusammengefasst.

Übersicht

Differenzialdiagnosen des nodulären Melanoms

Pigmentierte Läsionen

- pigmentiertes Basalzellkarzinom
- blauer Nävus
- Spitz-Nävus
- seborrhoische Keratose
- thrombosierte Hämangiome
- Granuloma teleangiectaticum

- pigmentiertes Histiocytom
- Bednar-Tumor (pigmentiertes Dermatofibrosarcoma protuberans)

Nichtpigmentierte Läsionen

- Plattenepithelkarzinom
- Basalzellkarzinom
- Adnexkarzinom
- Merkel-Zell-Karzinom
- Dermatofibrosarkom
- Angiosarkom
- Kaposi-Sarkom
- Leiomyosarkom
- atypisches Fibroxanthom
- kutanes T-Zell-Lymphom
- malignes fibröses Histiocytom

Histologie

Die Tumorformationen des nodulären Melanoms sind in der Regel scharf begrenzt (Price et al. 1976). Der Tumor ist von einer oftmals nur wenigen Zellschichten dicken Epidermis bedeckt. Junctionale Nester sind dabei kaum noch abgrenzbar. Die beim oberflächlich spreitenden Melanom vorkommende pagetoide Durchwanderung ist kaum erkennbar. Die Tumorzellformationen breiten sich knotig in die Dermis aus (Abb. 7.10a). Zur Tiefe hin ist keine Reifung der Zellen feststellbar. Noduläre Melanome enthalten häufig eine höhere Zahl von Mitosen. Es können auch atypische Riesenzellen vorkommen. Die Zellen sind plasmareich und haben große Kerne, die oftmals ausgeprägt polymorph sind (Abb. 7.10b). Nicht selten sind die Tumoren stark vaskularisiert. Neben den vorherrschend epitheloiden Zellmorphen finden sich auch spindelzellige Typen. Ein entzündliches Infiltrat fehlt häufig. Das Kriterium für die Abgrenzung gegen-

über oberflächlich spreitenden Melanomen ist die fehlende oder geringe intraepidermale Ausbreitung zu den Seiten hin. Diese sollte bei der Diagnosestellung eines nodulären Melanoms 3 Reteleisten nicht überschreiten.

Lentigo-maligna-Melanom

Klinisches Bild

Das Lentigo-maligna-Melanom entwickelt sich auf dem Boden einer präexistenten Lentigo maligna (Cohen 1995; McKenna et al. 2006). In der initialen Phase weist es zumeist deutlich erkennbare, noch nicht invasive Anteile einer Lentigo maligna auf (Abb. 7.11). Auf einer braunen bis dunkelbraunen oder schwarzen Pigmentläsion entwickelt sich ein papulöser Anteil oder auch eine Ulzeration. Lentigo-maligna-Melanome finden sich zu 70% im Bereich des Gesichts und des Kopfes, die übrigen kommen vor allem an den Extremitäten vor. Das mediane Alter bei Diagnose von Lentigo-maligna-Melanomen beträgt 68 Jahre. Lentigo-maligna-Melanome entwickeln sich sehr langsam, und fotoanamnestisch konnten Entwicklungen über längere Zeit als ein Jahrzehnt dokumentiert werden (Paul 1984). Die Differenzialdiagnosen des Lentigo-maligna-Melanoms sind in der nachfolgenden Übersicht zusammengefasst.

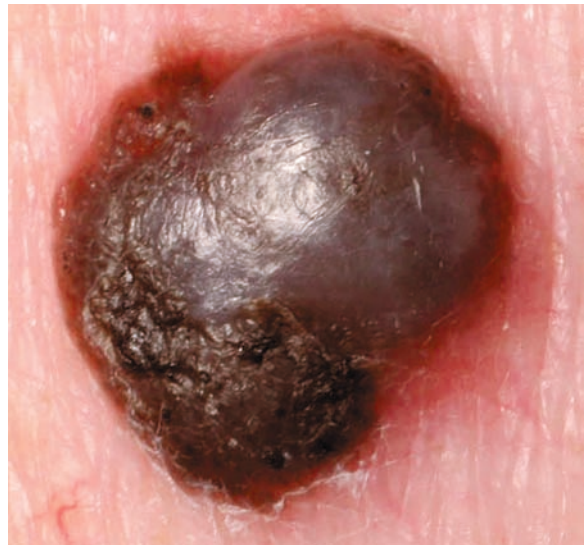


Abb. 7.9 Noduläres malignes Melanom. Der Tumor zeigt primär eine Knotenbildung ohne flache Anteile. Der Aufbau ist asymmetrisch. Die Pigmentierung ist weitgehend homogen dunkelbraun.

Übersicht

Differenzialdiagnosen des Lentigo-maligna-Melanoms Pigmentierte Läsionen

- superfiziell spreitendes Melanom
- Lentigo maligna
- atypischer melanozytärer Nävus
- Spitz-Nävus
- flache seborrhoische Keratose
- pigmentiertes Basalzellkarzinom
- pigmentierte solare Keratose

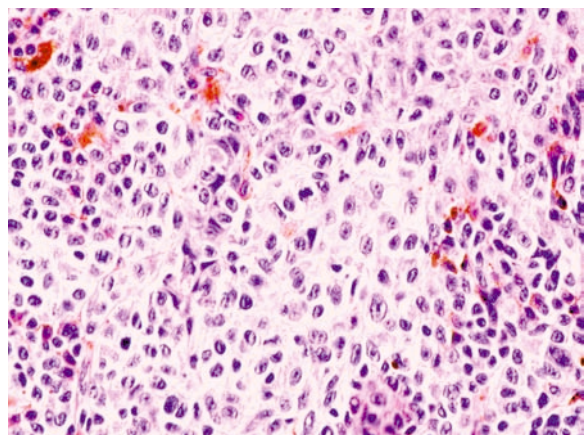
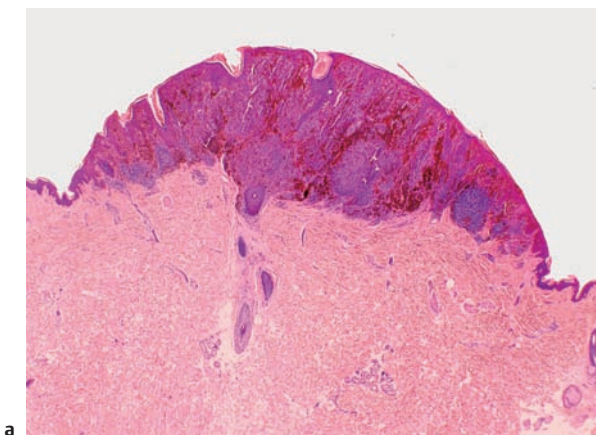


Abb. 7.10a, b Übersicht eines nodulären malignen Melanoms.

