pink & blue

**Nr. 6**

**I 1999**
**Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg**

Schriftleitung und
redaktionelle Verantwortung:
Wolfgang Weyers, Carlos Diaz,
Imke Weyers, Susanna Borghi
Druck: pronto Freiburg

# Kopernikus oder Galilei?

Es geschah im frühen 16. Jahrhundert, daß der Astronom Nikolaus Kopernikus, Domherr zu Frauenburg in Ermland, ein Buch über die Bewegungen der Himmelskörper verfaßte. In diesem Werk, „De revolutionibus orbium coelestium“, entwarf Kopernikus ein völlig verändertes Weltbild, in dessen Mitte nicht mehr die Erde, sondern die Sonne stand. Das war natürlich grober Unfug, denn jeder wußte, daß die Erde das Zentrum des Universums war, um das sich Mond und Sonne drehten. Genauso stand es auch in der Bibel. Und weil jeder dies wußte, erschien es Kopernikus nicht ratsam, seine Visionen preiszugeben. „Viermal neun Jahre“ lang hielt er sein lästerliches Buch unter Verschluß und publizierte es erst im Jahre seines Todes, um der gefürchteten Kirchenstrafe zu entgehen.

Etwa siebzig Jahre später verfiel ein Italiener, Galileo Galilei, dem gleichen Irrglauben. Im Unterschied zu Kopernikus hielt er es jedoch nicht für richtig, seine Sicht der Welt bis zum Tode zu verschweigen. In der 1610 erschienenen Schrift „Nuncius Sidereus“ („Der Sternbote“) berichtete Galilei über das, was ihm sein selbstgebautes Fernrohr am Himmel entdeckt hatte, wie z.B. die vier größten Monde des Jupiter. Damit widersprach Galilei dem allgemein gültigen Weltbild, nach dem sich alles um die Erde drehte. Dennoch war er zuversichtlich, das gesamte Kardinalskollegium in Rom mit Hilfe seines Fernrohrs überzeugen zu können. Diese Zuversicht erwies sich als trügerisch, denn die einen wollten nicht durch sein Fernrohr schauen und die anderen konnten nichts erkennen. Im Jahre 1616 wurden Galileis Theorien offiziell verboten, und das Buch des Kopernikus wurde auf den „Index Librorum Prohibitorum“ gesetzt. Als sich Gali-

Inhalt:

Zu diesem Heft . . . . . 1
Was ist das ? . . . . . 2
Bunt gemischt . . . . . 2
Der besondere Fall:
Trichoblastom auf Naevus sebaceus . . . . . 6
Memories . . . . . 7
Für Sie referiert. . . . . 9
Das ist es ! . . . . . 11
Dermatologie einmal anders:
6 Fragen zur Exzision des malignen Melanoms 12
Bilderbuch der Biopsie . . . . . 14
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert . . 16

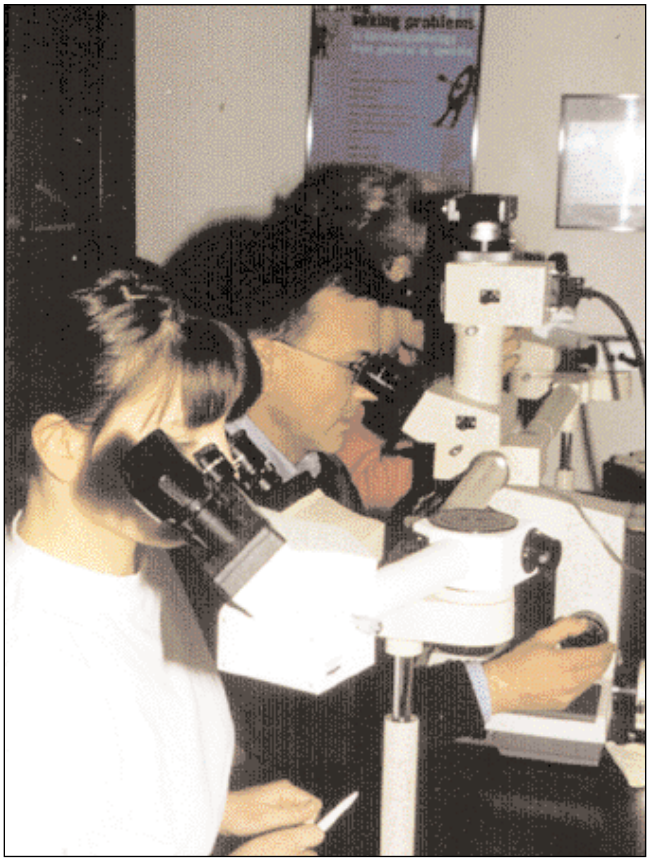
*Galilei vor dem Inquisitionsgericht.*

lei dennoch weiterhin für das kopernikanische Weltbild aussprach, wurde er als Ketzer gefangengenommen und durch ein vom Papst eingesetztes Inquisitionsgericht zum Widerruf seiner Lehren verurteilt. Und was tat Galilei? Er widerrief!

Hätte er nicht besser gleich geschwiegen? Aus der heutigen Sicht der Dinge muß man die Frage verneinen. Hätte er nicht widerrufen sollen? Auch in dieser Hinsicht findet Galilei unser Verständnis, denn obgleich er zu unbefristeter Haft verurteilt wurde, entging er durch seinen Widerruf dem Scheiterhaufen.

So sind auch wir zum Widerruf bereit, denn auch wir haben gegen Lehrmeinungen verstoßen. Durch unseren Artikel „Exzision des malignen Melanoms“ in der letzten Ausgabe von „pink & blue“ haben wir das allgemein akzeptierte Weltbild der Melanomtherapie beschädigt. Unsere Zuversicht, das „Kardinalskollegium“ für unsere Sicht der Dinge gewinnen zu können, erwies sich als ebenso trügerisch wie die Galileis. Wir mögen keine Scheiterhaufen. Wir möchten nur in Frieden leben. Warum also sollten wir uns an Galilei kein Beispiel nehmen? So kommen wir der Pflicht zum Widerruf gern nach, zumal uns diese Pflicht von berufener Seite abgenommen wird.

## Was ist das?



*Zu Gast in Freiburg: Mirjana Ziemer (vorn) bei der Diskussion von Präparaten mit Carlos Diaz und Susanna Borghi.*

Auf Aufforderung des Präsidenten der DDG, Prof. Dr. Erwin Schöpf, drucken wir in unserer Rubrik „Bunt gemischt“ eine *„Stellungnahme des Präsidenten der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Vorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Herrn Prof. Garbe, Tübingen,“* zu dem oben erwähnten Artikel. Darüberhinaus haben wir verschiedenen Melanomexperten sechs Fragen gestellt, die mit der Exzision des malignen Melanoms in Zusammenhang stehen. Die Antworten finden Sie in der Rubrik „Dermatologie – einmal anders“.

# Bunt gemischt

Der jährliche Höhepunkt in der Welt der Dermatohistopathologie fand vor vier Monaten in Madrid statt. Evaristo Sánchez Yus und Luis Requena organisierten Anfang November das **19. Kolloquium der International Society of Dermatopathology**, an dem etwa 400 Dermatologen und Pathologen aus aller Welt teilnahmen. Dem Titel der Veranstaltung – „New Reactions, New Diseases, New Dermatopathology“ – wurde vor allem in einer Sitzung über die „Dermatopathologie der Immunsuppres-

sion“ Rechnung getragen. Mehrere Redner wiesen darauf hin, daß typische HIV-assoziierte Dermatosen infolge der neuen antiretroviralen Therapie seltener würden. Dies gelte auch für ***das Kaposi-Sarkom, das sich unter Behandlung mit Proteaseinhibitoren häufig zurückbilde***, so daß spezifische Therapiemaßnahmen oft nicht erforderlich seien. Als Nebenwirkung von Proteaseinhibitoren nannte Clay Cockerell (Dallas) eine Fetthyperplasie, die zu einem cushingoiden Aussehen führe. Philip LeBoit (San Francisco) wies auf eine ***HIV-assoziierte Photodermatose*** hin, die mit stark juckenden, lichenoiden Papeln und Plaques einhergehe und histopathologisch durch eine psoriasiforme Dermatitis mit zahlreichen nekrotischen Keratinozyten gekennzeichnet sei. Sehr viel seltener sei eine nicht-photoprovozierte ***„lichenoide und granulomatöse Dermatitis bei HIV“***, die histopathologisch einen Lichen striatus vortäusche. O. Sanmartín und R. Valks aus Spanien diskutierten kutane Nebenwirkungen von Chemotherapeutika und betonten, wie wichtig es sei, bei Biopsien eine Chemotherapie auf dem Begleitschein anzugeben. Chemotherapie-assoziierte Arzneimittelreaktionen seien insbesondere von der graft-versus-host reaction nur schwer abzugrenzen. Klinisch gelänge diese Unterscheidung vor allem durch den ***Befall von Axillae und Leisten bei der Chemotherapie, während diese Regionen bei der graft-versus-host reaction meist ausgespart blieben***.

