pink & blue

Nr. 17 II 2003

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Verschollen ...

Kein anderes Meeresgebiet wird von Seefahrern so gefürchtet wie das Bermuda-Dreieick. Nicht Piraten sind es, die Ängste hervorrufen, nicht versteckte Felsen, die man bei genauer Kenntnis der Seewege umfahren kann, nicht gewaltige Stürme, denen man ausweichen oder gegen die man ankämpfen kann, sondern das unheimliche Unheil, der unvorsehbare Tod, das spurlose, lautlose Verlöschen der Existenz, das kein verzweifelter Abwehrkampf, kein Hilfeschrei verhindert.

Nicht wenigen Seeleuten ist dies widerfahren. Berichte über Schiffe, die irgendwo im Dreieck zwischen den Bermuda-Inseln im Nordosten, Miami im Westen und Puerto Rico im Südosten verschollen sind, reichen bis ins 17. Jahrhundert zurück. Der Mythos des Bermuda-Dreiecks entstand aber erst nach dem zweiten Weltkrieg, als neben Schiffen auch Flugzeuge spurlos verschwanden und fast kein Jahr verging, ohne dass über neue Vorfälle dieser Art berichtet wurde. Da gab es zum Beispiel eine Bomberstaffel der US-Marine, die im Dezember 1945 zu einem Übungsflug startete, von dem sie nie zurückkehrte. Auch ein nachgesandtes Suchflugzeug blieb für immer verschollen. Da gab es Schiffe, die bei bestem Wetter unterwegs waren und ihre baldige Ankunft ankündigten, dann aber nie mehr auftauchten. Da gab es Funksprüche – ein letztes »Gefahr!«, ein letztes »Hab' ich noch nie gesehen!« – ehe der Kontakt mit der Besatzung eines Schiffes für immer abbrach.

Das plötzliche Verschwinden trotz bester äußerer Bedingungen und das Feh-

Inhalt:

Zu diesem Heft 1 Was ist das? 2
Bunt gemischt 2 Bilderbuch der Biopsie 5
Der besondere Fall: *Umschriebene palmare Hypokeratose* 6
Für Sie referiert 8 Memories: *Das Basalzellkarzinom – 100 Jahre* 10
Das ist es! 17 Dermatologie einmal anders: *Nichts mehr drin – das Mysterium des tumorfreien Nachexzidates* 18 Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 23

Was ist das?

len von Überresten wie Leichen oder Wrackteilen verliehen dem Bermuda-Dreieck den fragwürdigen Status eines der größten Mysterien unserer Zeit. Erklärungsversuche reichten von UFOs bis zu Seeungeheuern und von unerforschten elektromagnetischen Feldern bis hin zu einem »schwarzen Loch«, das Schiffe oder Flugzeuge in eine andere Zeitdimension katapultiert.

Andere Erklärungen sind mit unseren Alltagserfahrungen besser vereinbar. So waren beim Leiter der 1945 verschollenen Bomberstaffel die Kompasse ausgefallen; er wähnte sich über den Florida Keys, befand sich aber tatsächlich über den Bermuda-Inseln und schlug einen Kurs ein, der ihn und seine Begleiter statt nach Miami weit auf den Atlantik hinaustrug. Für andere Unglücksfälle könnten Sturmböen verantwortlich sein, die als »microbursts« bezeichnet werden; sie kommen unvermittelt auf, sind sehr heftig und dauern oft nicht länger als fünf Minuten. Geowissenschaftler wiesen auf riesige Methangas-Vorkommen unter dem Meeresboden des Bermuda-Dreiecks hin, deren gespeicherte Energie die von allen bekannten Kohle-, Erdöl- und Erdgasvorkommen übersteigen soll. Das Methangas entsteht aus verfaulenden Pflanzen und liegt bei niedrigen Temperaturen unter dem hohem Druck am Meeresboden in Form fester Methanhydrat-Kristalle vor, die bei einer Erhöhung der Temperatur in ihre Bestandteile Gas und Wasser zerfallen. Wenn dies geschieht, wird durch das aufsteigende Gas die Oberflächenspannung des Meeres herabgesetzt, so dass Schiffe nicht mehr vom Wasser getragen werden und unvermittelt in die Tiefe sacken.

Mit anderen Worten gibt es für das spurlose Verschwinden von Schiffen und Flugzeugen im Bermuda-Dreieck einige plausible Erklärungen, und wahrscheinlich ist mehr als eine von ihnen zutreffend. Nicht anders verhält es sich mit dem spurlosen Verschwinden von Hauttumoren, das viel häufiger ist als Unglücksfälle im Bermuda-Dreieck. Jeder chirurgisch tätige Arzt kennt dieses Phänomen: anhand einer kleinen Probebiopsie wird ein Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom diagnostiziert, wenn aber anschließend die Nachexzision erfolgt, heißt es im histopathologischen Befundbericht, es sei kein Tumor nachweisbar gewesen. Was ist mit den Tumorresten passiert? Sind sie durch ein »schwarzes Loch« in eine andere Zeitdimension geraten?

Ebenso wie bei den Vorfällen im Bermuda-Dreieck benötigt man keine gewagten Hypothesen, um das Verschwinden von Tumorresten zu erklären. Und ebenso wie beim Bermuda-Dreieck gibt es mehrere Gründe, die im Einzelfall zutreffen können. Mehr über diese Gründe finden Sie in der Rubrik »Dermatologie – einmal anders«.

Bunt gemischt

Es war ein Jahrhundertsommer! Seit Temperaturen gemessen werden, war es noch nie so heiß, und in Freiburg kletterte das Thermometer auf den Rekordwert von 40,2 °C. Heiß her ging es daher auch beim **4. Dermatopathologischen Sommer-Seminar**, das vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg ausgerichtet wurde. Das Seminar fand am 28. Juni im Kurssaal des Pathologischen Institutes statt und war diesmal dem Thema »Pannikulitis« gewidmet. In seinen einleitenden Worten wies der Leiter des Pathologischen Institutes, Martin Werner, auf die Schwierigkeiten bei der histopathologischen Diagnose von Pannikulitiden hin, die nicht zuletzt durch die oft unzureichenden Biopsien verursacht würden. Wolfgang Weyers erläuterte die Grundlagen der klinischen Diagnostik von Pannikulitiden. Zwar manifestierten sich die meisten Entzündungen des subkutanen Fettgewebes in

Form unscharf begrenzter Rötungen und seien daher in der Regel klinisch weniger prägnant, als dies bei Dermatitiden der Fall sei, andere diagnostisch wichtige Kriterien könnten jedoch ebenso wie bei Dermatitiden erfasst und für die Differenzialdiagnose genutzt werden, so zum Beispiel die Zahl, Anordnung und Lokalisation der Veränderungen. In einem halbstündigen Vortrag stellte Carlos Diaz alle Kriterien dar, die für die histopathologische Differenzialdiagnose von Pannikulitiden wichtig sind, zum Beispiel die Infiltratverteilung in Septen und Lobuli, das Vorhandensein oder Fehlen einer Mitbeteiligung der Dermis, die Zusammensetzung des Entzündungsinfiltrates sowie das Vorhandensein und die Art von Gefäßveränderungen und Nekrosezonen. So richtig ins Schwitzen kamen die knapp 60 Teilnehmer aber erst, als sie mit den histologischen Schnittpräparaten von 24 schwierigen und interessanten Fällen konfrontiert wurden, die das gesamte Spektrum der Pannikulitiden umfassten, vom Erythema nodosum bis hin zur Gicht-Pannikulitis und vom Lupus profundus bis hin zur nekrotisierenden Fasziitis. Alle Präparate wurden anschließend von Carlos Diaz unter Berücksichtigung der wichtigsten Differenzialdiagnosen ausführlich diskutiert – ein anstrengender Nachmittag also, der dank der abwechslungsreichen und reich bebilderten Fälle, ständig laufender Ventilatoren und kühler Getränke dennoch gut überstanden wurde. Den abendlichen Ausklang im Biergarten der Pizzeria La Piazza hatten sich alle Teilnehmer redlich verdient.