- a** Der Tumor wächst exophytisch. Invasive Zellverbände finden sich auch im Randbereich. Eine rein junctionale Komponente überschreitet nicht eine Ausdehnung von 3 Reteleisten an den Rändern. Stark pigmentierte Zellverbände reichen bis in den unteren Rand des Tumors hinein.
- b** Der Tumor besteht aus epitheloiden Zellen mit prominenten Nukleoli, die eine erhebliche Kernpolymorphie zeigen. Ein Teil der Zellen ist pigmentiert.



Abb. 7.11 Lentigo-maligna-Melanom. Der ausgedehnte Tumor ist asymmetrisch und unregelmäßig begrenzt und zeigt unterschiedliche Pigmentierungen sowie große Regressionszonen im Zentrum.

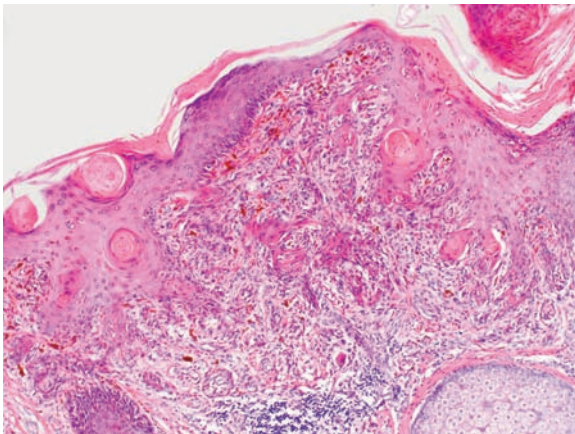


Abb. 7.12 Lentigo-maligna-Melanom. Die melanozytären Zellverbände zeigen ein invasives Wachstum bis in das Stratum reticulare und sind bis zur Tiefe hin pigmentiert. Unterliegend findet sich ein entzündliches Infiltrat.

Nichtpigmentierte Läsionen

- Plattenepithelkarzinom
- Basalzellkarzinom
- Adnexkarzinom
- zellreiches Neurothekom
- maligner peripherer Nervenscheidentumor

Histologie

Es finden sich viele gleichartige Merkmale wie bei der Lentigo maligna. Als Zeichen der chronischen Strahlenbelastung der Haut sind eine Atrophie der Epidermis und eine aktinische Elastoidose im oberen Drittel der Dermis zu werten. Zu den Seiten der Läsion hin findet sich eine Melanozytenhyperproliferation, die im Wesentlichen aus Einzelzelelementen besteht. Diese lentiginöse Proliferation an den seitlichen Rändern der Läsion ist bei der Abgrenzung gegenüber dem oberflächlich spreitenden Melanom wichtig. Im Zentrum der Läsion findet sich zumeist eine ausgeprägte Nestbildung. Auch beim Lentigo-maligna-Melanom kann ein ausgedehtes entzündliches Infiltrat an der Basis entstehen, das auch Melanophagen enthält (Abb. 7.12).

Akrolentiginöses Melanom

Klinisches Bild

Das akrolentiginöse Melanom entwickelt sich an Palmae und Plantae, kann aber auch an den Seiten des Fußes und der Hände auftreten (Coleman et al. 1980; Kuchelmeister et al. 2000). Weiterhin kommt es subungual vor (Abb. 7.13). Akrolentiginöse Melanome zeigen in der initialen Phase weitgehend ähnliche klinische Erscheinungsbilder wie das oberflächlich spreitende Melanom. Häufig werden sie aber sehr spät erkannt, und zwar erst dann, wenn sie ulzerieren und nässen und so dem Patienten Beschwerden bereiten. Ein relativ hoher Prozentsatz dieser Melanome ist auch amelanotisch, sodass die klinische Diagnose besonders schwierig ist. Das akrolentiginöse Melanom wird nahezu in der Hälfte aller Fälle primär fehldiagnostiziert. Die Differenzialdiagnosen sind in der nachfolgenden Übersicht zusammengefasst.

Übersicht

Differenzialdiagnosen des akrolentiginösen Melanoms

Pigmentierte Läsionen

- atypischer melanozytärer Nävus
- pigmentierter Spindelzellnävus
- subkorneale Blutung
- Klavus
- Interdigitalmykose



Abb. 7.13 Akrolentiginöses Melanom im Bereich des Großzehennagels. Es findet sich eine unregelmäßige, streifige Pigmentierung, die den gesamten Nagel durchsetzt und mit einer Nagelwachstumsstörung verbunden ist. Das Nagelhäutchen sowie die seitlichen Anteile der Haut sind ebenfalls pigmentiert.

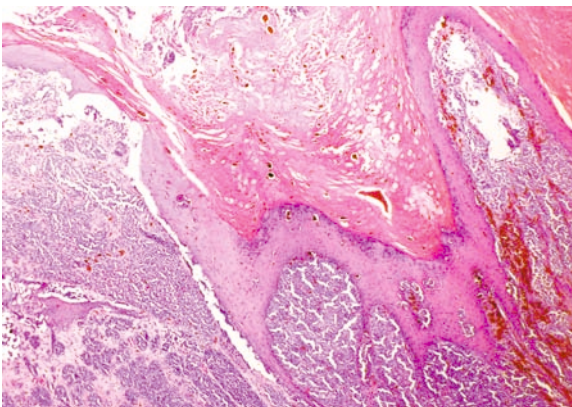


Abb. 7.14 Akrolentiginöses Melanom. Es finden sich große Nester und beertartig konfluierende Zellverbände. Nester werden bis in das Stratum corneum ausgeschleust. Die Zellen sind zum Teil stark pigmentiert.

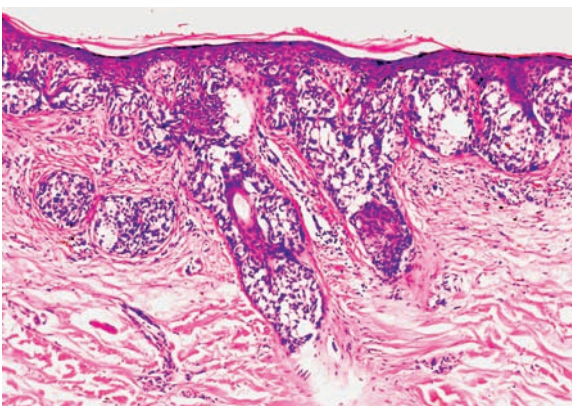


Abb. 7.15 Melanozytäre Zellverbände breiten sich entlang der Adnexorgane aus. Dieses Phänomen findet sich insbesondere beim Lentigo-maligna- und beim akrolentiginösen Melanom.