Von Madrid zurück nach Freiburg: Auch im **Zentrum für Dermatopathologie** kann man sich weiterbilden, und zwei Dermatologinnen machten Gebrauch davon: zunächst kam Gilda Rossi aus der Schweiz, dann Mirjana Ziemer aus Berlin, um mit uns zu mikroskopieren. Ein wenig gedauert hat es natürlich, aber nach ein paar Tagen hatten sie sich dem Rhythmus des Mikroskopierens angepaßt und konnten viele Diagnosen selber stellen. Darüberhinaus beschäftigten sie sich mit unserer Sammlung interessanter Präparate, und auch eine gemeinsame Publikation wurde in die Wege geleitet. Um Freiburg kennenzulernen, blieb fast zu wenig Zeit. Vielleicht gelingt das ja beim nächsten Mal – in einer wärmeren Jahreszeit!

Für eben diese Jahreszeit planen wir ein ***„Dermatopathologisches Sommer-Seminar“.*** Das ganztätige Schnittseminar wird am Samstag, den 17. Juli, ab 9.00 Uhr im Mikroskopiersaal des Institutes für Pathologie der Universität Freiburg stattfinden und ***„Mesenchymale Tumoren der Haut“*** zum Gegenstand haben. Nach einer „Einführung in die Diagnose von Weichteiltumoren“ (Prof. Adler, Institut für Pathologie der Universität Freiburg), der „Definition von Begriffen“ (W. Weyers, Zentrum für Dermatopathologie) und der Vorstellung von „Algorithmen zur Diagnose von Weichteiltumoren“ (Carlos Diaz, Zentrum für Dermatopathologie) werden wir repräsentative Präparate der wichtigsten kutanen Weichteiltumoren zeigen und versuchen, über eine Checkliste methodisch zur Diagnose zu führen. Am Nachmittag werden im Rahmen der Besprechung der Präparate auch die wichtigsten Differentialdiagnosen im Bild vorgestellt. Nach Abschluß des Schnittseminars um 17.30 Uhr und einem Bummel durch die Freiburger Altstadt lädt die Firma DAKO zu einem gemütlichen Ausklang im Biergarten ein. Die Teilnahmegebühr beträgt 30 DM. Da die Mikroskopierplätze begrenzt sind, sollte die Anmeldung zu unserem „Dermatopathologischen Sommer-Seminar“ möglichst frühzeitig erfolgen.

*Dermatopathologie-Kongreß in Madrid - die Leiter des Kongresses (Luis Requena sowie Evaristo Sánchez-Yus und Frau, 2.,4.u.5.v.l.) zusammen mit Philip LeBoit (San Francisco), Carlos Misad-Saba (Santiago de Chile), und Wolfgang Weyers (Freiburg).*

Wie schon in der Einleitung zu diesem Heft erwähnt, fand die letzte Ausgabe von „pink & blue“ große Resonanz, vor allem der **Artikel zur Exzision des malignen Melanoms**. Von der Fülle der Zuschriften waren wir selbst überrascht, denn schließlich brachte unser Artikel nichts grundsätzlich Neues – eine Anpassung der Exzision an die tatsächliche Tumorausdehnung wurde in der Literatur schon mehrfach gefordert. Neu war vielleicht die Darstellung, für die unsere Rubrik „Dermatologie – einmal anders“ den passenden Rahmen bot: schon der Titel der Rubrik macht deutlich, daß hier nicht akzeptierte Lehrmeinungen vermittelt, sondern alternative Ideen dargestellt werden sollen, und daß es nicht um ausführliche Übersichten geht, sondern darum, in knapper und prägnanter Form *einmal* eine andere Meinung *einmal anders* zu vertreten.

Der Tenor der Zuschriften war geteilt. Viele Kollegen pflichteten uns bei, zum Beispiel Prof. Grosshans aus Strasbourg, der die traditionellen schematischen Exzisionsabstände kürzlich in Frankreich zur Diskussion stellte (Ann Dermatol Venereol 1998; 125: 637–640), und Prof. Gartmann, der Nestor der deutschen Dermatopathologie, der uns schrieb: *„Ihren Ausführungen über die Exzision des malignen Melanoms kann ich nach meinen jahrzehntelangen Erfahrungen nur zustimmen.“* Ganz anders sahen dies Vertreter der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, was nicht weiter verwundert, denn kurz nach Drucklegung unseres Heftes erschienen die Leitlinien der Qualitätssicherungskommission zum malignen Melanom (Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C, Hautarzt 1998; 48: S30–S38), in denen die von uns kritisierten Therapierichtlinien erneut festgeschrieben wurden. Zu unserem Artikel wurde eine **Stellungnahme von Prof. Erwin Schöpf aus Freiburg und Prof. Claus Garbe aus Tübingen** verfaßt, die wir nun im Wortlaut abdrucken:

*„Die derzeit gültigen Empfehlungen wurden in der Reihe Qualitätssicherung in der Onkologie 5.2 unter der Überschrift „Diagnostische und therapeutische Standards in der dermatologischen Onkologie“ im Zuckschwerdt Verlag 1998 herausgegeben und sind inzwischen auch als Supplement des Hautarzt erschienen. Diese Standards wurden von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie im Auftrage der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Krebsgesellschaft in Abstimmung mit den nachstehend aufgeführten Fachgesellschaften erstellt: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Frauenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Radio-Onkologie, Deutsche Röntgengesellschaft. Für die Exzision maligner Melanome werden folgende Empfehlungen gegeben:*

| ***Tumordicke*** | ***Sicherheitsabstand**** *(in situ gemessen)* |
|---|---|
| *MM in situ/0,5 cm Breslow 1 mm* | *1 cm* |
| *Breslow > 1 mm bis 4 mm* | *2 cm* |
| *Breslow > 4mm* | *3 cm* |

**Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. Ulzeration, Regression) wird die Wahl des nächsthöheren Sicherheitsabstandes empfohlen*

*Diese Empfehlungen wurden aufgrund der vorliegenden Datenlage formuliert, die ein abgestuftes Vorgehen nahelegt. Es ist gut belegt, daß die Potenz zur Metastasierung primärer Melanome mit steigender Tumordicke zunimmt. Dieses gilt sowohl für die Satellitenmetastasierung als auch die regionäre und die Fernmetastasierung.*

*Veronesi et al. veröffentlichten 1988 eine Studie, in der bei Patienten mit Melanomen mit einer Tumordicke bis zu 2 mm mit Sicherheitsabständen entweder von 1 oder von 3 cm operiert wurde. Bei einer Tumordicke zwischen 1 und 2 mm wurden mehrere Lokalrezidive beobachtet, während diese bei den Tumoren bis 1 mm Tumordicke nicht vorkamen. In der letzten Präsentation der Daten dieser WHO-Studie im Juni 1998 in Rom waren inzwischen 8 Lokalrezidive bei den Patienten mit mehr als 1 mm Tumordicke und mit 1 cm Sicherheitsabstand aufgetreten, während keine Lokalrezidive in der Gruppe aufgetreten waren, die mit 3 cm Sicherheitsabstand operiert worden war. Nach den Daten des Zentralregister Malignes Melanom verschlechtert sich bei Auftreten von Lokalrezidiven die Prognose für diese Patienten deutlich mit einer Sterbewahrscheinlichkeit von ca. 50 %. Die WHO-Melanomgruppe gab deshalb die Empfehlung zur Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm nur für Melanome bis 1 mm Tumordicke.*

*Balch et al. veröffentlichten 1993 eine Studie, in der bei Melanomen mit 1–4 mm Tumordicke eine Versorgung mit 2 cm Sicherheitsabstand*

*zu vergleichbaren Ergebnissen führte wie in der Kontrollgruppe mit 4 cm Sicherheitsabstand. Deshalb wird ein Sicherheitsabstand von 2 cm für Tumoren in dieser Dickenklasse als ausreichend angesehen. Ob beim Melanom über 4 mm Tumordicke die Erweiterung von 2 auf 3 cm zu mehr Sicherheit führt, ist bisher nicht belegt. Es existieren aber auch keine gesicherten Daten für die Behauptung, daß man auf 2 cm Sicherheitsabstand generell reduzieren könnte. Solange dazu keine harten Daten vorliegen, sollte im Interesse der Sicherheit der Patienten an den 3 cm Sicherheitsabstand bei Tumoren mit mehr als 4 mm Tumordicke festgehalten werden. Auf dieses Vorgehen verständigten sich die oben genannten medizinischen Fachgesellschaften.*

*Auch bei Einhaltung dieser Sicherheitsabstände sind immer noch Lokalrezidive und Satellitenmetastasen zu verzeichnen, die in einer Größenordnung von annähernd 5 % liegen. Leider sehen wir in zunehmendem Maße Patienten mit Melanomen, die nach inadäquater, zu kleiner ambulanter Exzision erst mit einem Lokalrezidiv in die Klinik kommen. Im Interesse der Patienten und der Qualitätssicherung der dermatologischen Versorgung erscheint es aus der Sicht unserer heutigen ärztlichen Ethik geboten, die Patienten über die Verschlechterung ihrer Prognose aufzuklären und gegebenenfalls auf die inadäquate Erstversorgung hinzuweisen. Wir müssen auch damit rechnen, daß ein zunehmender Teil der Patienten sich über die Standards der Versorgung im Internet informiert. Die Empfehlungen sind bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften abrufbar.*