► *»Compare Your Diagnosis With Bernie Ackerman's«: beim Dermatopathologie-Seminar in Frankfurt demonstrierte A. Bernard Ackerman (New York) am Video-Mikroskop seine Methode der Untersuchung histopathologischer Schnittpräparate.*

► *Der didaktische Wert des Seminars lag vor allem darin, dass Ackerman die vorgelegten Präparate ohne jede Kenntnis der Klinik mikroskopierte und den Teilnehmern somit Gelegenheit gab, auch Fehlschritte auf dem Weg zur Diagnose mit zu verfolgen.*

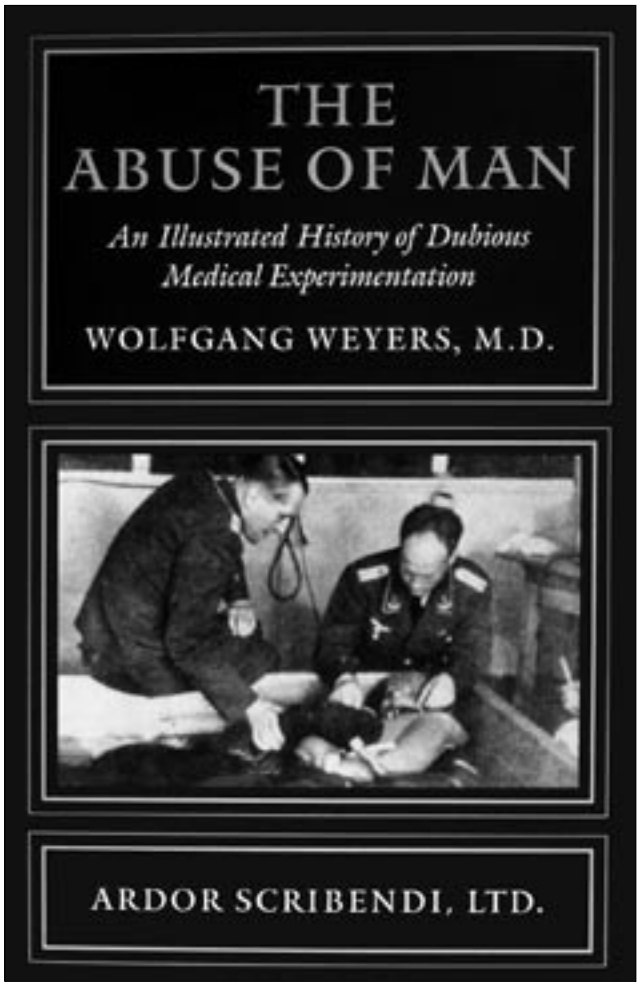
► *Dermatopathologie-Seminar in Frankfurt: die Mitarbeiter der Frankfurter Hautklinik ließen es den Seminar-Teilnehmern in den Pausen an nichts fehlen.*

Die zweite wichtige dermatopathologische Veranstaltung dieses Sommers fand nur drei Wochen später in Frankfurt statt: das von Almut Böer von der Frankfurter Hautklinik organisierte Seminar »**Compare Your Diagnosis With Bernie Ackerman's.**« Der Altmeister der Dermatohistopathologie, A. Bernard Ackerman aus New York, stellte sich dabei in bereits gewohnter Manier der schwierigen Prüfung, vor einem großen Publikum völlig unbekannte Präparate ohne jede Kenntnis der Klinik am Video-Mikroskop beurteilen zu müssen. Die Präparate wurden von Almut Böer (Frankfurt), Wilhelm Meigel (Hamburg), Dieter Metze (Münster), Arno Rütten (Friedrichshafen), Volker Steinkraus (Hamburg), Wolfgang Weyers (Freiburg) und Manfred Wolter (Frankfurt) vorgestellt und umfassten ein breites Spektrum ungewöhnlicher Dermatosen. A. Bernard Ackerman bestand die Prüfung in eindrucksvoller Weise, lag auch in schwierigen Fällen fast immer richtig und demonstrierte dadurch gleichzeitig die großen Möglichkeiten der dermatohistopathologischen Diagnostik. Nicht weniger eindrucksvoll war die Organisation der Veranstaltung durch die Mitarbeiter der Frankfurter Hautklinik, die es den Teilnehmern des Seminars an nichts fehlen ließen: zur Abkühlung wurde in den Pausen sogar Eiscreme verteilt.

◄ ***links:*** *4. Freiburger Dermatopathologisches Sommer-Seminar: Nach einem heißem Ritt durch die Welt der Pannikulitiden sorgte die Firma DAKO Cytomation am Abend für Abkühlung im Biergarten.*
◄ ***rechts:*** *Ausklang des Dermatopathologischen Sommer-Seminars: Norbert Blödorn-Schlicht (Hamburg, links) im Gespräch mit Carlos Diaz (Freiburg, Mitte) und Wilhelm Meigel (Hamburg, rechts).*

▲ *Industrieausstellung beim Dermatopathologie-Seminar in Frankfurt: dichtes Gedränge am Tisch des Verlages Ardor Scribendi mit dem neuen Buch von Wolfgang Weyers, »The Abuse of Man«.*

Um einen sehr viel heißeren Gegenstand ging es in den Pausen am Stand des Verlages Ardor Scribendi: dort lag – frisch von der Druckerpresse – erstmals das neue Buch von Wolfgang Weyers vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg aus. Es trägt den Titel »**The Abuse of Man**« und beschäftigt sich mit der Geschichte fragwürdiger Humanexperimente in der Medizin unter besonderer Berücksichtigung der Dermatologie. Tatsächlich spielte in der Geschichte medizinischer Menschenversuche kein anderes Fach eine größere Rolle als die Dermatologie. Generationen von Dermatologen wurden nicht müde zu betonen, dass die Haut aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit und Beobachtbarkeit ein ideales Betätigungsfeld für die experimentelle Forschung abgebe. Im 19. Jahrhundert standen Inokulationsversuche im Vordergrund, bei denen Ärzte ihre Patienten mit pathogenen Keimen infizierten, um deren pathogenetische Bedeutung zu beweisen. Die meisten Experimente dieser Art betrafen Geschlechtskrankheiten, und fast alle führenden Dermatologen waren an ihnen beteiligt. Nachdem mehrere Kinder mit Syphilis infiziert worden waren, wurde im Jahre 1853 erstmals die Forderung nach der informierten Einwilligung der Testpersonen, dem »informed consent« im modernen Sinne, laut. Im Jahre 1900 wurden in Preußen die weltweit ersten verbindlichen Richtlinien zur Durchführung von Humanexperimenten verabschiedet, veranlasst durch ein venereologisches Experiment des Breslauer Dermatologen Albert Neisser. In den USA riefen zu Beginn des 20. Jahrhunderts zwei Syphilis-Experimente eine Initiative zur Regelung von Humanexperimenten durch die American Medical Association hervor. An den Humanexperimenten der Nazi-Zeit waren mehrere Dermatologen beteiligt, allen voran der Leipziger Ordinarius Josef Vonkennel, der im Konzentrationslager Buchenwald Versuche mit neu entwickelten Sulfonamid-Derivaten durchführen ließ. Auch die Alliierten des 2. Weltkrieges führten Humanexperimente durch, die vom unbehandelten Verlauf der Skabies bis hin zu Hautreaktionen gegenüber Giftgasen reichten und später in der dermatologischen Literatur veröffentlicht wurden. In der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts nahmen Humanexperimente dramatisch zu und wurden vor allem in den USA zu einem lukrativen Geschäft, an dem sich auch Dermatologen beteiligten. Kein anderer tat dies in so großem Stil wie Albert Kligman von der University of Pennsylvania, der an Strafgefangenen und geistig behinderten Kindern Tausende von Experimenten durchführen ließ, von der Inokulation mit Bakterien, Pilzen und Viren über Nagelextraktionen und Autotransplantationen bis hin zur Exposition gegenüber toxischen Substanzen und zur Injektion von LSD und anderen Halluzinogenen. Wesentliche Änderungen in der Praxis von Humanexperimenten wurden Anfang der 70er Jahre durch ein weiteres venereologisches Experiment veranlasst, die Tuskegee Syphilis Studie, die mit einer Laufzeit von 40 Jahren das längste Experiment der Medizingeschichte war. Während all dieser Jahre wurde einer ausschließlich afroamerikanischen Gruppe von Syphilis-Patienten jede wirksame Therapie vorenthalten, um den natürlichen Verlauf der Krankheit zu studieren. Das Bekanntwerden dieser vom Public Health Service der USA durchgeführten Untersuchung rief massive Proteste hervor, die zur Einsetzung einer nationalen Kommission für den Schutz von Versuchspersonen führten. Die Empfehlungen dieser Kommission, von einer strengeren Fassung des »informed consent« bis hin zur grundsätzlichen Konsultation von Ethik-Komitees, wurden in nationale und internationale Richtlinien aufgenommen, darunter auch in die Neufassung der Deklaration von Helsinki. Die herausragende Rolle der Dermatologie macht die bewegte und lehrreiche Geschichte medizinischer Humanexperimente für Dermatologen besonders interessant.