Nichtpigmentierte Läsionen

- Epithelioma cuniculatum
- trophisches Ulkus
- Schwielen
- Plattenepithelkarzinom
- Adnexkarzinom
- atypisches Fibroxanthom
- Angiosarkom
- Kaposi-Sarkom
- Leiomyosarkom

Subunguales Melanom

- melanozytärer Nävus
- subunguale Blutung
- Onychomycosis nigricans
- chronische Paronychie
- Panaritium
- Granuloma teleangiectaticum

Histologie

Beim akrolentiginösen Melanom findet sich ein lentiginöses Wachstumsmuster, das insbesondere in den seitlichen Anteilen der Läsion erkennbar ist (Coleman et al. 1980; Kuchelmeister et al. 2000). Im Zentrum zeigen sich proliferierende Nester und Einzelzelelemente (Abb. 7.14). Vielfach findet sich im Bereich von Palmae und Plantae auch eine ausgeprägte Durchwanderung von Einzelzelelementen und Nestern durch die Epidermis. Ähnlich wie beim Lentigo-maligna-Melanom können beim akrolentiginösen Melanom auch atypische Melanozytenhyperplasien im Bereich von Schweißdrüsen auftreten (Abb. 7.15). Charakteristisch ist weiterhin die lokalisationspezifische Orthohyperkeratose, die besonders an den Plantae zu finden ist.

Melanom auf großem kongenitalen Nävus

Klinisches Bild

Als „große kongenitale melanozytäre Nävi“ werden solche Läsionen bezeichnet, die bei Erwachsenen einen Durchmesser von mindestens 20 cm aufweisen oder mindestens 5% der Körperoberfläche bedecken. Das Risiko für die Entwicklung maligner Melanome auf dem Boden solcher großen kongenitalen Nävi wurde in Kohortenstudien mit einer Größenordnung von 5–10% erhoben. Die Bestimmung der Dignität proliferierender Anteile großer kongenitaler melanozytärer Nävi ist außerordentlich schwierig (Leech et al. 2004; Marghoob et al. 2006; Tannous et al. 2005). Metastasierende Tumoren mit tödlichem Krankheitsverlauf kommen vor, sind aber sehr selten. Daneben finden sich nicht selten gutartige Verläufe, wenn atypische melanozytäre Proliferationen in großen kongenitalen melanozytären Nävi diagnostiziert werden.

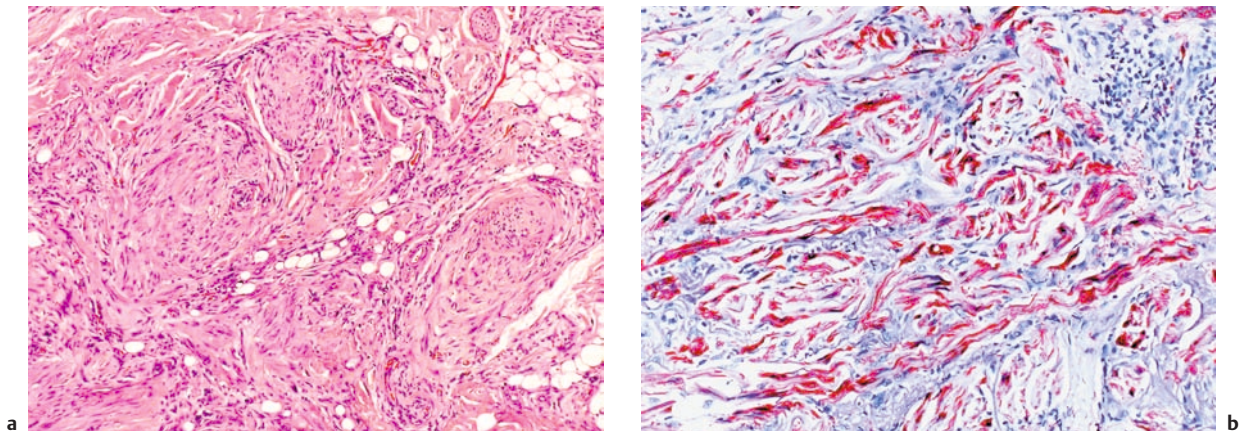


Abb. 7.16a, b Desmoplastisches Melanom.

- a** Kleine spindelige Zellen finden sich in der Dermis, eingebettet in dichtes kollagenes Gewebe. Der melanozytäre Charakter ist nicht eindeutig erkennbar.
- b** Die Zellen färben sich mit Protein S 100 an. Sie sind in der Regel negativ für Melan-A und HMB-45.

ziert wurden, selbst wenn diese multifokal waren oder Satellitenabsiedlungen vorhanden waren. Auch Lymphknotenabsiedlungen von proliferierenden melanozytären Zellen aus kongenitalen melanozytären Nävi wurden beschrieben. Die klinische Verdachtsdiagnose auf die Ausbildung eines malignen Melanoms in einem großen kongenitalen Nävus wird in der Regel gestellt, wenn ein knotiges Wachstum auftritt oder wenn plötzlich Farbveränderungen im Nävus sichtbar werden.

Histologie

Charakteristisch ist das Auftreten von Zellverbänden, die sich von den übrigen dermalen Zellverbänden des melanozytären Nävus deutlich unterscheiden. Die proliferierenden malignen Zellen sind größer und weisen reichlich Zytoplasma sowie eine veränderte Kern-Plasma-Relation auf. Sie sind zumeist pigmentiert. Mitosen kommen vor. Eine sichere Abgrenzung zwischen atypischen proliferierenden Nävuszellen und Zellen eines malignen Melanoms in großen kongenitalen Nävi gibt es nicht.

Desmoplastisches Melanom

Klinisches Bild

Die Diagnose eines desmoplastischen Melanoms kann nur histologisch gestellt werden (Busam et al. 2004; Kaneishi u. Cockerell 1998; Lens et al. 2005; Livestro et al. 2005; Posther et al. 2006). Die klinische Erscheinung kann entweder einem oberflächlich spreitenden Melanom oder einem Lentigo-maligna-Melanom ähneln. Da-

neben kommen aber auch erythematöse Knötchen vor, die keine typischen Merkmale eines Melanoms aufweisen. Die Diagnose kann nur gestellt werden, wenn die Läsion tief exzidiert wird. Die desmoplastischen Anteile liegen in der Regel im mittleren und tiefen Korium. Desmoplastische Melanome haben eine hohe Rezidivrate, selbst wenn die Tumorränder frei zu sein scheinen. Dies kann zum Teil durch ihren Neurotropismus erklärt werden, da sie perineural invasiv wachsen und sich über die scheinbaren Tumorgrenzen hinaus ausdehnen können.

Histologie

Das desmoplastische Melanom besteht aus einem dermalen Knoten von Faszikeln und Spindelzellen, die pleomorphe und hyperchromatische Kerne aufweisen. Die Faszikel und die Einzelzellen liegen zwischen den dermalen Kollagenbündeln (Abb. 7.16a). Oberhalb der Läsion findet man in der Regel eine lentiginöse Melanozytenhyperplasie mit einer zumeist gering ausgeprägten zellulären Atypie. Zum Teil kann eine voll ausgebildete Lentigo maligna vorhanden sein. Manchmal finden sich Mitosen. Die desmoplastischen Melanome weisen meist einen Invasionslevel IV oder V nach Clark auf. Immunhistologisch sind sie häufig Melan-A und HMB-45-negativ, aber immer S 100-positiv (Abb. 7.16b). Desmoplastische Melanome zeigen häufig eine Affinität zu dermalen Nerven. Sie arrangieren sich um Nerven herum und folgen deren Verlauf. Einige Autoren heben auch die Sonderform des desmoplastischen neurotrophen Melanoms hervor.