*Es wird allen Ärzten, die verantwortliche Behandlungen maligner Melanome vornehmen, dringend geraten, sich an die heute gültigen Empfehlungen zur Exzision maligner Melanome zu halten. Sie stellen die Rationale unserer derzeitigen Kenntnisse für eine bestmögliche Behandlung des Melanoms dar. Nach der jetzt erfolgten Veröffentlichung der diagnostischen und therapeutischen Standards ist bei Abweichungen von diesen Empfehlungen gegebenenfalls auch mit forensischen Konsequenzen zu rechnen."*

Zu diesem langen Exposé sei noch ein **kurzer Kommentar** erlaubt: Wie in fast allen Studien (einschließlich der von Schöpf und Garbe zitierten Arbeit von Veronesi) vermißt man auch in der vorliegenden Stellungnahme die wichtige Unterscheidung zwischen dem Rezidiv eines unvollständig entfernten Primärtumors und Satellitenmetastasen. Die höhere Zahl von „Lokalrezidiven" bei dickeren Tumoren ist durch eine höhere Rate von Metastasen in loco leicht zu erklären. Dies schlägt sich auch in der *„Sterbewahrscheinlichkeit von ca. 50 %"* bei *„Auftreten von Lokalrezidiven"* nieder. Die schlechte Prognose dieser Patienten ist jedoch nicht durch die Satellitenmetastasen selbst bedingt, sondern durch Metastasen in anderen Organen, die durch größere Exzisionen nicht beeinflußt werden. Wie in unserem Artikel (pink & blue 1998; 5: 13–16) erwähnt, sind Satellitenmetastasen als Hinweis auf eine weitergehende Metastasierung zu werten. Bei Melanomen unter 2 mm Dicke treten tumornahe Metastasen nur selten auf (in der Studie von Veronesi bei 8 von 612 Patienten, entsprechend 1,3 %). Bei weiter fortgeschrittenen Melanomen sind sie naturgemäß häufiger, jedoch, wie die Autoren der Stellungnahme richtig schreiben, auch durch Einhaltung der empfohlenen Sicherheitsabstände nicht zu verhindern. In den soeben publizierten Leitlinien der DDG zur Melanomtherapie heißt es wörtlich: *„Bei Patienten mit dünneren Melanomen sind ausgedehnte Eingriffe nicht notwendig, und bei Patienten mit dickeren Melanomen bleibt ein radikales operatives Vorgehen ebenfalls ohne Einfluß auf das Risiko der Fernmetastasierung."* Wie verträgt sich dies mit den Empfehlungen zum Exzisionsabstand und der Androhung von *„forensischen Konsequenzen"*?

Der Hinweis auf forensische Konsequenzen widerspricht im übrigen der eigenen Definition von „Leitlinien" durch die DDG (Hautarzt 1998; 49: 885–886), denn im Unterschied zu „Richtlinien", *„deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht,"* handelt es sich bei „Leitlinien" um *„Orientierungshilfen…, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muß."* Ob von den Leitlinien der DDG zur Melanomexzision „abgewichen werden kann oder sogar muß," versuchen wir, in der Rubrik „Dermatologie – einmal anders" durch konkrete Fragen an verschiedene Melanomexperten weiter zu beleuchten.

*Our fundamental principle is that every question which can be decided by logic can be decided without further machinery.*

Ludwig Wittgenstein

# Der besondere Fall

## Trichoblastom auf Naevus sebaceus

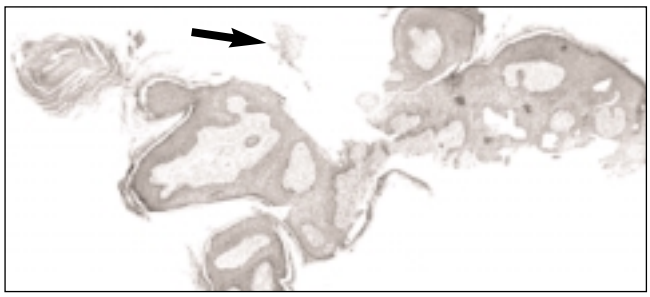
*Christel Hoffmann (Kenzingen)*
*und Wolfgang Weyers (Freiburg)*

Ein 44jähriger Patient stellte sich wegen einer seit dem Kleinkindesalter bestehenden Hautveränderung am behaarten Kopf vor, die sich in letzter Zeit verändert habe. Im Zentrum eines leicht elevierten, gelblich getönten Plaque waren filiforme verruköse Veränderungen aufgetreten. Anhand einer oberflächlichen Biopsie wurde die Diagnose eines Basalzellkarzinoms gestellt. Daraufhin wurde der Tumor in toto exzidiert. Im nun vorliegenden größeren Exzidat ließ sich die Diagnose eines Basalzellkarzinoms nicht bestätigen: es handelte sich um ein Trichoblastom auf dem Boden eines Naevus sebaceus.

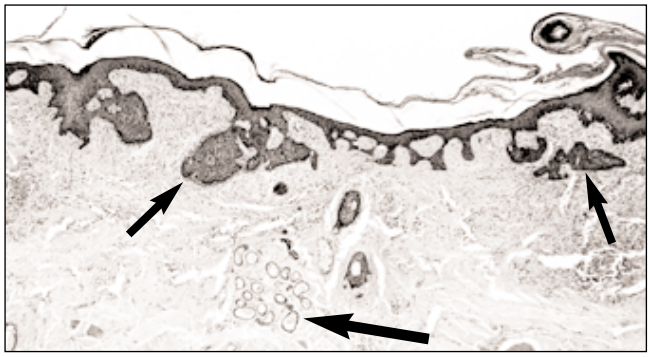
Trichoblastome und Basalzellkarzinome sind vor allem in kleinen Biopsaten schwer zu unterscheiden, da sie die gleiche Differenzierung zeigen: in beiden Fällen entsprechen die neoplastischen Zellen den germinativen Zellen des Haarfollikels, die kleine, basophile Kerne aufweisen und randständig zur Palisadenstellung neigen. Der Name „Trichoblastom“ wurde 1970 von Headington eingeführt, der anhand geringfügiger Unterschiede vier Typen gutartiger Tumoren des Haarfollikelkeims unterschied: das Trichoblastom, das trichoblastische Fibrom, das trichogene Trichoblastom und das trichogene Myxom. Diese komplizierte Klassifikation setzte sich jedoch nicht durch, da die Definitionen unscharf waren und sich die verschiedenen Typen als nicht abgrenzbar erwiesen. 1993 dehnte Ackerman den Begriff „Trichoblastom“ auf alle gutartigen Neoplasien aus, die vornehmlich von germinativen Zellen des Haarfollikels gebildet werden. Diese Definition schloß neben anderen Varianten auch das Trichoepitheliom mit ein.

Von seinem bösartigen Gegenstück, dem ebenfalls aus germinativen Zellen des Haarfollikels bestehenden Basalzellkarzinom, unterscheidet sich das Trichoblastom vor allem durch seine Gesamtarchitektur, die den gutartigen Charakter widerspiegelt: das Trichoblastom ist in der Regel symmetrisch aufgebaut und scharf begrenzt, weist relativ viel Stroma auf, das dem Bindegewebe der normalen Haarfollikelscheide ähnelt, und besteht aus Zellaggregaten von etwa gleicher Größe und gleichmäßiger Anordnung. Darüberhinaus zeigt das Trichoblastom eine fortgeschrittene follikuläre

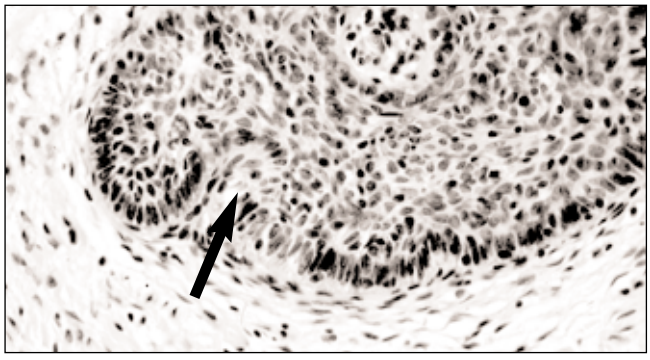
*Gelblicher, zentral eingesunkener Plaque (Naevus sebaceus) mit rötlichem, teilweise verrukösem Tumor im Zentrum (Trichoblastom)*



*In der ersten Biopsie aufgefaltete Epidermis mit fokaler Hyperkeratose, dem klinischen Eindruck eines verruciformen Prozesses entsprechend. Ferner ein Fragment basophiler Tumorzellen (Pfeil), das zur Diagnose eines Basalzellkarzinoms führte. Ein Trichoblastom war in dieser Biopsie nicht abgrenzbar.*



*In Nachexzidat leicht aufgefaltete, hyperkeratotische Epidermis, von der an mehreren Stellen Aggregate basophiler Tumorzellen ausgehen, ein superfizielles Basalzellkarzinom vortäuschend (kleine Pfeile). In der mittleren Dermis Anschnitte apokriner Drüsen (großer Pfeil), die beim Naevus sebaceus häufig nachweisbar sind.*