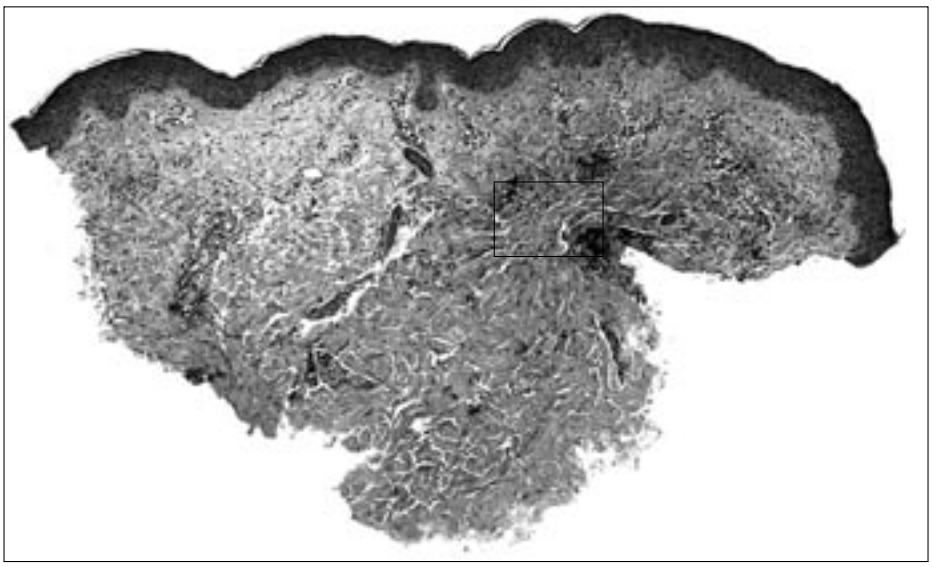


► *»The Abuse of Man – An Illustrated History of Dubious Medical Experimentation«. Dieses Buch von Wolfgang Weyers ist 2003 beim Verlag Ardor Scribendi in New York erschienen, hat 755 Seiten, 573 Abbildungen und kostet $35. Weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.derm101.com, www.amazon.com und auf der homepage des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg, www.zdpf.de.*

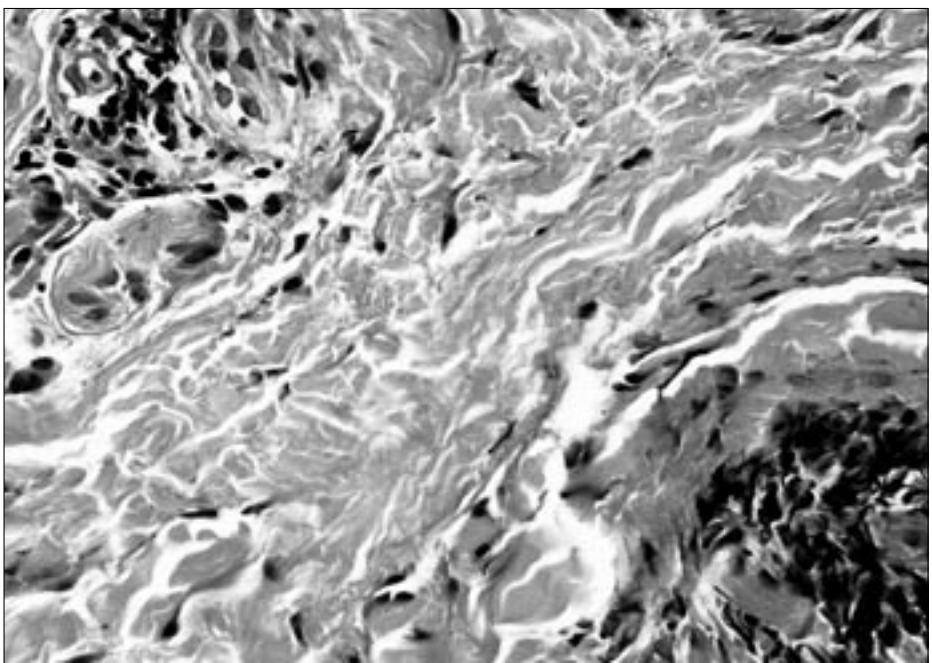
Bilderbuch der Biopsie

Wenn bei der Durchführung einer Biopsie das Gewebe gequetscht wird, resultieren Artefakte, die die histopathologische Beurteilung erheblich erschweren. Um solche Quetschartefakte zu vermeiden, müssen Entnahme und Transfer des Biopsates in das Formalinröhrchen sehr schonend erfolgen. Zu diesem Zweck gibt es verschiedene Empfehlungen, wie zum Beispiel die, das umgebende Gewebe beim Abschneiden des Biopsates mit der flachen Seite der Schere nach unten zu drücken. Dadurch gelingt es, das Biopsat basisnah abzutrennen, ohne es zuvor mit der Pinzette stark anheben zu müssen. Zum Fassen des Gewebestückes sollten keine chirurgischen, sondern nur anatomische Pinzetten verwendet werden, und der mit ihnen ausgeübte Druck sollte möglichst gering sein. Zum Elevieren des Biopsates wurden anstelle der Pinzette auch die Spitze der für die Lokalanästhesie verwendeten Kanüle oder ein sterilisierter hölzerner Zahnstocher empfohlen, an dessen rauher Oberfläche das feuchte Gewebe gut haftet (J Am Acad Dermatol 2003; 48: 115). All diese Hinweise haben ihre Berechtigung. Die wichtigste Ursache für Quetschartefakte wird jedoch schon herbeigeführt, ehe Schere, Pinzette oder Zahnstocher zur Hand genommen werden. Sie besteht darin, dass die Stanzbiopsie nicht tief genug erfolgt.

Die Stanze sollte unter leichter Drehung stets bis ins Fettgewebe vorgeschoben werden. Wenn dies geschieht, werden durch den scharfen Schneidezylinder der Stanze sämtliche Kollagenfasern des Stratum reticulare durchtrennt, und das Biopsat steht nur noch zur Tiefe hin mit dem weichen, nachgiebigen Fettgewebe in Verbindung. Infolge des Gewebedrucks hebt es sich dann über das Niveau der umgebenden Haut und kann leicht an seiner Basis abgetragen werden. Wird die Stanze dagegen nur bis ins mittlere oder untere Drittel des Koriums geführt, bleibt das Biopsat über dermale Kollagenfasern fest mit seiner Umgebung verbunden, und eine Traumatisierung mittels Pinzette oder Schere ist unvermeidlich, wenn man es aus dem Gewebeverband lösen will. Bei bis ins Fettgewebe reichenden Stanzbiopsien sind Quetschartefakte eine Seltenheit.



► *Unter dem Verdacht auf eine entzündliche Dermatose entnommenes Stanzbiopsat, das nicht bis in die Subkutis reicht. Die Einkerbung am rechten Bildrand wurde durch das Anheben des Gewebestückes mit der Pinzette gegen den Widerstand intakter dermaler Kollagenfasern verursacht.*



► *Quetschartefakte, die beim Versuch entstanden sind, das oberflächliche Stanzbiopsat an seiner Basis abzutrennen. Das Kollagen wurde mit der Pinzette zusammengepresst und erscheint daher vergröbert; die Entzündungszellen sind in diesem Bereich nicht mehr beurteilbar.*

Der besondere Fall

Umschriebene palmare Hypokeratose

vorgestellt von
Christel Hoffmann (Kenzingen),
Dorothea Trefzer (Kenzingen) und
Wolfgang Weyers (Freiburg)

Eine 65jährige Patientin stellte sich wegen einer seit mehreren Jahren bestehenden Hautveränderung am linken Daumenballen vor. Die Läsion habe sich seit langer Zeit nicht verändert und bereite keine Beschwerden. Klinisch fand sich ein etwa 20 × 25 mm großer, scharf begrenzter, rötlicher Patch. Zum Ausschluss eines Morbus Bowen wurde eine Stanzbiopsie am Rande der Läsion durchgeführt. Der auffälligste histopathologische Befund war ein partieller Verlust der Hornschicht in einer Hälfte des Biopsates, während die andere Hälfte lokalisationsbedingt eine sehr breite Hornschicht aufwies. Der Übergang zwischen beiden Hälften war abrupt, die Hornschicht der Grenzzone erschien zur Seite hin aufgefasert. Unterhalb der Zone mit verschmälerter Hornschicht war die Dicke des Stratum granulosum herabgesetzt, und die Keratinozyten des Stratum spinosum zeigten eine reduzierte Anfärbbarkeit als Hinweis auf ein leichtes intrazelluläres Ödem. Auf zusätzlichen Stufenschnitten ließen sich in diesem Bereich ganz vereinzelt nekrotische Keratinozyten sowie kernhaltige Korneozyten nachweisen; am Übergang zur normalen Hornschicht fand sich eine alte intrakorneale Hämorrhagie. Kernatypien waren ebenso wenig nachweisbar wie Koilozyten, eine kornoide Lamelle oder ein nennenswertes Entzündungsinfiltrat. Im Zusammenhang mit dem klinischen Bild sprach der Befund für eine umschriebene palmare Hypokeratose.

Die umschriebene palmare Hypokeratose ist ein Krankheitsbild, das erst 2002 unter dem Namen »circumscribed palmar or plantar hypokeratosis« beschrieben wurde. In der Originalarbeit wurden zehn Patienten – neun Frauen und ein Mann im mittleren bis höheren Lebensalter – geschildert, die an den Hand- oder Fußinnenflächen, bevorzugt im Bereich von Thenar und Hypothenar, eine isolierte, leichte eingesunkene Rötung entwickelten, die klinisch dem Befund der hier beschriebenen Patientin genau entsprach. Auch der histopathologische Befund war im wesentlichen identisch: alle Patienten wiesen einen scharf begrenzten Verlust der oberen Lagen der Hornschicht mit leicht verschmälerter Granularzellschicht auf. Einige der bei der hier geschilderten Patientin erhobenen Befunde – die Hämorrhagien in der Hornschicht, die diskrete Parakeratose und die vereinzelten nekrotischen Keratinozyten im Stratum spinosum – wurden in der Originalarbeit jedoch nicht erwähnt.