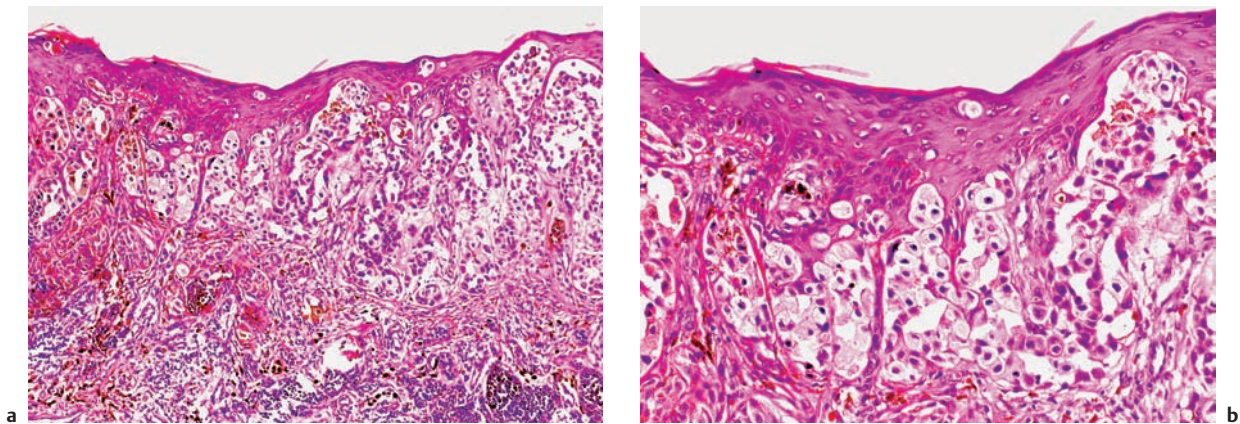


Abb. 7.17a, b Ballonzellmelanom.

a Superfiziell spreitendes Melanom mit einem oberflächlichen Anteil, der Ballonzellen aufweist.

b Es handelt es sich um große, zytoplasmareiche Zellen, die wie aufgeblasen aussehen und chromatinreiche Kerne haben.

Ballonzellmelanom

Klinisches Bild

Die Diagnose eines Ballonzellmelanomes ist eine histologische (Magro et al. 2006; Mowat et al. 1994; Terayama et al. 1999). Die Tumoren weisen klinisch die üblichen Merkmale maligner Melanome auf. Das Ballonzellmelanom ist insgesamt eine sehr seltene Variante, und es existieren nur wenige Berichte in der Literatur darüber. Die Diagnose eines Ballonzellmelanoms hat keine gesonderte prognostische Bedeutung.

Histologie

Die architektonischen Merkmale gleichen weitgehend denen des superfiziell spreitenden Melanoms. Gelegentlich findet sich eine pagetoide Durchwanderung von Ballonzellen durch die Epidermis (Abb. 7.17a). Charakteristisch ist, dass die Zellen ballonartig aufgetrieben sind und dass das Zytoplasma optisch leer ist (Abb. 7.17b). Mehrkernige Ballonriesenzellen können vorhanden sein. Es findet sich eine Kernpolymorphie, und es zeigen sich zum Teil Mitosen.

Nävoides Melanom

Klinisches Bild

Das klinische Bild des nävoiden oder dermalen Melanoms zeigt in vielen Fällen die charakteristischen Kriterien eines konventionellen Melanoms. Allerdings beobachtet man immer wieder schnell wachsende, hellbräunliche Knötchen und Knoten, bei denen die klassischen Melanomkriterien fehlen.

Histologie

Der erste Eindruck ergibt histologisch nicht selten das Bild eines gutartigen melanozytären Nävus. Größte Vorsicht ist notwendig (Blessing et al. 2000; Kossard u. Wilkinson 1997; Swetter et al. 2004; Zembowicz et al. 2001). Beim nävoiden Melanom Small Cell Type findet man einen Tumor, der aus kleinen Melanozyten (Näviszellen) besteht, die in Nestern bei oft organoide Konfiguration angeordnet sind (Abb. 7.18a). Insbesondere in der Tiefe, an der Tumorbasis, sieht man große, in der Form variable, unregelmäßig begrenzte Melanozytenester. Diese zeigen kleine, zum Teil pleomorphe, hyperchromatische Kerne (Abb. 7.18b). Bedeutsam ist der Nachweis von Mitosen an der Basis. Besonders wichtig ist die Inspektion der Junktionszone und der Epidermis. Eine intraepidermale Beteiligung mit Proliferation atypischer Melanozyten und pagetoider intraepidermaler Ausbreitung ist oft nur fokal nachweisbar.

Melanom mit Zügen des Spitz-Nävus („spitzoides“ Melanom)

Klinisches Bild

Der Spitz-Nävus stellt eine meist rasch wachsende, überwiegend bei Kindern und Jugendlichen, seltener bei Erwachsenen beobachtete, gutartige melanozytäre Neubildung dar, die histologisch Ähnlichkeiten mit einem Melanom aufweist (vgl. unten, Abschnitt 7.12). Dieser Tumor wurde als „juveniles Melanom“ bezeichnet und von der amerikanischen Pathologin Sophie Spitz zuerst beschrieben. Vom Spitz-Nävus ist das „spitzoide Melanom“ abzugrenzen, das histopathologische Merkmale des Spitz-Nävus aufweist.

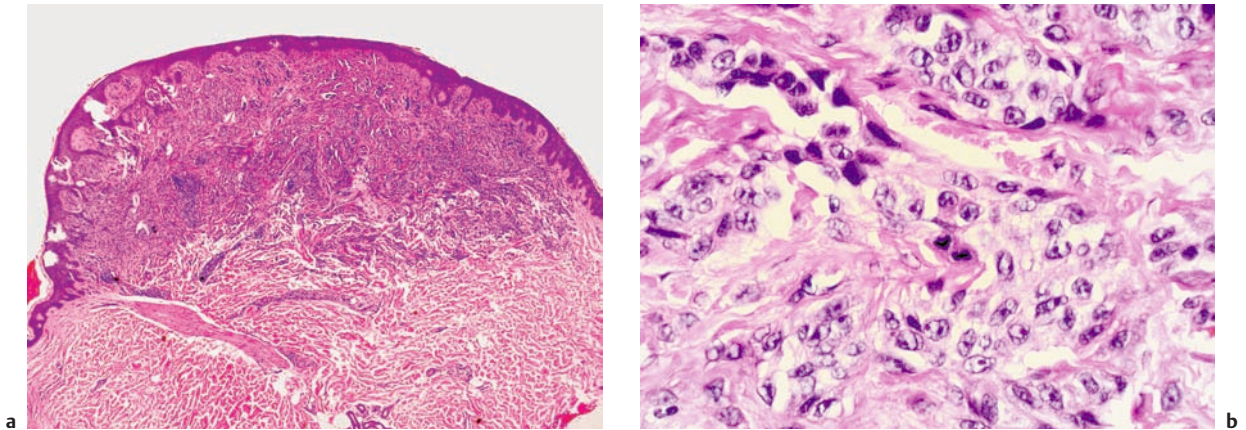


Abb. 7.18a, b Növoides Melanom.