*Die Tumorverbände ähneln einem Basalzellkarzinom wegen der kleinen basophilen Zellkerne und der Palisadenstellung der äußeren Zellreihe. Im Unterschied zum Basalzellkarzinom entspricht das feinfibrilläre Stroma jedoch dem Bindegewebe der Haarfollikelscheide, und es findet sich eine fortgeschrittene follikuläre Differenzierung (Bulbus und follikuläre Papille, s. Pfeil).*

Differenzierung, die die Follikelbildung in der Embryonalzeit nachvollzieht: ebenso wie beim Embryo und im frühen Anagenstadium des Haarfollikels ein neuer Follikelkeim durch epithelnahe mesenchymale Zellen induziert wird, sind auch beim Trichoblastom die germinativen Zellen eng mit Bindegewebszellen assoziiert. Die follikuläre Differenzierung kann von gut ausgebildeten Follikelbulbi mit follikulären Papillen über Trichohyalingranula und Haarschäfte bis hin zu voll entwickelten Follikelabschnitten reichen. Sind solche Strukturen zu sehen, ist die Diagnose einfach; fehlen sie jedoch, kann in kleinen Biopsaten, die die Gesamtarchitektur nicht widergeben, eine Abgrenzung vom Basalzellkarzinom unmöglich sein.

Das Trichoblastom kann als solitärer Tumor, multipel im Rahmen eines Brooke-Spiegler-Syndroms und auf dem Boden eines Naevus sebaceus entstehen. Der Naevus sebaceus ist ein Hamartom der gemeinsamen embryonalen Anlage von Haarfollikel, Talgdrüsen und apokrinen Drüsen. Er ist daher häufig mit Neoplasien entsprechender Differenzierung assoziiert, zum Beispiel mit dem Sebaceom, dem apokrinen Syringocystadenoma papilliferum und dem follikulären Trichoblastom. In der älteren Literatur wird auf die Assoziation von Naevi sebacei mit Basalzellkarzinomen hingewiesen, die über 10% betragen soll. Diese Angaben stammen jedoch aus einer Zeit, in der das Trichoblastom noch nicht vom Basalzellkarzinom differenziert werden konnte. Tatsächlich kommen Basalzellkarzinome auf Naevi sebacei vor, und auch in Assoziation mit Trichoblastomen wurden sie beschrieben, ebenso wie sich maligne Melanome auf dem Boden melanozytärer Naevi entwickeln können. In beiden Fällen handelt es sich jedoch um eine Rarität. Die früher ausgesprochene Empfehlung, Naevi sebacei wegen einer hohen Neigung zur Entwicklung maligner Tumoren grundsätzlich in toto zu entfernen, ist in dieser Form nicht aufrecht zu erhalten.

**Literatur**:

*Ackerman AB, De Viragh PA, Chongchitnant N. Neoplasms with follicular differentiation. Philadelphia, London: Lea & Febinger, 1993, 359–422.*
*Headington JT. Tumors of the hair follicle: A review. Am J Pathol 1976; 85: 479–514.*
*Smolin T, Hundeiker M. Plattenepithel- und Basalzellkarzinome im Naevus sebaceus (Jadassohn). Z Hautkr 1986; 61: 267–282.*

# Memories

## Zylindrom („Spiegler-Tumor“) – 100 Jahre

Die Geschichte der Medizin ist eine Geschichte des Irrtums. Nur selten wurden neue Erkenntnisse auf direktem Wege erreicht; viel häufiger war der Umweg über Irrtümer, die erst als solche erkannt werden mußten, um durch neue Überlegung auf dem Pfad der Erkenntnis voranzukommen.

Umwege und Stolpersteine kennzeichnen zum Beispiel die Geschichte epithelialer Tumoren. Über Jahrhunderte glaubte man, Epitheltumoren enstünden durch Kondensation von „schwarzer Galle“. Der Begründer der Zellularpathologie, Rudolf Virchow, behauptete standhaft, sie gingen aus Bindegewebszellen hervor, und die Autorität seines Wortes verhalf diesem Irrtum zu langem Leben. Wilhelm His gelang es 1865, Endothelzellen von Epithelzellen zu unterscheiden, und von nun an wurden Endothelzellen zum Ausgangspunkt von Karzinomen erklärt. Diese Ansicht hielt sich auch, nachdem es Thiersch und Waldeyer gelungen war, durch Serienschnitte einen direkten Übergang von Epithelien und Karzinomanteilen nachzuweisen. Zwar wurde für viele Karzinome nun ein epithelialer Ursprung anerkannt, doch andere Epitheltumoren galten nach wie vor als Endotheliome, zum Beispiel das kutane Zylindrom, das Eduard Spiegler vor genau 100 Jahren unter dem Titel „Ueber Endotheliome der Haut“ beschrieb.

Eduard Spiegler, 1860 in Wien geboren, war Doktor der Medizin und der Chemie. Ab 1892 arbeitete er an der Wiener Universitäts-Hautklinik unter Moriz Kaposi, und im Jahre 1902 wurde er Nachfolger von Johann Heinrich Rille als Leiter der dermatologischen Abteilung der Wiener Allgemeinen Poliklinik, eine Posi-

tion, die er bis zu seinem frühen Tod im Jahre 1908 innehatte.

Vor Spiegler hatten u.a. der Brite Henry Ancell und der Franzose Antonin Poncet über multiple Zylindrome berichtet, doch erst durch Spieglers Schilderung als *„über das Hautniveau kugelig hervorragende, von normaler Haut bedeckte, weiche, mit der Kopfhaut verschiebbare Tumoren“* wurden sie allgemein bekannt. Histopathologisch ergab sich das Bild *„eines verzweigten Netzwerkes von Zellschläuchen“*, die *„von einem schmalen Saume einer durchaus homogenen Masse, die sich mit Eosin schwach rosa ... färbt,“* umgeben waren. In diesen Worten stellte Spiegler die wichtigsten diagnostischen Kennzeichen des Zylindroms heraus, nämlich verweigte Tumorverbände, die im zweidimensionalen Anschnitt als Puzzleförmig ineinandergreifende Epitheliseln erscheinen und eine homogene eosinophile Begrenzung durch Basalmembranbestandteile aufweisen. In den Tumorverbänden fand Spiegler darüberhinaus *„vereinzelte Kapillaren, …welche an ihrer Außenseite bedeckt sind mit regelmäßig angeordneten, auf der Gefässwand senkrecht stehenden, grossen, schön gefärbten distincten kubischen Zellen.“* Er schloß daraus, daß es sich *„um Wucherung der Zellen der Capillargefässe, also um Wucherung von Endothelzellen handelt,“* so daß die Tumoren *„mit Recht als 'Endotheliome' sensu strictu zu betrachten“* seien.

*Eduard Spiegler (1860-1908)*

Trotz dieser Fehlinterpretation werden kutane Zylindrome bis heute als „Spiegler-Tumoren“ bezeichnet, und ihre häufige Kombination mit multiplen Trichoepitheliomen ist als „Brooke-Spiegler-Syndrom“ bekannt. Dieser autosomal dominant vererbten Erkrankung scheint eine Störung der gemeinsamen Anlage für Haarfollikel, Taldrüsen und apokrine Drüsen zugrunde zu liegen. Obwohl das Zylindrom überwiegend als solitärer Tumor vorkommt, spricht vor allem die Assoziation mit Trichoepitheliomen im Rahmen des Brooke-Spiegler-Syndroms dafür, das Zylindrom als eine gutartige Neoplasie mit apokriner Differenzierung aufzufassen.

Über Spieglers ursprüngliche Interpretation des Zylindroms als Endotheliom mag man heute lächeln, wie über manch anderen Irrtum der Vergangenheit. Man übersähe dann jedoch, daß angesichts des gefäßreichen Stromas die korrekte Einordnung des Zylindroms vor 100 Jahren schwierig war, und daß in weiteren 100 Jahren unsere Nachwelt über manche Konzepte von heute nicht nur lächeln, sondern schallend lachen wird (zum Beispiel über die Vorstellung, durch Exzision gesunder Haut ließen sich Fernmetastasen eines Melanoms verhindern).