Die Autoren der Originalarbeit fanden keine Hinweise auf eine Porokeratose: in keinem der zehn Fälle ließ sich auf Stufenschnitten eine kornoide Lamelle nachweisen. PCR-Untersuchungen auf DNA von humanen Papillomviren wurden in zwei Fällen durchgeführt und blieben jeweils negativ. Behandlungsversuche mit Corticosteroid-Externa, keratolytischen Salben und topischem Isotretinoin waren erfolglos; nur in einem Fall wurde nach Lokaltherapie mit Calcipotriol eine leichte Besserung verzeichnet. Wegen des charakteristischen klinischen und histopathologischen Bildes bezeichneten die Autoren die »umschriebene palmare oder plantare Hypokeratose« als eigenständige Entität, deren Natur unklar sei. Aufgrund des fehlenden Entzündungsinfiltrates, der langen Bestandsdauer, der Therapieresistenz und des Fehlens von Traumata in der Anamnese wurde das Krankheitsbild als *»lokalisierte epidermale Malformation«* eingeordnet, also als *»ein Fehler in der Morphogenese der Epidermis während des intrauterinen Lebens«*.

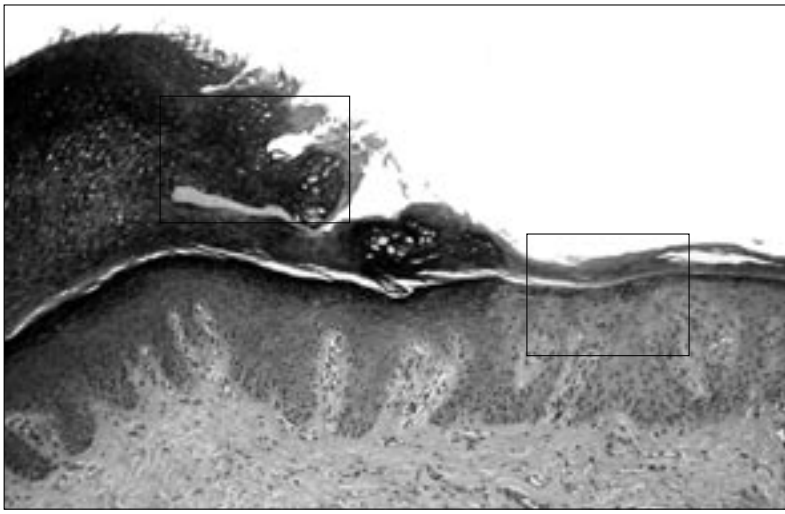
Eine Reihe von Befunden spricht gegen diese Einschätzung. Zwar ist es möglich, dass sich angeborene Missbildungen erst nach vielen Jahren manifestieren, doch wäre die ausschließliche Manifestation im mittleren bis höheren Lebensalter für eine Missbildung sehr ungewöhnlich. Die jüngste bislang beschriebene Patientin mit »umschriebener palmarer oder plantarer Hypokeratose« war 42 Jahre alt, das Durchschnittsalter liegt unter Einbeziehung der hier geschilderten Patientin bei knapp 62 Jahren. Trotz der teilweise langjährigen Anamnese macht die fehlende Beobachtung des Krankheitsbildes bei jüngeren Patienten die Annahme einer angeborenen Missbildung unwahrscheinlich. Gegen diese Annahme spricht auch die starke Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Im Falle einer lokalisierten angeborenen Fehlbildung wäre von einer somatischen Mutation und damit von einer etwa gleichen Häufigkeit bei beiden Geschlechtern auszugehen. Dagegen ließe sich die Gynäkotropie – sollte sie sich im weiteren Verlauf nicht als reiner Zufall erweisen – durch für Frauen typische Umwelteinflüsse erklären.

Auch einige der im vorliegenden Fall erhobenen histopathologischen Befunde lassen an eine erworbene Läsion denken, so die vereinzelten nekrotischen Keratinozyten, die diskrete Parakeratose und die Hämorrhagien an der Grenze zwischen normaler und verdünnter Hornschicht. Inzwischen haben wir gleichartige Veränderungen bei zwei weiteren Patientinnen beobachtet, die ebenfalls eine diskrete, fokale Parakeratose aufwiesen. In einer Biopsie fand sich innerhalb des erhaltenen Stratum corneum eine langgestreckte, schmale, horizontale Parakeratoseschicht in exakt der gleichen Höhe, in der die angrenzende Hornschicht fehlte. Dieser Befund legt nahe, dass eine Parakeratose mit entsprechend reduzierter Kohärenz innerhalb der Hornschicht dem Verlust der oberflächlichen Hornschichtanteile vorausgeht. Über die Ursache dieser Verände-

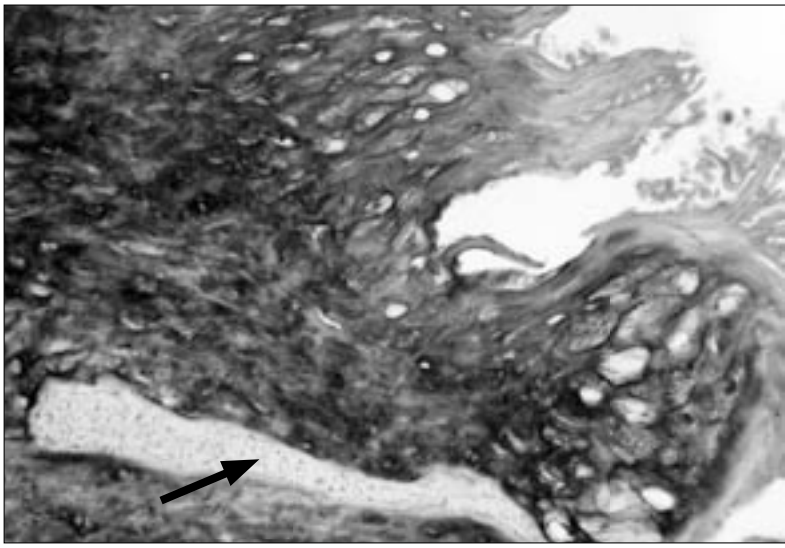
rungen lässt sich keine sichere Aussage machen; am ehesten kommen unseres Erachtens irritative oder toxische Reize in Betracht, die zu einer bleibenden Schädigung mit dauerhafter Störung der Verhornung führen. Zu dieser Annahme passt auch die Lokalisation; in allen drei der von uns beobachteten und in neun von zehn Fällen der Originalarbeit waren die Hände betroffen. Ferner kann nicht ausgeschlossen werden, dass es unterschiedliche Ursachen für den Verlust der Hornschicht gibt und dass die umschriebene palmare Hypokeratose keine eigenständige Krankheit, sondern eine unspezifische Reaktionsform der Haut darstellt.

Trotz unterschiedlicher Auffassungen in Bezug auf die Natur der Veränderungen möchten wir das Verdienst der Erstautoren betonen, ein klinisch und histopathologisch prägnantes Krankheitsbild beschrieben zu haben, das auf den ersten Blick beunruhigend erscheint: wie im vorliegenden Fall wurde auch in 6 von 10 Fällen der Orginalarbeit klinisch zunächst an einen Morbus Bowen gedacht, der sich dann histopathologisch ausschließen ließ. Trotz der erst kürzlich erfolgten Erstbeschreibung scheint das Krankheitsbild nicht selten zu sein und wird nun – da man es kennt – sicherlich viel öfter beobachtet werden. Auf diesem Wege wird man auch zu einem besseren Urteil über die Natur der Verhornungsstörung gelangen.

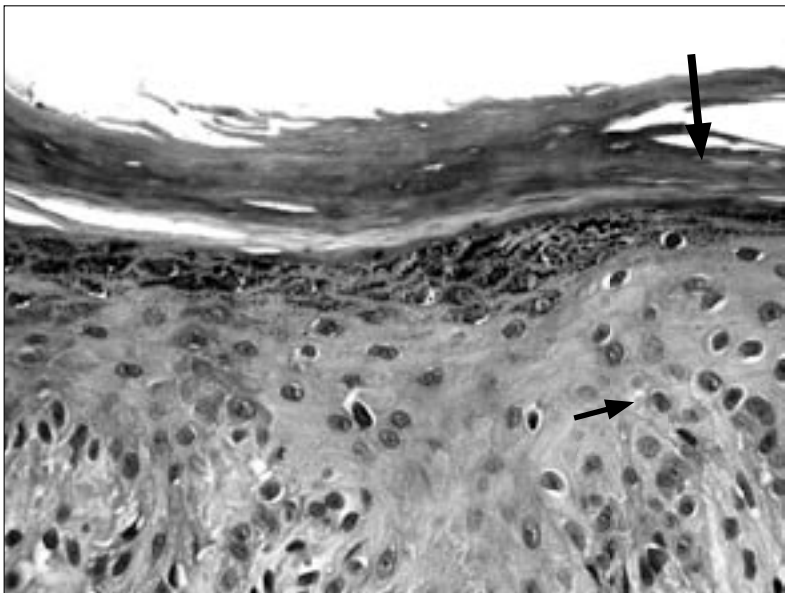
► *Umschriebene palmare Hypokeratose: scharf begrenzter, rötlicher Patch am linken Daumenballen. Am Unterrand ist die Biopsiestelle zu sehen.*



► *Abrupter Übergang zwischen intakter und stark verschmälerter Hornschicht. Im Bereich des Hornschichtverlustes ist auch das Stratum granulosum verschmälert, und die Keratinozyten sind blasser als in der linken Bildhälfte.*



► *Am Übergang zwischen intakter und verschmälerter Hornschicht erscheint das kompakte Stratum corneum zur Seite hin ausgefranst. Innerhalb der erhaltenen Hornschicht findet sich eine alte Einblutung (Pfeil).*



► *Stark verschmälerte kompakte Hornschicht mit vereinzelten kernhaltigen Korneozyten (großer Pfeil). Das Stratum granulosum ist schmal, die Keratinozyten sind blass, ein Keratinozyt ist nekrotisch (kleiner Pfeil).*

Literatur:

Pérez A, Rütten A, Gold R et al. Circumscribed palmar or plantar hypokeratosis: a distinctive epidermal malformation of the palms or soles. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 21–27.