- a** Der gesamte Tumor erscheint auf den ersten Blick wie ein dermaler Nävus. Junctionale Anteile finden sich kaum. Insbesondere fehlt die pagetoide Durchwanderung.
- b** Bei hoher Vergrößerung werden im unteren Anteil des Tumors Zellen mit größeren polymorphen Kernen erkennbar. Es zeigen sich prominente Nukleoli. Im Zentrum findet sich eine Mitose. Die melanozytären Zellelemente sind nicht in Nestern angeordnet.

Häufig sind bereits die klinischen Kriterien zur sicheren Differenzierung eines malignen Melanoms von einem Spitz-Nävus nicht eindeutig, und das Alter des Patienten ist von Bedeutung. Im Kindesalter kommen zumeist Spitz-Nävi vor, selten jedoch bereits auch Melanome. Diese sind klinisch und histologisch oft schwierig zu erkennen, weil nicht so selten Züge eines Spitz- oder eines atypischen blauen Nävus vorliegen.

Histologie

Beim spitzoiden Melanom finden sich die Architektur und die Zytologie eines Spitz-Nävus (Crotty et al. 2002; Gurbuz et al. 2002; Lee et al. 2006; Mooi u. Krausz 2006; Top et al. 2006). Erst nach genauer Inspektion erkennt man Nester von Melanozyten mit Konfluenzneigung, insbesondere in der Dermis („Sheets“ von Melanozyten), und eine fehlende „Reifung“, und häufig gelingt auch der Nachweis von Mitosen an der Basis. Die Tumoren sind meist scharf begrenzt und zeigen die bei den Spitz-Nävi beobachtete Epidermishyperplasie.

Maligner blauer Nävus

Klinisches Bild

Der maligne blaue Nävus zeigt klinisch die Morphologie eines blauen Nävus. Zumeist ist ein Wachstum der Läsion aufgetreten, und die Tumoren messen bei Diagnosestellung häufig bereits 1–4 cm. Die häufigste Lokalisation ist der behaarte Kopf (Boi et al. 1991; Duteille et al. 1998; Radny et al. 2004). Der maligne blaue Nävus ent-

steht zumeist auf dem Boden eines zellreichen blauen Nävus. Eine erhöhte proliferative Aktivität ist feststellbar. Fernmetastasierungen und letale Verläufe kommen vor.

Histologie

Es finden sich knotige Formationen von Spindelzellen. Diese beginnen unterhalb einer Grenzzone zur Epidermis. Die Epidermis selbst bleibt ausgespart. Es finden sich ausgeprägte zelluläre Atypien mit einer Verschiebung der Kern-Plasma-Relation und polymorphen Kernen. In etwa einem Drittel der Fälle sind die Zellen nicht pigmentiert. Zellnekrosen kommen vor, Mitosen sind selten. Häufig zeigen die Tumoren noch Anteile zellulärer blauer Nävi.

Okkultes Melanom

Als „primär okkulte Melanome“ werden solche Melanome bezeichnet, bei denen zuerst Metastasen diagnostiziert werden und ein Primärtumor nicht zu finden ist (Anbari et al. 1997; Cormier et al. 2006; Katz et al. 2005; Schlagenhauß et al. 1997). Bei Metastasen bei unbekanntem Primärtumor handelt es sich sehr häufig um Weichteilmastasen, die entweder subkutan auftreten oder sich als Lymphknotenmetastasen manifestieren. Nur in wenigen Fällen finden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen. Bei Vorliegen von Weichteilmastasen ist die Prognose der Patienten mit primär okkulten Melanomen mit der Prognose bei regionärer Metastasierung vergleichbar. Solange nur

eine subkutane Metastasierung vorliegt, scheint die Prognose sogar günstiger zu sein als bei vergleichbaren Patienten mit vorhandenem Primärtumor an der Haut. Sobald eine Fernmetastasierung eingetreten ist, ist die Prognose derjenigen bei Fernmetastasierung vergleichbar.

Primär okkulte Melanome gehen wahrscheinlich darauf zurück, dass aufgrund immunologischer Mechanismen eine vollständige Rückbildung des Primärtumors stattfindet (Menzies u. McCarthy 1997). Dieser Verlauf konnte in einigen Fällen auch dokumentiert und rekonstruiert werden. Die mit der Rückbildung verbundene Immunlage des Körpers mag dafür verantwortlich sein, dass die Prognose bei regionärer Metastasierung nach primär okkulten Melanomen tendenziell günstiger ist als bei an der Haut vorhandenen malignen Melanomen.

7.2.4 Histologische Diagnostik und Standards der Befundung

■ Malignitätsdiagnostik beim malignen Melanom

Wie bereits bei der Histologie der unterschiedlichen klinisch-histologischen Subtypen dargestellt, sind die Kriterien für die Melanomdiagnose je nach Melanomtyp zum Teil unterschiedlich. Die in der nachfolgenden Übersicht dargestellten Merkmale werden im Allgemeinen zur Malignitätsdiagnostik beim malignen Melanom herangezogen (Garbe et al. 2005; Tronnier et al. 1997).

Übersicht

Standards der histologischen Befundung maligner Melanome

Malignitätsdiagnostik

- asymmetrische Architektur
- pagetoide Durchwanderung
- fehlende Reifung zur Tiefe hin
- diffuse Invasion an der Basis
- lymphohistiozytäres Infiltrat
- Regressionsphänomene
- Verschiebung der Kern-Plasma-Relation
- Hyperchromasie und Polymorphie der Kerne
- Mitosen

Zusätzlich erforderliche diagnostische Parameter

- Tumordicke nach Breslow
- Invasionslevel nach Clark
- histologischer Subtyp
- Vorhandensein von Ulzeration
- Vorhandensein von Regression
- Nävusassoziation

■ Bestimmung von Tumordicke und Tumorinvasion (Invasionslevel)

Die Tumordicke stellt den wichtigsten prognostischen Parameter beim primären Melanom dar. Sie wird am histologischen Präparat vermessen. Die Messung wird nach der von Breslow vorgeschlagenen Methode vorgenommen (Breslow 1970). Als Tumordicke gilt der vertikale Durchmesser ab dem Stratum granulosum (unterhalb des Stratum corneum) bis zur tiefsten identifizierbaren Tumormanifestation. Die Vermessung erfolgt mittels eines Messokulars. Bei der Vermessung der Tumordicke nicht einbezogen werden Anteile melanozytärer Nävi in der Läsion. Im Zweifelsfall kann eine immunhistologische Färbung zur Auffindung der am tiefsten liegenden Tumoranteile beitragen.