Man übersähe dabei auch, daß Irrtümer eine Funktion erfüllen, nämlich die, zu irritieren und zu einem genaueren Studium des Sachverhaltes anzuregen. Einer der führenden Dermatopathologen dieses Jahrhunderts, Hermann Pinkus, schrieb dazu im Jahre 1982: *„Ebenso wie es nützliche und schädliche Mikroben gibt und ebenso, wie wir die schädlichen deutlicher wahrnehmen als die nützlichen Symbionten, die unser Leben ermöglichen, genauso verhält es sich mit Ideen. Man akzeptiert Ideen, die mit anderen Konzepten vereinbar sind, ohne sie groß in Frage zu stellen und fast unterbewußt, während abwegige Ideen eine defensive Abwehrhaltung provozieren. Die Abwehr gegen Mikroben kann eine Immunität bewirken. Die Abwehr gegen abwegige Ideen kann zu neuen Erkenntnissen führen.“*

# Für Sie referiert

Die Pityriasis versicolor, die durch Hefepilze des Genus Malassezia verursacht wird, trägt ihren Namen wegen der Ausbildung unterschiedlich pigmentierter Hautveränderungen. An der Universität Gießen wurde festgestellt, daß Malessezia furfur in der Lage ist, aus Tryptophan ein breites Spektrum von Pigmenten zu synthetisieren (v.a. Indol-Derivate). **Ein durch starkes Schwitzen erhöhtes Tryptophan-Angebot in der Hornschicht könnte für die Pigmentsynthese durch Malassezia furfur und damit für die Hyperpigmentierung bei Pityriasis versicolor verantwortlich sein** (Mayer P et al.: Mycoses 1998; 41: 265–271). Weiterführende Untersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe ergaben eine UV-protektive Wirkung dieser Pigmente, was zum einen die Hypopigmentierungen bei Pityriasis versicolor, zum anderen das Fehlen einer erhöhten UV-Empfindlichkeit der betroffenen Patienten erklären könnte (Mayser P, Pape B: Antonie van Leeuwenhoek 1998; 73: 315–319).

In St. Louis wurde der **natürliche Verlauf von Condylomata acuminata bei Kindern** überprüft. Ohne jegliche Therapie lag die Remissionsrate innerhalb eines Jahres bei 75% (n=8). Spontanremissionen einige Monate nach erfolgloser Therapie wurden in 49% beobachtet (n=33), während Remissionen während der Durchführung verschiedener Therapieformen (u.a. Podophyllotoxin, Kryotherapie, Elektrokaustik) mit 27% selten waren (n=33). Kondylome, die mehr als zwei Jahre bestanden, neigten nicht zur spontanen Rückbildung. Für Kondylome mit einer Bestandsdauer von weniger als einem Jahr empfahlen die Autoren die „aktive Nicht-Intervention." (Allen AL, Siegfried EC: J Am Acad Dermatol 1998; 39: 951–955).

Der Naevus depigmentosus ist gekennzeichnet durch einen hypopigmentierten Fleck, der in Größe und Form unverändert bleibt. In Korea wurden 67 Fälle von Naevus depigmentosus untersucht. Bei über 90% der Patienten manifestierte sich der Naevus vor Abschluß des 3. Lebensjahres. Die häufigste Lokalisation war der Stamm. Melanozyten waren in ihrer

**Rombach**Druck-**und**Verlagshaus**pronto**digital**print**Lörracher**Straße**3**D-79115**Freiburg**fon**07 61 - 45 00 - 160 **fax**47 68 - 2 89 **ISDN**Leonardo **47 68 - 3 14** info@pronto.freinet.de

Zahl nicht verändert, wiesen jedoch elektronenmikroskopisch eine starke Reduktion von Melanosomen auf. Der Naevus depigmentosus scheint auf einer Störung der Melanosomen-Produktion durch Melanozyten zu beruhen (Lee HS et al.: J Am Acad Dermatol 1999; 40: 21–26).

In Australien wurden 455 Patienten dermatologisch untersucht, bei denen Organtransplantationen vorgenommen worden waren. 5 Jahre nach der Organtransplantation wiesen 31% der Patienten Hautkarzinome auf, nach 10 Jahren sogar 43%. Das Verhältnis von Plattenepithel- zu Basalzellkarzinomen lag bei etwa 3:1 (Ong CS et al.: J Am Acad Dermatol 1999; 40: 27–34.).

In einer gemeinsamen Arbeit des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg und des Zentrums für Dermatologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen wurde das pigmentierte atypische Fibroxanthom beschrieben. Das atypische Fibroxanthom ist eine oberflächliche und prognostisch günstige Variante des malignen fibrösen Histiozytoms. Wegen der oberflächlichen Lokalisation kommt es nach Mikrotraumata häufig zu Einblutungen. Die neoplastischen Zellen sind aufgrund ihrer histiozytären Differenzierung in der Lage, Erythrozyten zu phagozytieren und Hämosiderin in ihrem Zytoplasma zu speichern. Dieses Phänomen wurde bei 4 von 38 Tumoren beobachtet. In allen vier Fällen wiesen die neoplastischen Zellen stark atypische, pleomorphe Kerne und reichlich Zytoplasma auf und waren schon deshalb von Zellen eines nodulären Melanoms schwer abzugrenzen. Die Differentialdiagnose wurde durch die intrazytoplasmatische Pigmentspeicherung weiter erschwert. Auch klinisch wurde in drei von vier Fällen ein melanozytärer Tumor vermutet. Das pigmentierte atypische Fibroxanthom ist demnach sowohl klinisch als auch histopathologisch ein Simulator des malignen Melanoms (Diaz C et al.: Histopathology 1998; 33: 537–541).

Der Nutzen von INF-$\alpha$ für die Therapie des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms ist gut dokumentiert. In Heidelberg wurden drei Patienten mit klassischem Kaposi-Sarkom mit INF-$\alpha$2a behandelt (3–18 Mill. IU dreimal pro Woche subkutan über 8–20 Monate). Bei allen Patienten kam es innerhalb von vier Monaten zur Tumorregression. Obwohl humanes Herpesvirus-8 weiterhin nachweisbar blieb, hielten die Remissionen bei zwei Patienten auch nach Absetzen der Therapie über viele Monate an (Deichmann M et al.: Br J Dermatol 1998; 139: 1052–1054).

In Finnland wurde das Verhalten verschiedener Schlüsselfaktoren des Kollagenbildung unter externer Therapie mit Betamethason überprüft. Während sich für die mRNA der Lysyloxidase (cross-linking von Kollagenmolekülen) sowie der Matrix-Metalloproteinasen MMP-1 und MMP-2 (Abbau von Kollagen) keine Veränderungen ergaben, fand sich drei Tage nach Therapiebeginn eine starke Abnahme von Typ-I- und -III-Kollagen-Propeptiden in der Flüssigkeit von Saugblasen. Auch für die mRNA von Typ-I-Kollagen wurde eine deutliche Abnahme festgestellt. Die dermale Atrophie unter Corticosteroid-Therapie scheint durch eine Modulation von Genen der Kollagensynthese mit Abnahme funktioneller Kollagen-mRNA bedingt zu sein (Oikarinen A et al.: Br J Dermatol 1998; 139: 1106–1110).

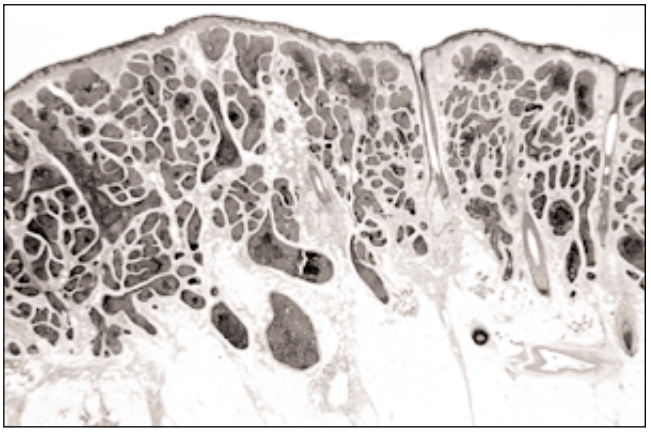
**Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben, rufen Sie uns an:**

**Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,**
**Postfach 1268,**
**79012 Freiburg,**
**Tel: 07 61-3 16 25**
**Fax: 07 61-3 97 72**
**e-mail: Dermpath.Freiburg@t-online.de**

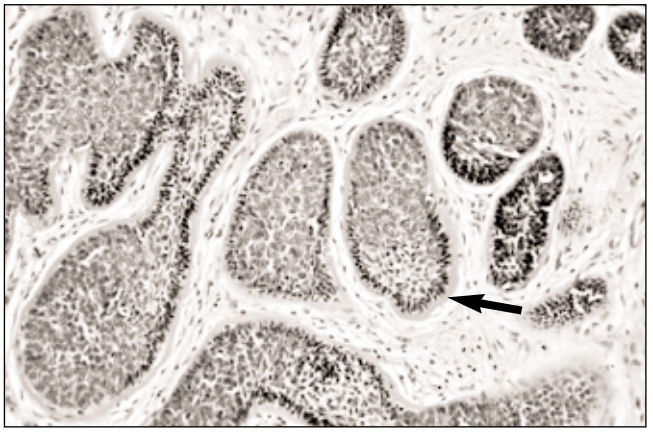
# Das ist es !

Es handelt sich um Zylindrome. Diese Diagnose ergibt sich aus der Zahl der Tumoren, ihrer Lokalisation und ihrem Aussehen. Zwar kommen Zylindrome in 90 % der Fälle als solitäre Tumoren vor, das multiple Auftreten ist jedoch besonders typisch, da es nur bei wenigen anderen Neoplasien beobachtet wird, zum Beispiel bei Trichoepitheliomen, Syringomen, Angiofibromen, Neurofibromen und Leiomyomen. Gegen diese Differentialdiagnosen sprechen zum einen die Größe, zum anderen die dichte Aggregation der Tumoren. So können multiple Trichoepitheliome und Angiofibrome zwar ebenfalls dicht gelagert sein, sind aber kleiner, während Neurofibrome ebenfalls sehr groß sein können, jedoch in der Regel weniger dicht gelagert sind.