Für Sie referiert

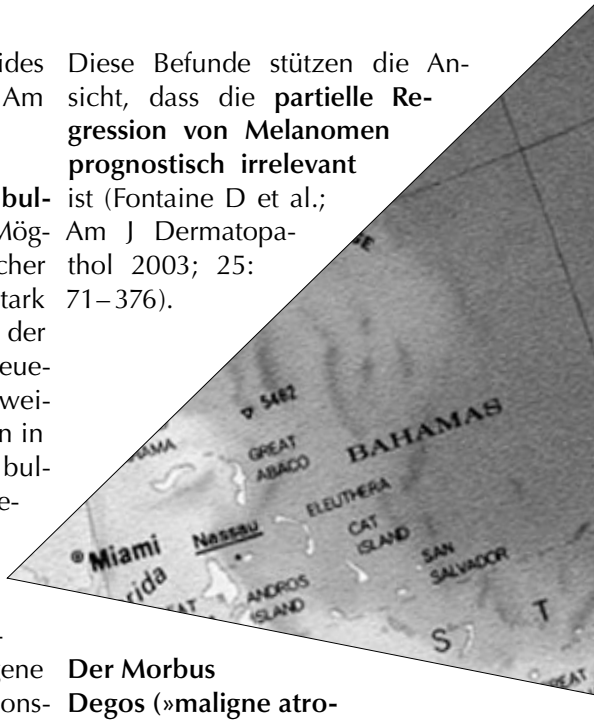
Von einer Arbeitsgruppe in New York wurden verschiedene **Methoden des Pilznachweises bei Verdacht auf Onychomykose** miteinander verglichen. Die höchste Sensitivität hatte die histopathologische Untersuchung der Nagelplatte, die mittels PAS-Färbung in 84 % und mittels Fluorochrom-Färbung in 82 % zum Pilznachweis führte. Die Sensitivität des KOH-Nativpräparates war mit 74 % und die der Pilzkultur mit 54% deutlich geringer (Weinberg JM et al.; J Am Acad Dermatol 2003; 49: 193 –197).

An der Universität von Philadelphia wurde die **histopathologische Differenzialdiagnose von allergischer und nicht-allergischer Kontaktdermatitis** untersucht, indem Biopsien von Patienten mit positivem und negativem Epikutantest verglichen wurden. Mit etwa gleicher Häufigkeit fanden sich in beiden Gruppen ein lymphozytäres Infiltrat, eine Akanthose, eine Hyperkeratose, eine Spongiose und eosinophile Granulozyten in der oberen Dermis. Die wichtigsten Hinweise auf eine kontaktallergische Genese waren nach Angaben der Autoren eosinophile Granulozyten innerhalb der Epidermis (»eosinophile Spongiose«) und mehrkernige dendritische fibrohistiozytäre Zellen in der papillären Dermis (Wildemore JK et al.; J Am Acad Dermatol 2003; 49: 243 – 248).

Über die **Assoziation von lymphomatoider Papulose mit Patches und Plaques einer Mykosis fungoides** wurde in der Literatur wiederholt berichtet. In einer Studie aus Kalifornien wurden bei 21 von 54 Patienten mit lymphomatoider Papulose typische Manifestationen einer Mykosis fungoides festgestellt, also bei 39%. In zwei Dritteln der Fälle ging die lymphomatoide Papulose den anderen Hautveränderungen voraus. Bei sieben Patienten wurde eine Klonalitätsanalyse durchgeführt, die in allen Fällen trotz deutlicher zytologischer Unterschiede der Infiltratzellen einen identischen Klon ergab. Diese Befunde sprechen dafür, die lymphomatoide Papulose als distinkte Variante der Mykosis fungoides aufzufassen (Zackheim HS et al.; J Am Acad Dermatol 49: 620 – 623).

Die **Diagnostik der Epidermolysis bullosa hereditaria** wurde durch die Möglichkeit des Nachweises spezifischer Mutationen in den letzten Jahren stark verbessert. Dennoch wird wegen der klinischen Bedeutung und zur Steuerung der molekularen Diagnostik weiter an der klassischen Klassifikation in die Hauptgruppen Epidermolysis bullosa simplex, junctionalis und hereditaria festgehalten. Diese Einteilung erfolgte traditionell auf dem Boden elektronenmikroskopischer Untersuchungen. Antikörper gegen epidermale Antigene (Keratin) und Antigene der Junktionszone (Laminin, Kollagen IV) machen jedoch auch eine immunhistochemische Klassifikation an formalinfixierten Präparaten möglich. Bei der Epidermolysis bullosa simplex finden sich Keratin und Laminin/Kollagen IV am Blasenboden, bei junktionalen Formen Keratin nur im Blasendach und Laminin/Kollagen IV am Blasenboden und bei der dystrophischen Epidermolysis bullosa Keratin und Laminin/Kollagen IV im Blasendach. Die Spezifität der immunhistochemischen Diagnostik lag nach einer Untersuchung der Universität Haifa für die verschiedenen Formen der Epidermolysis bullosa zwischen 71% und 100% (Petronius D; Am J Dermatopathol 2003; 25: 198 – 203).

Die prognostische Bedeutung der Teilregression maligner Melanome ist umstritten. In einer Arbeit aus Halifax wurde die Häufigkeit von subklinischen Metastasen im Sentinel-Lymphknoten bei 97 Melanomen untersucht, von denen 17 (29 %) eine partielle Regression aufwiesen. Bei diesen 17 Melanomen (mittlere Tumordicke 2,4 mm) wurden in 5 Fällen (entsprechend 29 %) Lymphknotenmetastasen gefunden, während unter den 80 Melanomen ohne Regressionszeichen (mittlere Tumordicke 1,8 mm) 23 Fälle mit Metastasen im Sentinel-Lymphknoten festgestellt wurden (ebenfalls 29 %). Diese Befunde stützen die Ansicht, dass die **partielle Regression von Melanomen prognostisch irrelevant** ist (Fontaine D et al.; Am J Dermatopathol 2003; 25: 71 – 376).



Der Morbus Degos (»maligne atrophische Papulose«) ist eine Variante des Lupus erythematosus. Zu diesem Schluss kamen Mitarbeiter der Ackerman Academy of Dermatopathology in New York auf dem Boden histopathologischer Untersuchungen und einer Analyse aller publizierten Fälle. Histopathologisch zeigen die für den Morbus Degos typischen Effloreszenzen (etwa 1 cm große, eingesunkene, weißliche Narben mit schmalem, erythematösem Randsaum) in der Regel eine atrophische Epidermis, vakuoläre Veränderungen an der Junktion, einzelne nekrotische Keratinozyten, eine Muzinvermehrung in der Dermis und ein perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat und erfüllen damit Kriterien für die Diagnose eines Lupus erythematosus. Die früher als pathognomonisches Zeichen des Morbus Degos betrachtete keilförmige Nekrosezone in der Dermis wird nur ausnahmsweise bei alten Läsionen angetroffen. Ebenso wie der klassische Lupus erythematosus manifestiert sich der Morbus Degos in vielen Organen. Während früher davon ausgegangen wurde, dass praktisch alle Patienten innerhalb kurzer Zeit an einer Darmperforation sterben, wurden inzwischen zahlreiche Fälle ohne gastrointestinale Beteiligung dokumentiert. In der Literatur wurden immer wieder Patienten mit Morbus Degos beschrieben, die gleichzeitig eine Skle-

rodaktylie, ein Raynaud-Phänomen, positive Immunfluorezenz-Befunde oder Antiphospholipid-Antikörper aufwiesen. Antiphospholipid-Antikörper oder andere Faktoren, die im Rahmen eines Lupus erythematosus Gefäßverschlüsse herbeiführen, könnten für die umschriebenen Nekrosen und damit für das klinische Bild des Morbus Degos verantwortlich sein (Ball E et al.; Am J Dermatopathol 2003; 25: 308 – 320).

Arzneimittelreaktionen können klinisch und histopathologisch viele andere Krankheiten simulieren. Aus Ohio wird über einen Patienten mit einer **lymphomatoiden Arzneimittelreaktion unter dem Bilde einer kleinfleckigen Parapsoriasis en plaques** berichtet. Der Patient wies generalisierte Hautveränderungen auf, die an den Beinen begannen und sich am Stamm in Form zahlreicher, im Spaltlinienverlauf gelegener digitiformer Patches manifestierten. Auch der histopathologische Befund war gut vereinbar mit einer Parapsoriasis en plaques. Die Veränderungen bildeten sich jedoch nach Absetzen eines ACE-Hemmers zurück und traten erst 18 Monate später nach Therapiebeginn mit einem anderen, strukturell unterschiedlichen ACE-Hemmer wieder auf. Dies spricht für eine nicht-allergische Beeinflussung der Lymphozyten-Funktion, wie sie vor allem für ACE-Hemmer und Antikonvulsiva beschrieben wurde. Nach erneutem Absetzen der Therapie kam es abermals zur prompten Rückbildung der Hautveränderungen. Der Fallbericht weist darauf hin, dass auch bei hochgradigem klinischen und histopathologischen Verdacht auf eine Parapsoriasis en plaques bzw. eine Mykosis fungoides stets an die Möglichkeit einer Induktion durch Medikamente gedacht werden sollte. Besonders bei ungewöhnlichem Verlauf (im beschriebenen Fall generalisierte Hautveränderungen mit Beginn an den Beinen) ist eine gezielte Arzneimittelanamnese erforderlich (Mutasim DF; Am J Dermatopathol 2003; 25: 331 – 334).