Zusätzlich zur Vermessung der Tumordicke soll die Invasion des Tumors anhand der Invasionslevel nach Clark angegeben werden (Clark et al. 1969; Mihm et al. 1971). Dabei gilt folgende Festlegung:

- Invasionslevel I: Der Tumor liegt rein intraepidermal (Melanoma in situ).
- Invasionslevel II: Der Tumor dringt in die papilläre Dermis ein.
- Invasionslevel III: Der Tumor erreicht das Stratum reticulare.
- Invasionslevel IV: Der Tumor dringt in das Stratum reticulare ein.
- Invasionslevel V: Der Tumor dringt in die Subkutis ein.

Besonders schwierig ist die Unterscheidung zwischen den Invasionsleveln III IV, da das Stratum reticulare in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung nicht sicher vom Stratum papillare abgrenzbar ist. Deshalb ist die Reproduzierbarkeit des Invasionslevels nach Clark weniger gut als die der Tumordicke.

■ Regression

Eine Regression maligner Melanome wird in der Literatur unterschiedlich definiert (Kang et al. 1993; Kelly et al. 1985). Über vollständige Regressionen primärer maligner Melanome wurde berichtet. Bisher ist nicht gesichert, ob eine Regression eine prognostische Bedeutung besitzt. Ein einheitlicher Definitionsvorschlag wurde kürzlich von mehreren renommierten Dermatohistologen vorgelegt und wird im Folgenden zugrunde gelegt. Danach werden folgende Stadien der Regression unterschieden:

- Frühstadium,
- fortgeschrittenes Stadium,
- Endstadium.

Im **Frühstadium** findet sich ein dichtes Infiltrat von Lymphozyten, das in die Tumorformation der papillären

Dermis und Epidermis eindringt. Zerstörte Melanomzellen müssen nicht gefunden werden. Es zeigt sich noch keine narbige Umwandlung.

Im **fortgeschrittenen Stadium** findet sich nach wie vor ein deutliches entzündliches Infiltrat. Zusätzlich zeigt sich eine Abnahme der Tumorzellformationen im Vergleich zu den nicht durch die Regression betroffenen Tumoranteilen. Es findet sich eine Zunahme von verdichtetem Bindegewebe in dieser Zone. Daneben sind zumeist auch eine Gefäßneubildung und Melanophagen vorhanden.

Im **Endstadium** finden sich keine erkennbaren Melanomzellformationen mehr. Die Zellen sind durch dichtes Bindegewebe ersetzt, das Neuformationen von Gefäßen zeigt und Melanophagen enthält. Die entzündlichen Infiltrate sind nur noch diskret vorhanden.

Ulzeration

Die Ulzeration eines malignen Melanoms besitzt eine eigenständige prognostische Bedeutung: Bei vergleichbarer Tumordicke weisen ulzerierte Tumoren eine deutlich ungünstigere Prognose auf. Daher wurde die Ulzeration in die aktuelle Stadienklassifikation des Melanoms aufgenommen (Balch et al. 2001). Eine Ulzeration wird dann diagnostiziert, wenn die Kontinuität der Epidermis unterbrochen ist (Balch et al. 1980; Eigentler et al. 2004; McGovern et al. 1982). In diesen Arealen bilden sich in der Regel eine Entzündung und eine Kruste aus, die histologisch erkennbar sind. Dokumentiert wird das Vorhandensein der Ulzeration. Deren Größe scheint ebenfalls von Bedeutung zu sein (Grande et al. 2006).

Immunhistologie

Die immunhistologische Untersuchung melanozytärer Hauttumoren stellt eine wichtige Ergänzung der histologischen Diagnostik dar und kann heute an formalinfixiertem und paraffineingebettetem Gewebematerial durchgeführt werden. Die Anwendung immunhistologischer Marker (z.B. Melan-A/MART1 und HMB-45) erlaubt allerdings keine Unterscheidung zwischen Melanomen und melanozytären Nävi (Busam et al. 1998; Colombari et al. 1988; Ordonez et al. 1988; Walts et al. 1988).

Die wichtigsten Marker sind derzeit die monoklonalen Antikörper Melan-A/MART1 und HMB-45, wobei letzterer eine antigene Determinante eines melanosomalen Proteins erkennt (gp 100, kodiert durch das Gen pMel 17). Dasselbe Protein wird ebenfalls von den monoklonalen Antikörpern HMB-50 und NKI-beteb angefärbt. Die Färbungen mit **HMB-45** haben eine relativ hohe Spezifität und sind etwa bei 90% aller Tumoren in Tumoranteilen positiv. **Melan-A** ist ein sehr spezifi-

scher Melanozytenmarker mit einer Anfärbung von 90% der Melanome.

Ein anderer für die Melanomdiagnose verwendeter Antikörper ist gegen das **Protein S 100** gerichtet. Die Sensitivität für die Färbung mittels Protein S 100 ist größer als für diejenige mittels HMB-45, dagegen ist die Spezifität wesentlich geringer. Neben Melanozyten färben sich auch Langerhans-Zellen, ekkrine und apokrine Schweißdrüsenzellen, Nerven, Muskeln und Chondrozyten mit Antikörpern gegen Protein S 100 an.

Mit Hilfe der Immunhistochemie können die in der nachfolgenden Übersicht aufgeführten Aspekte geklärt werden.

Übersicht

Bedeutung der Immunhistochemie für die Melanomdiagnose

- Diagnose undifferenzierter und spindelzelliger Melanome (z. B. desmoplastisch-neurotropes Melanom, amelanotisches Melanom)
- Bestimmung der Tumordicke bei fokaler Invasion (z. B. oberflächliches Melanom) oder bei Regression
- Identifizierung neoplastischer Zellen in entzündlichen Infiltraten
- Nachweis von Mikrometastasen in Lymphknoten
- Untersuchung von Differenzierungs-, Progressions- und Proliferationsmarkern

Undifferenzierte, pleomorphe oder spindelzellige maligne Hauttumoren können in vielen Fällen mit der konventionellen lichtmikroskopischen Untersuchung nicht näher einem bestimmten Zelltyp zugeordnet werden. Mittels immunhistochemischer Färbetechniken unter Anwendung von Antikörpern wie z.B. S-100 und HMB-45, welche bei melanozytären Läsionen exprimiert werden, lässt sich die Diagnose eines Melanoms mit großer Sicherheit stellen bzw. ausschließen.

In seltenen Fällen können Melanome Zytokeratine und Ber-H2 (CD 30-Marker für großzellige anaplastische Lymphome) exprimieren und positive Reaktionen bei Anwendung von Histiozytenmarkern (CD 68) aufweisen.

Mit den Antikörpern S-100 und Melan-A lässt sich auch eine Verbesserung der Bestimmung der größten vertikalen Tumordicke (Breslow-Index) erreichen (z.B. beim desmoplastischen Melanom oder bei Vorliegen einer ausgeprägten lymphoidzelligen Stromareaktion).

Die Anwendung immunhistochemischer Methoden hat heute jedoch vor allem zum Nachweis von Mikrometastasen in Sentinel-Lymphknoten eine entscheidende Bedeutung erlangt.