Für die Diagnose von Zylindromen ist auch die Lokalisation in der Ohrmuschel besonders typisch. Zwar finden sich Zylindrome am häufigsten am behaarten Kopf, doch dies gilt auch für andere Tumoren, während die Ohrmuschel ansonsten nur selten Sitz exophytischer Tumoren ist. Und schließlich ist die Morphologie der einzelnen Knoten charakteristisch: Zylindrome sind scharf abgegrenzt und stark erhaben. Zahlreiche ektatische Blutgefäße im Stroma der Tumoren sorgen für eine rötliche Färbung und sind zum Teil als Teleangiektasien makroskopisch wahrnehmbar. Die Oberfläche der Tumoren glänzt, und ihre derbe Konsistenz läßt sich auch ohne Palpation erkennen. Bei einem solitären Tumor dieses Aussehen müßte man differentialdiagnostisch in erster Linie an ein zystisches Basalzellkarzinom denken, das auch in der Ohrmuschel vorkommen kann. Multiple, dicht aggregierte Knoten schließen ein Basalzellkarzinom jedoch aus und sind beweisend für Zylindrome im Rahmen eines Brooke-Spiegler-Syndroms. Bei der Patientin bestanden gleichzeitig Spiradenome (die eine morphologische Variante des Zylindroms darstellen) sowie multiple kleine Trichoepitheliome im Perinasalbereich.



*Das Zylindrom ist gekennzeichnet durch Tumorzellverbände unterschiedlicher Größe und Form, die wie in einem Puzzle gelagert sind. Der Tumor ist häufig sehr groß und erstreckt sich bis in die Subcutis.*



*Die basophilen Tumorzellverbände werden von homogenem eosinophilem Basalmembranmaterial umgeben (Pfeil) und sind eingebettet in ein lockeres, gefäßreiches bindegewebiges Stroma.*

# Dermatologie – einmal anders

## Sechs Fragen zur Exzision des Melanoms

Die folgenden Fragen, die für die Wahl des Exzisionsabstandes bei malignen Melanomen von Bedeutung sind, haben wir dem Präsidenten der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Prof. E. Schöpf (Freiburg), dem Leiter des histologischen Zentralregisters der DDG für maligne Melanome, Prof. H.H. Wolff (Lübeck), sowie sieben weiteren Experten vorgelegt, die durch Arbeiten zum malignen Melanom bekannt geworden sind, nämlich Prof. A.B. Ackerman (New York), Prof. C.M. Balch (Houston), Prof. C. Garbe (Tübingen), Prof. H. Kerl (Graz), Prof. P. LeBoit (San Francisco), Prof. J. Maize (Charleston) und Prof. U. Veronesi (Mailand). Wir baten diese Experten um möglichst knappe Stellungnahmen zu einigen oder allen dieser Fragen. Nicht alle Kollegen antworteten, und nicht alle Antworten bezogen sich auf die Fragestellung. Dennoch gibt unsere Umfrage genaueren Aufschluß über das divergente Meinungsbild bezüglich der Exzision von Melanomen und ihrer Begründung.

**1. Glauben Sie, daß es in der Regel möglich ist, die Ausdehnung und Begrenzung eines malignen Melanoms histopathologisch zu erkennen?**

Ackerman: *Ja.*

• Garbe/Schöpf: *Die Frage geht an dem eigentlichen Problem vorbei: Natürlich sieht der Histopathologe die Grenze des Tumors und kann beurteilen, ob er in toto entfernt worden ist. Dieses ist insbesondere bei kompletter Randschnittkontrolle möglich. Er erkennt aber nicht, ob in der Umgebung Tumorzellen vorhanden sind, die Ausgangspunkt für Satellitenmetastasen sein können. Unter Leitung von PD Dr. med. Breuninger in Tübingen wurde eine Arbeit angefertigt, deren Ergebnisse auf der letzten Tagung der ADO (Dermatologic Cooperation Oncology Group, DeCOG) vorgestellt wurden: Eine Komplettaufarbeitung der Schnittränder von nodulären Melanomen und superfiziell spreitenden Melanomen zeigte bei einem erheblichen Prozentsatz der Tumoren noch in 1–2 cm Abstand erkennbare Tumorsatelliten.*

• Kerl: *Ja.*

• LeBoit: *Ich glaube, daß man die Grenzen eines Melanoms histopathologisch bestimmen kann. In den meisten Fällen lassen sich die am weitesten peripher gelegenen Melanozyten eines Melanoms von normalen Melanozyten in der Basalzellschicht unterscheiden, und zwar sowohl zytologisch als auch aufgrund ihrer erhöhten Zahl. Schwierigkeiten können in schwer lichtgeschädigter Haut entstehen, in der nicht-neoplastische Melanozyten große Kerne und reichlich Zytoplasma aufweisen. In solchen Fällen muß man manchmal mehrere Millimeter Haut am Rande untersuchen, um zu sehen, ob die Melanozytendichte zum Schnittrand hin abnimmt. Ist dies der Fall, dann sind die Melanozyten als Melanomzellen anzusehen. Wir haben in letzter Zeit damit begonnen, mit einer „comparative genomic hybridization" genannten Technik chromosomale Amplifikationen in Melanomen zu identifizieren. Während bei normalen Melanozyten zwei Kopien eines Allels vorliegen, haben Melanozyten mit einer amplifizierten Region sehr viel mehr. Dies kann als Marker für Melanomzellen benutzt werden. Bei akralen Melanomen waren wir überrascht, wie weit neoplastische Zellen in der Basalzellschicht vom scheinbaren Rand der Läsion entfernt liegen. Aber auch diese Melanozyten sind groß und häufig von Lymphozyten begleitet, also morphologisch erkennbar.*

• Maize: *Ich denke, man kann die Grenzen eines Melanoms durch sorgfältige histopathologische Untersuchung bestimmen. Ich denke, daß dies am besten durch die Mohs-Chirurgie geschieht, da dann alle Ränder einer Läsion histopathologisch erfaßt werden. Wir verwenden diese Technik vor allem für Melanomrezidive in der Kopf-Hals-Region. Werden solche Melanome durch konventionelle Chirugie entfernt und in Serienschnitten aufgearbeitet, besteht ein geringes Risiko, daß subklinisch bis zum Schnittrand reichende Ausläufer übersehen werden. Sorgfalt beim Zuschneiden der Präparate und bei der mikroskopischen Untersuchung der Schnitte ist daher sehr wichtig.*

**2. Würden Sie im Falle eines scharf begrenzten Melanoms, das sich nach sorgfältiger histopathologischer Schnittrandkontrolle als mit Abstand in toto exzidiert erwiesen hat, zu einer Nachexzision raten (z.B. bei einem 1,5 mm dicken Melanom, das mit einem Abstand von 1 cm unveränderter Haut in toto exzidiert wurde)?**

• Ackerman: *Nein.*

• Garbe/Schöpf: *Ja, dazu würden wir in jedem Fall raten. Dieses ist eine Entscheidung, die aus der Sicht des Klinikers und nicht des Pathologen getroffen werden muß. Das Problem der Entstehung von Lokalrezidiven und/oder Satellitenmetastasen beim Melanom ist bekannt und ihre Häufigkeit nimmt mit der Tumordicke zu. Die operative Strategie muß darauf abzielen, das Entstehen von Satellitenmetastasen und Lokalrezidiven zu verhindern. Die Festlegung von Sicher-*

*heitsabständen muß durch klinische Studien entschieden werden und nicht durch das vermeintlich alles erkennende Auge des Histopathologen.*
Kerl: *Ja; nur unter 1 mm Dicke würde ich mich mit nachweislich 1 cm gesunder Haut zufrieden geben.*
• LeBoit: *Wenn das Gewebe in meinem eigenen Labor bearbeitet wurde, informiere ich den Kliniker, sobald ein Melanom bis auf 3 mm an den operativen Schnittrand heranreicht. Dieser histologische Abstand kann in vivo etwa 5 mm entsprechen.*
• Maize: *Ich empfehle nicht routinemäßig Nachexzisionen bei Melanomen, die sich nach histopathologischer Überprüfung der Schnittränder als vollständig entfernt erwiesen haben. In manchen Fällen reichen atypische Melanozyten dicht an einen Schnittrand heran. Wenn ich nicht sicher bin, daß der Tumor vollständig entfernt ist, empfehle ich in solchen Fällen eine Nachexzision.*