Jede histopathologische Untersuchung ist eine Momentaufnahme, die die Dynamik eines pathologischen Prozesses nur unzureichend widergibt. Um diesen Nachteil auszugleichen, bedienten sich Pathologen des 19. Jahrhunderts der Vitalmikroskopie, die zur Beschreibung von Vorgängen wie der Exozytose von Entzündungszellen und der Phagozytose führte. Eine andere Möglichkeit, die Dynamik pathologischer Prozesse zu erfassen, waren serielle Biopsien, die wegen ihrer leichten Durchführbarkeit bevorzugt an der Haut erfolgten. So waren unterschiedliche Stadien zahlreicher Dermatosen schon Mitte des 20. Jahrhunderts recht gut bekannt. Allerdings bemühten sich Histopathologen jener Zeit vor allem um die Aufklärung der Pathophysiologie von Hautkrankheiten, während diagnostische Probleme vernachlässigt wurden. Erst gegen Ende des 20. Jahrhunderts wurde die Bedeutung der Stadienabhängigkeit histopathologischer Veränderungen für die Differenzialdiagnose erkannt. In einer Arbeit aus dem Zentrum für Dermatopathologie Freiburg wird die unterschiedliche **Berücksichtigung der vierten Dimension in der Geschichte der Dermatopathologie dargestellt** (Weyers W; Dermatopathol Pract Concept 2003; 9: 2).

Impressum

Herausgeber:
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

Anschrift:
Rosastraße 9, 79098 Freiburg,
Tel: 0761-3 16 25, Fax: 0761-3 97 72

e-mail:
info@zdpf.de

Internet:
www.zdpf.de

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

Druck:
Druckerei Borchert, Weil-Haltingen

Satz und Gestaltung:
kwasibanane, Freiburg
www.kwasibanane.de

Auflage: 4.700

pink & blue erscheint 2 bis 3 mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
5. 11. 2003

Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 0761-3 16 25
Fax: 0761-3 97 72
e-mail: info@zdpf.de

Memories

Das Basalzellkarzinom – 100 Jahre

Das Basalzellkarzinom ist so häufig und in seinem klinischen und histopathologischen Erscheinungsbild so gut bekannt, dass es schwer fällt zu glauben, dass es erst vor 100 Jahren als eigenständige Entität beschrieben wurde, zu einem Zeitpunkt, als viele andere Neoplasien und die wichtigsten entzündlichen Dermatosen der Haut bereits gut charakterisiert waren. Dennoch dauerte es bis ins Jahr 1903, ehe Edmund Krompecher den »Basalzellenkrebs« klar von anderen Karzinomen abgrenzte.

Edmund Krompecher wurde am 15. Februar 1870 im ungarischen Poprád geboren. Nach dem Studium der Medizin in Budapest trat er dort in das von Otto Pertik geleitete Pathologisch-Anatomische Institut der königlich-ungarischen Universität ein, wo er sich habilitierte und während seines gesamten Berufslebens tätig war. Das wissenschaftliche Interesse Krompechers galt vornehmlich epithelialen Tumoren, die er unter Verwendung neuer Färbemethoden untersuchte. Dies führte ihn auch zu Paul Gerson Unna nach Hamburg, an dessen Dermatologikum er sich mit den *»von Unna ausgearbeiteten, doch leider in der allgemeinen Pathologie noch viel zu wenig eingebürgerten vorzüglichen Färbungsmethoden«* vertraut machte. In den Jahren 1900 bis 1903 publizierte Krompecher drei umfangreiche Arbeiten über Hautkarzinome; im Jahre 1907 folgte eine Studie über *»Kristallisation, Fermentation, Zelle und Leben.«* 1913 wurde Krompecher außerordentlicher und 1914 ordentlicher Professor. Er starb in Budapest im Alter von 56 Jahren am 2. September 1926.

Als Krompecher seine Studien über Hautkarzinome aufnahm, befand sich dieses Gebiet im Umbruch; wesentliche Fortschritte lagen erst wenige Jahre zurück. Bis ins letzte Drittel des 19. Jahrhunderts hinein galt die Doktrin von der bindegewebigen Abkunft des Krebses. Da die meisten histopathologischen Untersuchungen im Rahmen von Autopsien erfolgten, kamen vornehmlich tief infiltrierende Karzinome und Karzinommetastasen zur Ansicht, bei denen eine Beziehung zum Oberflächenepithel nicht ersichtlich war. Die meisten führenden Pathologen jener Zeit glaubten, die Epithelmassen in der Tiefe des Stromas entstünden unabhängig von bereits vorhandenen Epithelien. Nach Rudolf Virchow bestanden Karzinome aus bindegewebigen Alveolen, innerhalb derer sich durch heteroplastische Wucherung aus »Bindegewebskörperchen« epitheloide Tumorzellen entwickelten.

Andere Autoren, die Hautkarzinome in früheren Stadien untersuchten, erkannten deren Abkunft von präformierten Epithelien, stellten jedoch ihre Malignität in Abrede. Wegen des protrahierten, anfangs undramatischen Verlaufes und des Fehlens der als pathognomonisch erachteten »Krebszellen« bezeichnete Hermann Lebert das Lippenkarzinom als »Pseudocancer« oder »Cancroid«. Der Däne Adolph Hannover, der für die Karzinomdiagnose ebenfalls den Nachweis von »Krebszellen« forderte, verwarf den widersprüchlichen Begriff »Cancroid« und prägte für Hauttumoren 1852 die Bezeichnung »Epitheliom«, um ihren epithelialen Ursprung und ihre Gutartigkeit zu betonen. Die Entwicklung von tiefen Geschwüren und Tumorabsiedlungen in Lymphknoten erklärte er mit einer gehäuften Assoziation von Krebs und Epitheliom. Hannover bestritt, dass sich Epithelzellen anders als aus vorbestehenden Epithelzellen entwickeln könnten. Die gleiche Auffassung vertrat Robert Remak, der zwischen 1843 und 1852 die Lehre von der Spezifität der drei embryonalen Keimblätter entwickelte. Ein Übergang der aus dem mittleren Keimblatt abstammenden Bindegewebszellen in ektodermale Epithelzellen erschien ihm nicht möglich. Eine bedeutende Stütze gewann Remaks Lehre 1865 durch die Erkenntnis von Wilhelm His, dass die epithelähnlichen Zellen von serösen Häuten, Blut- und Lymphgefäßen keine echten Epithelzellen, sondern abgeplattete Bindegewebszellen sind, die His Endothelzellen nannte.

Entscheidend für die Einordnung des Karzinoms als maligne epitheliale Neoplasie war eine im gleichen Jahr publizierte Studie des Erlangers Carl Thiersch mit dem Titel »Der Epithelialkrebs namentlich der Haut.« Als *»chirurgisch tätiger Kliniker«* hatte Thiersch, wie er selbst hervorhob, gegenüber Pathologen den Vorteil, nicht auf Autopsiematerial angewiesen zu sein und zudem den klinischen Verlauf verfolgen zu können. So konnte er sich überzeugen, *»dass nicht selten der [epitheliale] Ursprung, welcher bei dem Auftreten der Krankheit deutlich nachzu-*

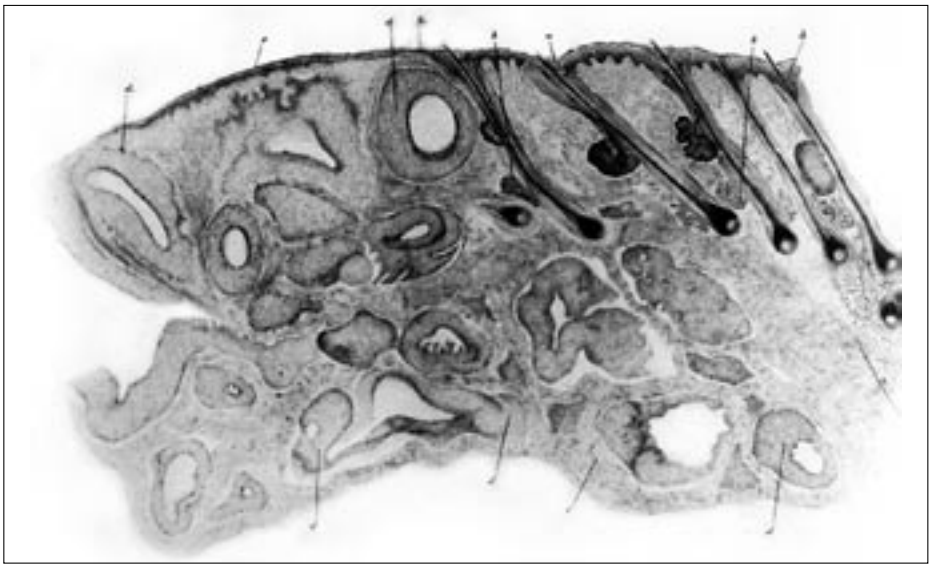
weisen war, in den Rückfällen sich verwischte, und dass Entartungen, welche nach der herrschenden Auffassung unbedingt zu den einfachen Papillomen und Glandularwucherungen zu stellen waren, durch ihre Recidivfähigkeit und spätere Entartung dem Epithelialkrebs zugehören.« Selbst Metastasen, die abseits von vorbestehenden Epithelien entstanden und zuvor als wichtiges Argument für die bindegewebige Genese des Krebses galten, interpretierte er richtig als *»Bestandtheile der primären Entartung, welche auf irgend eine Weise in die Circulation gerathen, einen neuen Standort gewinnen und sich daselbst fortentwickeln.«*