Leider gibt es keine melanomspezifischen Antikörper, die mit Sicherheit die Differenzierung zwischen benignen und malignen melanozytären Tumoren erlauben. In zunehmendem Maße werden aber für diese Unterscheidung **Proliferations- und Progressionsmarker** ver-

wendet. Die wichtigsten Proliferationsmarker sind die monoklonalen Antikörper Ki-67 (MIB1-paraffingängiges Ki-67) und PCNA, welche im Zellkern proliferierender Zellen exprimiert werden und die individuelle Bestimmung der Proliferationsrate maligner Melanome ermöglichen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine hohe Proliferationsrate mit einem hohen Risiko einer Metastasierung korreliert. Mit Hilfe von Progressionsmarkern (Antikörper gegen progressionsassoziierte Antigene) können Änderungen des antigenen Phänotyps am histologischen Schnitt untersucht werden. Progressionsassoziierte Antigene, die für melanozytäre Tumoren eine gewisse prognostische Relevanz aufweisen, sind unter anderem das Tumorsuppressorgen p53, zelluläre Adhäsionsrezeptoren sowie Rezeptoren für Wachstumsfaktoren.

■ Molekulare Diagnostik (Polymerasekettenreaktion und komparative genomische Hybridisierung)

In den letzten Jahren hat sich ein neuer diagnostischer Ansatz für die Erkennung einer Mikrometastasierung des malignen Melanoms durch die Anwendung der Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) entwickelt. Grundlagen hierfür sind die besondere Differenzierung melanozytärer Zellen, welche spezifische Organellen für die Pigmentsynthese ausbilden, und dafür spezifische Enzyme wie Tyrosinase und MART1/Melan-A sowie auch TRP-1 (Tyrosinase-related Protein 1), TRP-2 und weitere Proteine. Die Expression der kodierenden Gene kann auf mRNA-Ebene nachgewiesen werden. Dazu sind mehrere Schritte notwendig:

- technische Herstellung eines Blut- oder Gewebeextraktes,
- RNA-Extraktion,
- Umschreibung der RNA mittels reverser Transkriptase in cDNA,
- Nachweis der spezifischen cDNA (exprimierte Pigmentgene) mittels PCR.

Zur Sensitivität der Detektion von zirkulierenden Melanomzellen im peripheren Blut wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse veröffentlicht. Während zunächst eine Sensitivität von 100% bei der Entdeckung von zirkulierenden Melanomzellen bei gleichzeitigem Vorhandensein von Fernmetastasen angegeben wurde, zeigten spätere Veröffentlichungen eine Rate von 25–50% oder weniger. Es ist zurzeit fraglich, ob mit dieser Technik eine ausreichende Sensitivität für Untersuchungen im Blut erreicht werden kann (Schittek et al. 1999a, b).

Vielversprechender ist diese diagnostische Methode bei der Untersuchung von Lymphknoten in Hinblick auf eine Mikrometastasierung. Im Zusammenhang mit der Biopsie von Schildwächterlymphknoten (Sentinel No-

des) wird bei Anwendung der PCR-Technik eine höhere Sensitivität erreicht als bei der histologischen oder immunhistologischen Untersuchung allein (Blaheta et al. 1998, 1999, 2000).

Eine neue interessante Entwicklung zur Sicherung der Malignitätsdiagnose beim malignen Melanom besteht in der Analyse von Veränderungen auf chromosomaler Ebene. Krebszellen verlieren ihre genomische Stabilität, und es kommt zu Verlusten und zu Gewinnen von chromosomalen Anteilen. Diese können mittels komparativer genomischer Hybridisierung nachgewiesen werden (Bauer u. Bastian 2006; Curtin et al. 2005). Dabei resultieren bestimmte Muster, die den Krebszellen Selektionsvorteile bringen. So gehen vornehmlich jene chromosomalen Anteile verloren, auf denen wichtige Tumorsuppressorgene zu finden sind. Dagegen werden solche in höherer Kopierzahl entwickelt, die Onkogene enthalten. In der Regel finden sich bei melanozytären Nävi keine chromosomalen Abberationen. Bei Spitz-Nävi zeigt sich in seltenen Fällen ein Zugewinn auf Chromosom 11p. Melanome weisen dagegen zum Teil vielfältige chromosomale Abberationen auf. Diese sind über das Genom verteilt. Hier lassen sich typische Muster feststellen, die bei Melanomen in chronisch sonnenexponierter Haut eine andere Verteilung zeigen als bei Melanomen in intermittierend sonnenexponierter Haut (Lentigo-maligna-Melanom versus superfiziell spreitendes und noduläres Melanom). Akrale und mukosale Melanome zeigen wiederum ein differentes Muster. Diese neuen Befunde auf genomischer Ebene unterstreichen den Wert der klinisch-histopathologischen Einteilung von Subtypen des malignen Melanoms.

■ Literatur

- Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292:2771–6.
- Ackerman AB. Histopathologists can diagnose malignant melanoma in situ correctly and consistently. *Am J Dermatopathol*. 1984;6(Suppl):103–7.
- Ackerman AB. Malignant melanoma in situ: the flat, curable stage of malignant melanoma. *Pathology*. 1985;17:298–300.
- Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP et al. Melanoma of unknown primary site: presentation, treatment, and prognosis—a single institution study. University of Pennsylvania Pigmented Lesion Study Group. *Cancer*. 1997;79:1816–21.
- Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45:3012–7.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635–48.
- Bauer J, Bastian BC. Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool. *Dermatol Ther*. 2006;19:40–9.
- Berganmar M, Ringborg U, Mansson BE, Brandberg Y. Nodular histogenetic type – the most significant factor for thick melanoma: implications for prevention. *Melanoma Res*. 1998;8:403–11.