**3. In welchem Anteil der Nachexzidate werden nach Ihrer Einschätzung Tumorzellen gefunden, wenn zuvor eine vollständige Exzision des Primärtumors durch genaue histopathologische Kontrolle sichergestellt wurde?**
• Ackerman: *Praktisch nie.*
• Garbe/Schöpf: *Auch diese Frage geht wieder an der Problematik vorbei. Die histologische Beurteilung des Nachexzidates geschieht ja anhand eines nur sehr kleinen Anteils des gesamten Präparates. Natürlich findet der Histopathologe nur sehr selten Tumorreste in Nachexzidaten. Diese werden ja auch nicht angefertigt, um vermeintlich verbliebene Tumoranteile zu entfernen, sondern um – wie bereits erwähnt – der Entstehung von Satelliten vorzubeugen.*
• Kerl: *Praktisch nie.*
• LeBoit: *Mit Ausnahme von Satellitenmetastasen habe ich nie Melanomzellen in Nachexzidaten gesehen, wenn das Melanom zuvor klar in toto exzidiert worden war.*
• Maize: *Ich kann mich an keinen einzigen Fall erinnern, in dem ich Melanomreste im Nachexzidat fand, wenn sich am Präparat der Erstexzision eine vollständige Entfernung des Melanoms nachweisen ließ.*

**4. Wenn Sie bei der unter Punkt 2 genannten Konstellation zur Nachexzision raten würden, geschähe dies mit dem Ziel, klinisch inapparente Satellitenmetastasen zu entfernen, oder zu einem anderen Zweck?**
• Kerl: *Weil derzeit noch keine Daten existieren, die die Unbedenklichkeit der Unterlassung der Nachexzision hinreichend belegen. Die Bedeutung der Nachexzision ist nicht histopathologisch zu klären, sondern nur durch klinisch-epidemiologische Studien.*
• Garbe/Schöpf: *Der Zweck der Nachexzision ist die Verhinderung des Entstehens von Satellitenmetastasen oder Lokalrezidiven.*
• LeBoit: *In solchen Fällen empfehle ich keine Nachexzision.*

**5. Wie schätzen Sie Inzidenz und Prognose von Satellitenmetastasen ein (z.B. Überlebensrate nach 10 Jahren)?**
• Ackerman: *Zusammen mit Dr. Albert Kopf habe ich Patienten über 10 Jahre nachverfolgt, die anfangs nur Satellitenmetastasen aufwiesen. Nach 10 Jahren waren alle tot.*
• Garbe/Schöpf: *Dazu liegen exakte Zahlen aus dem Zentralregister Malignes Melanom von einem Kollektiv von 8589 nachbeobachteten Patienten vor. Nach einer weiten Exzision sind Satellitenmetastasen nicht mehr von Lokalrezidiven zu trennen, deshalb müssen beide zusammen betrachtet werden. Trotz der in Deutschland fast durchweg eingehaltenen weiten Sicherheitsabstände beträgt ihre Inzidenz immerhin 2,4 Prozent. Die 10-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten sinkt auf 45 % ab. Sie liegt damit hochsignifikant ungünstiger als bei Patienten mit vergleichbar dicken Tumoren ohne das Ereignis eines Lokalrezidivs oder das Auftreten von Satellitenmetastasen. Die an diesem Kollektiv von mehr als 8000 Melanompatienten mit Langzeitbeobachtung ermittelten Daten werden zur Zeit für die Publikation vorbereitet.*
• Kerl: *Rund 50%.*
• Maize: *Wir haben keine eigenen Daten zur Prognose von Satellitenmetastasen. Ihre Inzidenz ist nach unserer Erfahrung unglaublich gering, an unserer Klinik weit niedriger als 1%.*

**6. Wird die Prognose von Satellitenmetastasen durch Exzision in einem klinisch inapparenten Stadium verbessert (im Vergleich zur Entfernung bei erster klinischer Wahrnehmbarkeit)?**
• Ackerman: *Ich finde diese und die anderen Fragen merkwürdig. Ist es nicht offensichtlich, daß eine vollständig entfernte maligne Neoplasie (wie das Melanom, das neuroendokrine Karzinom, das maligne fibröse Histiozytom der Haut oder ein primäres Karzinom oder Sarkom in jedem beliebigen anderen Organ) nicht mehr vorhanden ist und daß deshalb die zusätzliche Entfernung gesunder Haut dem Patienten keine Vorteile bringt (sondern allenfalls den Chirurgen bereichert, der die Nachexzision vornimmt, und den Pathologen, der den Gewebeschnitt beurteilt)? Bemerkenswert ist auch, daß der akzeptierte therapeutische Standard für primäre kutane Melanome vor 20 Jahren die weite und tiefe Exzision war (5 cm bis zur Faszie), gewöhnlich in Zusammenhang mit regionärer Lymphknotendissektion, während nun in fortschrittlichen Ländern nur 1 cm „normale“ Haut um ein primäres Melanom exzidiert wird und eine Lymphknotendissektion unterbleibt (falls nicht*

*konkrete Hinweise auf Metastasen vorliegen). Die Situation erinnert an die Therapie des Mamma-Karzinoms, das vor 20 Jahren auch weltweit mit radikalen Mastektomien und inzwischen sehr konservativ therapiert wird. Wie lange werden Irrationalität und Unlogik noch die Therapie des malignen Melanoms bestimmen? Rationalität und Logik erfordern die vollständige Entfernung der Neoplasie – und nicht mehr.*

• Garbe/Schöpf: *Hierzu gibt es natürlich keine Studiendaten, da wir uns bemühen, das Auftreten von Satellitenmetastasen und Lokalrezidiven zu verhindern. Es erscheint aber plausibel, daß mit dem Auftreten neuer Tumorfomationen die Chance für eine weitergehende Metastasierung zunimmt. Wir überblicken den Krankheitsverlauf bei einigen tausend Melanompatienten aus eigener Anschauung und könnten dafür eine Reihe von Beispielen aufführen. Als Schlußfolgerung können wir allen Ärzten, die Melanompatienten behandeln, nachdrücklich raten, sich an die derzeit gültigen Empfehlungen in der Behandlung zu halten, um so den Patienten die bestmögliche Behandlung zu garantieren.*

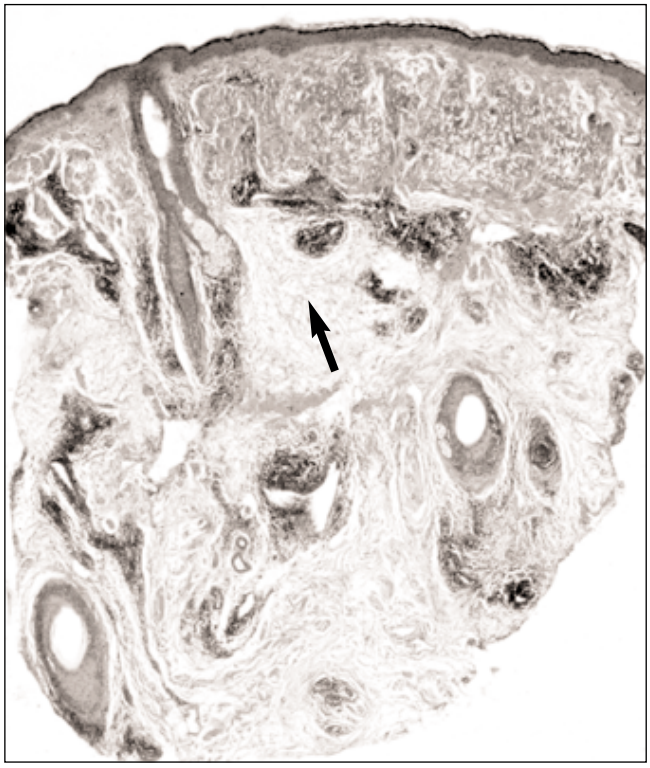
• Kerl: *Das weiß ich nicht. Wahrscheinlich kann derzeit niemand darauf eine verläßliche Antwort geben.*

• LeBoit: *Ich wäre förmlich geschockt, wenn die Exzision normaler Haut zum Zwecke der Verhinderung von Satellitenmetastasen irgendeinen Effekt auf die Prognose hätte.*

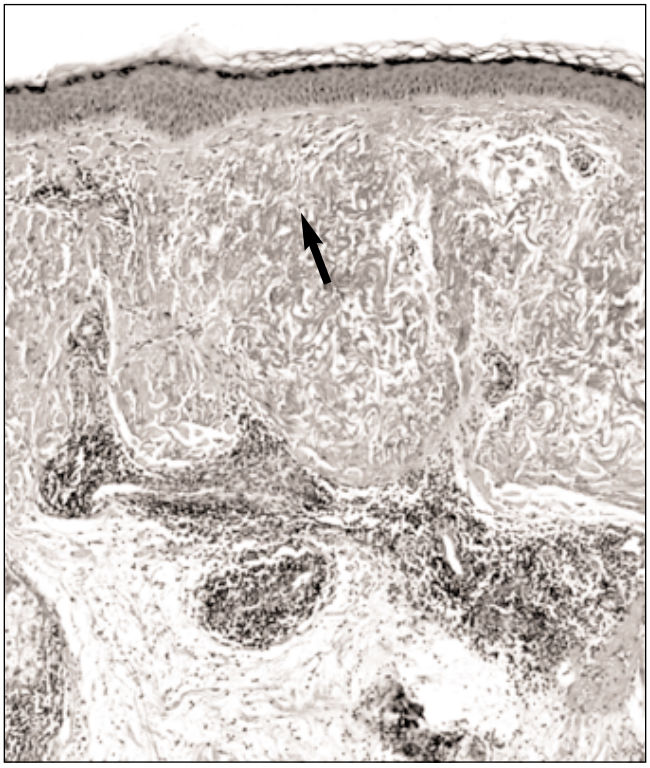
• Maize: *Ich habe keine Daten, um den möglichen Vorteil der Exzision klinisch inapparenter Satellitenmetastasen objektiv beurteilen zu können. Nach meiner Erfahrung waren in den seltenen Fällen von Satellitenmetastasen gleichzeitig Fernmetastasen vorhanden. Es ist daher unwahrscheinlich, daß diesen Patienten die Exzision klinisch inapparenter Satellitenmetastasen genutzt hätte.*