Thiersch erklärte, der Epithelialkrebs könne sowohl von oberflächlichen Epithelien (Epidermis, Follikel von Lanugohaaren und deren Talgdrüsen) als auch von tiefen Epithelien (Knäuel der Schweißdrüsen, Follikel von Terminalhaaren und deren Talgdrüsen) seinen Ausgang nehmen und unterschied demzufolge zwei Typen von Epithelialkrebs, den flachen und den tiefgreifenden. *»Beide Arten,«* so schrieb er, *»rücken zerstörend von der Oberfläche gegen die Tiefe vor, indem sich gleichzeitig ihr Geschwürsumfang vergrössert. Der flache Krebs thut dies langsamer als der tiefgreifende.«* Da auch das *»Auftreten secundärer Epithelkrebsknoten«* beim flachen Krebs seltener sei, habe dieser eine bessere Prognose. Histopathologisch zeige der flache Krebs *»eine kleinzellige, homöomorphe Wucherung,«* der tiefgreifende *»neben der kleinzelligen Wucherung und aus ihr hervorgehend grosse abgeplattete vielfach gestaltete Zellen, die zellige Wucherung ist eine polymorphe.«* Trotz dieser zytologischen Differenzierung gelangte Thiersch nicht zur Unterscheidung von spinozellulärem Karzinom und Basalzellkarzi-

Quelle: Bildarchiv des Institutes für Geschichte der Medizin der Universität Wien

▲ *Edmund Krompecher (1870 – 1926)*

nom. Seinen Beschreibungen und Abbildungen ist jedoch zu entnehmen, dass es sich bei den meisten »tiefgreifenden« Tumoren um spinozelluläre und bei den meisten »flachen« Tumoren um Basalzellkarzinome handelte. In Bezug auf den flachen Epithelialkrebs erwähnte Thiersch mehrere typische histopathologische Merkmale des Basalzellkarzinoms, unter anderem eine Palisadenstellung der äußeren Zellreihe (*»die an der Alveolenwand zunächst anliegende Zellenlage zeigt meist zylindrische Form und stehen die Zellen mit ihrer Längsaxe senkrecht auf der Wand der Alveole«),* eine *»Anhäufung homogener Zellen zu adenoiden Gruppen«* und eine *»Höhlenbildung im Innern der Zellenmassen durch Verflüssigung der centralgelegenen Zellen,«* die zur *»tubulären Varietät des flachen Hautkrebses«* führe.

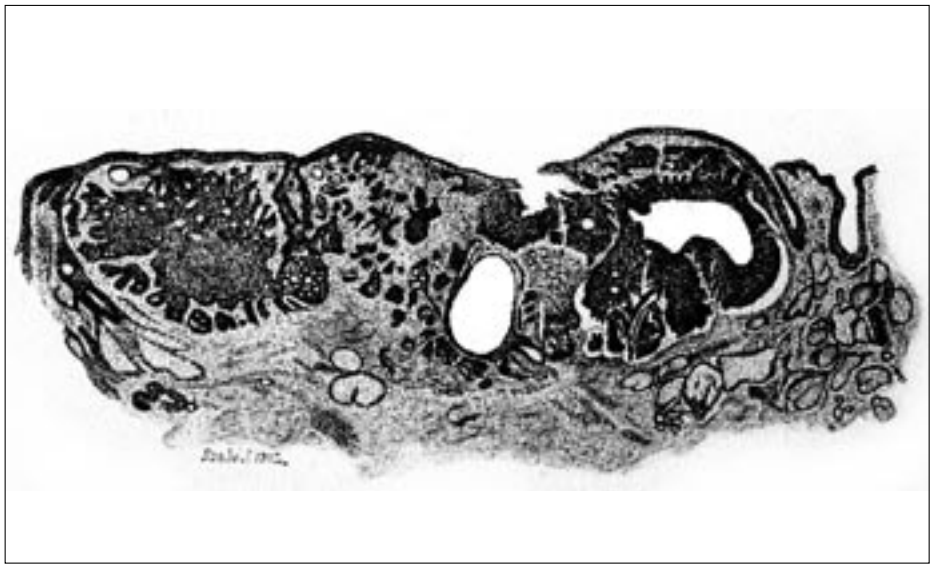


▲ *»Flacher Epithelialkrebs« – die Abbildung aus Carl Thierschs Monographie »Der Epithelialkrebs namentlich der Haut« von 1865 ist typisch für ein Basalzellkarzinom.*

Zum flachen Hautkrebs zählte Thiersch auch das Ulcus rodens, das schon im Mittelalter unter der Bezeichnung »Noli me tangere« beschrieben worden war. Der Franzose P. J. L. Bouchet kennzeichnete den *»von den Alten mit dem Namen Noli me tangere belegten Krebs der Gesichtshaut«* im Jahre 1806 als die am wenigsten gefährliche Form des Krebses, da sie zwar unaufhaltsam fortschreite, aber erst spät zu einem generalisierten Krebsbefall führe. 1827 hob der Ire Arthur Jacob die *»außerordentlich langsame Entwicklung,… die verhältnismäßig geringen Beschwerden, die Unheilbarkeit außer durch Exstirpation und die fehlende Kontamination der Lymphdrüsen«* hervor. Die Bezeichnung »Ulcus rodens« wurde 1851 von Hermann Lebert geprägt. Zu diesem Zeitpunkt waren Klinik und Verlauf des Ulcus rodens bereits recht gut bekannt, seine Bösartigkeit aber blieb umstritten. Dies lag nicht zuletzt an den Ergebnissen histopathologischer Untersuchungen, denn viele namhafte Autoren, darunter August Förster, James Paget und Jonathan Hutchinson, gaben an, mikroskopisch nur gewöhnliches Granulationsgewebe gefunden zu haben. Hutchinson erklärte 1860, *»Schnitte durch den indurierten Rand dieses Ulcus… zeigen nicht die Zellstrukturen, die beim epithelialen oder Szirrhus-Krebs angetroffen werden, sondern nur die eines sich organisierenden fibrösen Gewebes.«* Erst durch Thiersch wurde das Ulcus rodens allgemein als epitheliale Neoplasie anerkannt.

Andere Schlussfolgerungen Thierschs blieben umstritten. In den späten 60er und frühen 70er Jahren des 19. Jahrhunderts vertraten mehrere Autoren die Ansicht, Karzinome stammten nicht vom Epithel, sondern von Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße ab. Nachdem die epitheliale Genese der Karzinome vor allem durch Waldeyer weiter erhärtet worden war, wurde zumindest für einige Karzinomformen an der These einer endothelialen Abkunft festgehalten. So publizierte der Hallenser Chirurg Heinrich Braun 1892 eine Arbeit mit dem Titel »Über die Endotheliome der Haut,« in der es um Tumoren ging, die histopathologisch durch ein Netzwerk anastomosierender Zellstränge und zylindrischer, mit einem Lumen versehener Röhren gekennzeichnet waren. Vom epithelialen »Cancroid« unterschieden sich diese Tumoren durch das Fehlen eines Zusammenhanges der Geschwulstzellen mit dem Deckepithel, das Fehlen jeglicher Verhornung, das Auftreten in Regionen, die nicht zu den Prädilektionsstellen des Cancroids (Übergangsstellen von Haut und Schleimhaut) gehörten, das meist langsame Wachstum und das fast völlige Fehlen von Metastasen. Dennoch, so betonte Braun, seien diese Neubildungen, *»namentlich in Bezug auf regionäre Recidive so bösartig, wie nur irgend ein Carcinom, wachsen nach jeder Operation schneller und trotzen jedem Heilungsversuch.«*

Acht Jahre später teilte Edmund Krompecher seine Erfahrungen mit einer Gruppe von Tumoren mit, die *»sowohl in ihrem klinischen Verhalten, als auch in ihrem makroskopischen und mikroskopischen Baue nach vollkommen mit den ›Endotheliomen‹ Braun's übereinstimmen.«* Allerdings seien *»die Braun'schen ›Endotheliome‹… keine Endotheliome, sondern Carcinome,«* wie dies aus dem Nachweis eines direkten Zusammenhanges mit dem Oberflächenepithel in zwei Dritteln der Fälle eindeutig hervorgehe. Da *»der mikroskopische Bau dieser Geschwülste … vom gewöhnlichen Schema eines Plattenepithelkrebses ganz abweicht,«* sah sich Krompecher *»veranlasst, eine gesonderte Gruppe der Epithelkarzinome aufzustellen… Während bei den Cancroiden die Krebszapfen sowohl aus polygonalen Stachelzellen als auch aus Cylinderzellen [=Basalzellen] des Stratum Malpighii der Retezapfen gebildet sind und durch Verhornung der Stachelschicht die concentrisch geschichteten Perlkugeln entstehen,… ist die in Rede stehende Gruppe von Epithelgeschwülsten dadurch gekennzeichnet, dass hier bloss die cylindrische Schicht des Stratum Malpighii wuchert, die Epithelzellen constant ihren embryonalen Charakter beibehalten, und so die*



▲ *»Basalzellenkrebs« – Abbildung aus Edmund Krompechers Monographie »Der Basalzellenkrebs« von 1903.*

Zapfen, Nester, Schläuche und Cysten lediglich aus länglichen, cylinderartigen Zellen bestehen, welche intensiv gefärbt werden… Innerhalb der Nester oder Zapfen ist keine Verhornung oder Perlkugel-Bildung anzutreffen« (Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie 1900; 28: 1–41).