- Blaheta HJ, Schittek B, Breuninger H et al. Lymph node micrometastases of cutaneous melanoma: increased sensitivity of molecular diagnosis in comparison to immunohistochemistry. *Int J Cancer*. 1998;79:318–23.
- Blaheta HJ, Schittek B, Breuninger H et al. Detection of melanoma micrometastasis in sentinel nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction correlates with tumor thickness and is predictive of micrometastatic disease in the lymph node basin. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:822–8.
- Blaheta HJ, Ellwanger U, Schittek B et al. Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*. 2000;114:637–42.
- Blessing K, Grant JJ, Sanders DS, Kennedy MM, Husain A, Coburn P. Small cell malignant melanoma: a variant of naevoid melanoma. Clinicopathological features and histological differential diagnosis. *J Clin Pathol*. 2000;53:591–5.
- Boi S, Barbareschi M, Vigl E, Cristofolini M. Malignant blue nevus. Report of four new cases and review of the literature. *Histol Histopathol*. 1991;6:427–34.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172:902–8.
- Busam KJ, Chen YT, Old LJ et al. Expression of melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:976–82.
- Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ et al. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1518–25.
- Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705–27.
- Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM Jr, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol*. 1975;2:83–103.
- Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:923–36.
- Coleman WP III, Loria PR, Reed RJ, Kremenz ET. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol*. 1980;116:773–6.
- Colombiari R, Bonetti F, Zamboni G et al. Distribution of melanoma specific antibody (HMB-45) in benign and malignant melanocytic tumours. An immunohistochemical study on paraffin sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988;413:17–24.
- Cormier JN, Xing Y, Feng L et al. Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer*. 2006;106:2012–20.
- Crotty KA, Scolyer RA, Li L, Palmer AA, Wang L, McCarthy SW. Spitz naevus versus Spitzoid melanoma: when and how can they be distinguished? *Pathology*. 2000;34:6–12.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2135–47.
- Czarnetzki BM, Denter M, Brocker EB et al. Clinical features of superficial spreading melanomas with zones of regression. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1984;107:225–8.
- Duteille F, Duport G, Larregue M, Neau A, Duriez P, Herve MC. Malignant blue nevus: three new cases and a review of the literature. *Ann Plast Surg*. 1998;41:674–8.
- Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22:4376–83.
- Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin*. 1985;35:130–51.
- Garbe C, Cerroni L, Kerl H. Melanozytäre Nävi und malignes Melanoma. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH, Hrsg. *Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005:593–649.
- Grande SH, Reinke K, Shaikh L et al. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1396–400.
- Gurbuz Y, Apaydin R, Muezzinoglu B, Buyukbabani N. A current dilemma in histopathology: atypical spitz tumor or Spitzoid melanoma? *Pediatr Dermatol*. 2002;19:99–102.
- Herlyn M, Balaban G, Bannicelli J et al. Primary melanoma cells of the vertical growth phase: similarities to metastatic cells. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74:283–9.
- Kaneishi NK, Cockerell CJ. Histologic differentiation of desmoplastic melanoma from cicatrices. *Am J Dermatopathol*. 1998;20:128–34.
- Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol*. 1993;20:126–9.
- Katz KA, Jonasch E, Hodi FS et al. Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Res*. 2005;15:77–82.
- Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer*. 1985;56:2287–91.
- Kossard S, Wilkinson B. Small cell (naevoid) melanoma: a clinicopathologic study of 131 cases. *Australas J Dermatol*. 1997;38 (Suppl 1):S54–8.
- Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol*. 2000;143:275–80.
- Lee DA, Cohen JA, Twaddell WS et al. Are all melanomas the same? Spitzoid melanoma is a distinct subtype of melanoma. *Cancer*. 2006;106:907–13.
- Leech SN, Bell H, Leonard N et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol*. 2004;140:83–8.
- Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2005;152:673–8.
- Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM et al. Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanomas. *J Clin Oncol*. 2005;23:6739–46.
- Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2006;19(Suppl 2):S41–70.
- Marghoob AA, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW. Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:868–70.
- McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, McCarthy WH. Ulceration and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *Histopathology*. 1982;6:399–407.
- McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*. 2006;32:493–504.
- Menzies SW, McCarthy WH. Complete regression of primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Surg*. 1997;132:553–6.
- Mihm MC Jr, Clark WH Jr, From L. The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *N Engl J Med*. 1971;284:1078–82.
- Mooli WJ, Krausz T. Spitz nevus versus spitzoid melanoma: diagnostic difficulties, conceptual controversies. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:147–56.
- Mowat A, Reid R, Mackie R. Balloon cell metastatic melanoma: an important differential in the diagnosis of clear cell tumours. *Histopathology*. 1994;24:469–72.
- Ordóñez NG, Ji XL, Hickey RC. Comparison of HMB-45 monoclonal antibody and S-100 protein in the immunohistochemical diagnosis of melanoma. *Am J Clin Pathol*. 1988;90:385–90.
- Paul E. Malignant melanoma and nevocellular nevi. Histogenesis and relationships. Fluorescence-microscopic and catamnestic photographic studies. *Norm Pathol Anat (Stuttg)*. 1984;48:1–112.
- Posther KE, Selim MA, Mosca PJ et al. Histopathologic characteristics, recurrence patterns, and survival of 129 patients with desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:728–39.
- Price NM, Rywlin AM, Ackerman AB. Histologic criteria for the diagnosis of superficial spreading malignant melanoma: formulated on the basis of proven metastatic lesions. *Cancer*. 1976;38:2434–41.

- Radny P, Berner D, Eigentler TK et al. Malignant blue naevus of the scalp. *Lancet Oncol*. 2004;5:429.
- Rhodes AR, Melski JW, Sober AJ, Harrist TJ, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB. Increased intraepidermal melanocyte frequency and size in dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma. A comparative quantitative study of dysplastic melanocytic nevi, superficial spreading melanoma, nevocellular nevi, and solar lentigines. *J Invest Dermatol*. 1983;80:452–9.
- Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE – an evolving concept in the early detection of melanoma. *Arch Dermatol*. 2005;141:1032–4.
- Robinson JK, Turrisi R. Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma. *Arch Dermatol*. 2006;142:447–52.
- Schittek B, Blaheta HJ, Florchinger G, Sauer B, Garbe C. Increased sensitivity for the detection of malignant melanoma cells in peripheral blood using an improved protocol for reverse transcription-polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 1999a;141:37–43.
- Schittek B, Bodingbauer Y, Ellwanger U, Blaheta HJ, Garbe C. Amplification of MelanA messenger RNA in addition to tyrosinase increases sensitivity of melanoma cell detection in peripheral blood and is associated with the clinical stage and prognosis of malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1999b;141:30–6.
- Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U et al. Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma: recommendations for initial staging examinations. *Cancer*. 1997;80:60–5.
- Swetter SM, Ecker PM, Johnson DL, Harvell JD. Primary dermal melanoma: a distinct subtype of melanoma. *Arch Dermatol*. 2004;140:99–103.
- Tannous ZS, Mihm MC Jr, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:197–203.
- Terayama K, Hirokawa M, Shimizu M, Mikami Y, Kanahara T, Manabe T. Balloon melanoma cells mimicking foamy histiocytes. *Acta Cytol*. 1999;43:325–6.
- Top H, Aygit AC, Bas S, Yalcin O. Spitzoid melanoma in childhood. *Eur J Dermatol*. 2006;16:276–80.
- Torres JE, Torres SM, Sanchez JL. Melanoma in situ on facial skin damaged by sunlight. *Am J Dermatopathol*. 1994;16:171–4.
- Tronnier M, Garbe C, Brocker EB et al. Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome. Empfehlungen der Arbeitsgruppe des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. *Hautarzt*. 1997;48:720–9.
- Waltz AE, Said JW, Shintaku IP. Cytodiagnosis of malignant melanoma. Immunoperoxidase staining with HMB-45 antibody as an aid to diagnosis. *Am J Clin Pathol*. 1988;90:77–80.
- Weinstock MA. ABCD, ABCDE, and ABCCDEEEFN. *Arch Dermatol*. 2006;142:528.
- Zembowicz A, McCusker M, Chiarelli C et al. Morphological analysis of nevoid melanoma: a study of 20 cases with a review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:167–75.