# Bilderbuch der Biopsie

Bei vielen Hautkrankheiten spielen sich die entscheidenden Veränderungen in der Epidermis und der oberen Dermis ab. Dies gilt sowohl für epitheliale Tumoren als auch für entzündliche Dermatosen. So reicht zum Beispiel für die Diagnose einer Psoriasis, einer Tinea und einer Skabies ein kleines Stückchen Hornschicht aus, falls es die entscheidenden Veränderungen enthält: bei der Psoriasis übereinander gestaffelte Parakeratosehügel mit neutrophilen Granulozyten, bei der Tinea Hyphen und bei der Skabies Milbenanteile. Leider fehlen aber in der Regel solche diagnostischen Veränderungen, und die Diagnose einer entzündlichen Dermatose ergibt sich aus der Interpretation unterschiedlichster Befunde.



*In dieser Stanzbiopsie ist die gesamte Dermis repräsentativ dargestellt. Das dichte Lymphozyteninfiltrat im Bereich des superfiziellen und tiefen Gefäßplexus sowie die interstitielle Muzinvermehrung (Pfeil) sprechen für einen Lupus erythematosus tumidus.*



*Eine oberflächliche Biopsie hätte in diesem Fall nicht nur die Beteiligung der unteren Dermis unentdeckt gelassen, sondern keinerlei entzündliche Veränderungen erbracht, so daß man nichts als eine solare Elastose (Pfeil) gesehen hätte.*

Zu diesen Befunden zählen u.a. die Dichte des Entzündungsinfiltrates, die Zusammensetzung des Infiltrates sowie Veränderungen von Grundsubstanz (z.B. Muzinvermehrung bei diskoidem Lupus erythematosus), Kollagenfasern (z.B. Fibrose im Rahmen einer Sklerodermie) und Blutgefäßen (z.B. Fibrinniederschläge in Gefäßwänden bei Vasculitis). Am Anfang der Befunderhebung steht jedoch ein anderes Kriterium: die Lokalisation des Entzündungsinfiltrates! Während bei vielen Dermatitiden das Infiltrat auf die obere Dermis begrenzt ist, findet es sich bei anderen auch im Bereich des tiefen Gefäßplexus an der Grenze zur Subkutis. Ein superfizielles perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat läßt zum Beispiel an Arzneimittelexantheme, Virusexantheme oder die Purpura pigmentosa progressiva denken, während bei superfizieller und tiefer Lokalisation ganz andere Differentialdiagnosen in Betracht kommen, wie etwa der diskoide Lupus erythematosus, die polymorphe Lichtdermatose oder das Erythema chronicum migrans.

Aus diesem Grunde sollte bei Verdacht auf eine entzündliche Dermatose stets die gesamte Dermis biopsiert werden. Dies gelingt am besten mit Hilfe einer Stanze, die wegen ihres vorgegebenen Durchmessers auch die untere Dermis in ganzer Breite erfaßt. Das Skalpell wird dagegen oft schräg gehalten, so daß sich das Exzidat zur Tiefe hin verjüngt und die untere Dermis nicht ausreichend beurteilt werden kann.

Für die Diagnose entzündlicher Dermatosen sind Stanzbiopsien mit einem Durchmesser von 4 mm in der Regel ausreichend. Kleinere Biopsien sind dagegen oft nur eingeschränkt beurteilbar, da diagnostisch wichtige Veränderungen oft nur fokal vorhanden sind. Zudem kommt es bei sehr kleinen Biopsien häufiger zu Quetsch- und Schnittartefakten. Die Kürette hat bei der Biopsie unklarer entzündlicher Veränderungen keinen Platz!

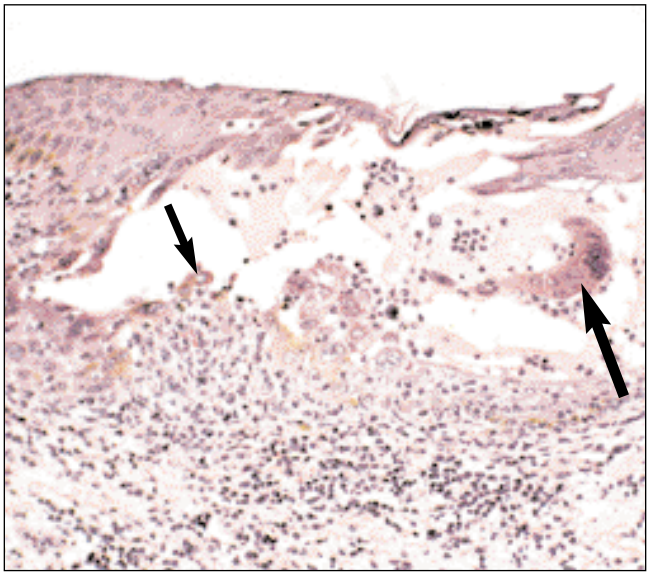
# Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

Herpesviren vermehren sich innerhalb von Keratinozyten. Die betroffenen Zellen machen dabei verschiedene Veränderungen durch, die das klinische Bild kleiner Bläschen mit oft gräulich gefärbter Blasendecke und zentraler Eindellung erklären. Die ersten morphologisch faßbaren Veränderungen betreffen die Kerne, in denen die Virusreplikation stattfindet: die Kerne schwellen an, das Nucleoplasma kondensiert an der Kernmembran, und bei hoher Viruszahl finden sich eosinophile intranucleäre Einschlußkörper. Die Freisetzung der Viren ins Zytoplasma geht mit einer starken Schwellung der Zellen einher, die als „ballonierende Degeneration“ bezeichnet wird. Die ballonierten Zellen verlieren ihre interzellulären Verbindungen, so daß es zur sekundären Akantholyse kommt. Ein weiter anhaltender Flüssigkeitseinstrom führt schließlich zur Ruptur der Zellen, wobei die Zellmembranen benachbarter rupturierter Keratinozyten ein retikuläres Muster ausbilden. Der Vorgang ist daher auch als „retikuläre Degeneration“ bekannt.

Weitere charakteristische Veränderungen sind Zellnekrosen und die Bildung mehrkerniger epithelialer Riesenzellen durch Konfluenz infizierter Keratinozyten. Darüberhinaus finden sich in der Regel starke entzündliche Veränderungen, die von einer Spongiose bis hin zur sekundären Vasculitis reichen. Klinischer Ausdruck der starken Entzündung sind der erythematöse Hof, der viele Bläschen umgibt, und die pustulöse Umwandlung einiger Bläschen. Der graue Farbton der Blasendecke ist auf eine konfluente Epidermisnekrose zurückzuführen. Da alle Schichten des Epithels betroffen sein können, ist die Blasendecke häufig nicht intakt, so daß durch Vermischung von Plasma, Blut und Hornmaterial Krusten entstehen. Zur Bläschenbildung selbst tragen die Akantholyse und die Spongiose bei. Der wichtigste Mechanismus ist jedoch die starke Schwellung infizierter Zellen mit nachfolgender Zellruptur. Wegen des damit verbundenen Untergangs von Keratinozyten weisen die Bläschen häufig eine zentrale Eindellung auf.

Eine zentrale Eindellung findet sich auch bei anderen Viruserkrankungen, die mit „ballonierender und retikulärer Degeneration“ einhergehen, zum Beispiel bei Infektionen durch Pocken-, Orf-, und Coxsackieviren. Herpesvirus-Infektionen sind von diesen Erkrankungen histopathologisch durch die typischen Kernveränderungen und die Ausbildung multinukleärer Riesenzellen abzugrenzen. Eine Differenzierung unterschiedlicher Herpesvirus-Infektionen (Herpes simplex, Zoster, Varicellen) ist histopathologisch nicht möglich.

*Herpes simplex labialis mit kleinen Bläschen, die den fokalen Charakter der Infektion von Epithelzellen durch das Virus widerspiegeln. Die Bläschen sind zum Teil zentral gedellt und weisen ein graue Blasendecke auf (Pfeil). In der Peripherie finden sich frische Bläschen auf entzündlich geröteter Haut, während in der Mitte bereits Krusten vor-*



*Intraepidermales Bläschen mit Zeichen der „ballonierenden Degeneration“: die Keratinozyten weisen große, runde Kerne mit betonter Kernmembran (kleiner Pfeil) sowie reichlich Zytoplasma auf. Im Blasenlumen sieht man eine mehrkernige epitheliale Riesenzelle (großer Pfeil). Darüberhinaus findet sich in der oberen Dermis ein dichtes entzündliches*