Die Architektur der in Rede stehenden Tumoren konnte unterschiedlich sein; Krompecher beschrieb nicht weniger als sechs Typen, darunter einen soliden, einen girlandenartigen und einen zystischen, betonte aber, *»meist combiniren sich die Typen in der mannigfaltigsten Weise, sodass bei einem einzigen Tumor meist die verschiedensten Typen aufzufinden sind.«* In manchen Fällen ging *»die zapfenartige oder faltenartige Wucherung von der peripheren Zelllage der äusseren Wurzelschicht der Haarfollikel oder der Talgdrüsen«* aus, ein Umstand, den Krompecher damit erklärte, dass sich *»das Stratum cylindricum der Retezapfen«* auf die äußere Zellschicht von Haarfollikeln und Talgdrüsen fortsetze und diese Zellen somit *»als genetisch gleichwerthig zu betrachten«* seien. Das histopathologische Erscheinungsbild wurde darüber hinaus auch durch *»Degenerationen des Bindegewebes«* modifiziert, das *»meist gewuchert, zellreich, besonders an der Grenze des Tumors kleinzellig infiltrirt und stellenweise hyalin oder myxomatös entartet«* war. Trotz dieser Vielgestaltigkeit hatten die Tumoren eine Gemeinsamkeit, die sie vom Plattenepithelkarzinom unterschied, nämlich dass *»bei fortgesetzter Wucherung der Cylinderzellen des Stratum Malpighii immer wieder bloss längliche, seltener ovale und nie polygonale Stachelzellen, Riffzellen und verhornende Zellen gebildet werden.«*

Eine ähnliche Unterscheidung zwischen Karzinomen aus undifferenzierten Zellen und solchen aus Zellen mit unterschiedlich starker squamöser Differenzierung hatte sich bereits bei Thiersch angedeutet, der die *»kleinzellige, homöomorphe Wucherung«* des flachen Epithelialkrebses von der polymorphen Wucherung des tiefgreifenden Krebses abgrenzte. 1869 unterschieden Cornil und Ranvier zwischen dem »Épithéliome lobulé,« dessen Zellen eine ähnliche Umwandlung mitmachten wie die Zellen der Epidermis, und dem »Épithéliome tubulé,« dessen Zellen keine solche Umwandlung zeigten. 1898 teilte der Franzose Fabre-Domergue Hautkarzinome in das »Carcinome pavimenteux embryonnaire« und das »Carcinome pavimenteux adulte« ein, ohne jedoch histopathologische Details und klinisches Verhalten näher zu schildern.

Krompechers Studie zeichnete sich demgegenüber dadurch aus, dass er Zytologie, Aufbau, klinisches Erscheinungsbild und biologisches Verhalten herausarbeitete und die von ihm beschriebenen Geschwülste dadurch als eigenständige Entität charakterisierte. Bezüglich ihrer nosologischen Stellung glaubte Krompecher, *»mit gewissen Adenocarcinomen… eine gewisse Aehnlichkeit, ja selbst eine gänzliche Übereinstimmung«* zu erkennen. *»Und in dieser Übereinstimmung der Entwicklung,«* fuhr er fort, *»ist auch nichts Auffallendes, wenn man bedenkt, dass unsere Carcinome durch Wucherung der Cylinderzellen des Stratum Malpighii entstehen, demnach aus denselben Zellen hervorgehen, welche sich bei der embryonalen Entwicklung zu Drüsen, beispielsweise zu Talg- und Schweissdrüsen einstülpen und welche in erster Reihe wuchern, sobald die Drüsen krebsartig ausarten. – Unsere Gruppe der Carcinome sucht gleichsam die embryonale Drüsenbildung beim Erwachsenen nachzuahmen, schiesst jedoch über das Ziel hinaus, ist gleichsam eine pathologische, krebsartige Drüsenneubildung der Erwachsenen.«* Nach Krompecher nahmen die von ihm beschriebenen Tumoren *»eine Mittelstellung zwischen verhornenden Oberflächencarcinomen und Drüsencarcinomen«* ein, und so nannte er sie »Carcinoma epitheliale adenoides« oder »drüsenartigen Oberflächenepithelkrebs.«

Aus heutiger Sicht war Krompechers Beschreibung des drüsenartigen Oberflächenepithelkrebses in vieler Hinsicht fehlerhaft. Zwar gilt die Analogie zwischen Tumorentwicklung und der embryonalen Entwicklung von Hautanhangsgebilden weiterhin als zutreffend, doch zeigen Basalzellkarzinome keine drüsige, sondern eine follikuläre Differenzierung. Darüber hinaus gelang es Krompecher noch nicht, das Basalzellkarzinom von anderen Neoplasien abzugrenzen, die ebenfalls aus basaloiden Zellen bestehen. Die Fallbeschreibungen lassen darauf schließen, dass Krompechers drüsenartiger Oberflächenepithelkrebs auch Fälle von Zylindrom, Pilomatrixom und Talgdrüsenkarzinom umfasste. Diese diagnostische Unschärfe erklärt auch das Auftreten von Lymphknotenmetastasen in immerhin drei der 21 von Krompecher geschilderten Fälle.

Die zeitgenössische Kritik bezog sich auf andere Aspekte. Zum Beispiel hielt der Würzburger Pathologe Max Borst in seinem 1902 publizierten Buch

»Die Lehre von den Geschwülsten« hartnäckig am endothelialen Ursprung der von Krompecher beschriebenen Tumoren fest. Im gleichen Jahr erklärte der Berliner David von Hansemann, bekannt durch seine Beschreibung asymmetrischer Mitosen und anaplastischer Zellen bei malignen Geschwülsten, Krompecher sei in einen *»sonderbaren Irrtum«* verfallen, wenn er meine, zwischen Tumoren aus Basalzellen und Stachelzellen unterscheiden zu können. Dies erwecke *»den Anschein, als ob die Basalschicht und das Rete aus zwei verschiedenen Zellarten zusammengesetzt seien, während doch in Wirklichkeit das zweite aus dem ersten hervorgeht.«* Von Hansemann übersah, dass sich Krompechers Unterscheidung nicht auf den Ursprung der neoplastischen Zellen, sondern auf deren Differenzierung bezog und insofern ihrer Zeit voraus war. Die Art der Differenzierung ist heute als entscheidendes Kriterium für die Diagnose von Tumoren ebenso anerkannt wie die Tatsache, dass man mit heutigen Methoden über die Ursprungszelle einer Neoplasie (z. B. Basalzellen der Epidermis, Zellen des Adnexepithels, epitheliale »Stammzellen«) keine sichere Aussage machen kann.

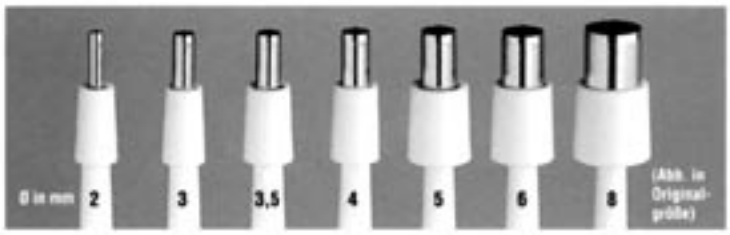
Krompechers Arbeit wurde von einigen zeitgenössischen Autoren kritisiert, von anderen ignoriert und von anderen bestätigt. Dass sich die Unterscheidung zwischen Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen wenig später durchsetzte, lag an weiteren Untersuchungen Krompechers, die vor genau 100 Jahren in zwei Monographien publiziert wurden. Die erste entstand in Zusammenarbeit mit dem Budapester Dermatologen Cornelius Beck, trug den Titel »Die feinere Architektur der primären Hautcarcinome« und wurde als *»gekrönte Preisarbeit«* in Unnas »Dermatologischen Studien« veröffentlicht. Die zweite war eine von Krompecher allein verfasste *»Studie betreffend die Morphologie und Histogenese der Basalzellentumoren«* mit dem Titel »Der Basalzellenkrebs.«

Beide Studien galten nicht allein dem Basalzellkarzinom der Haut. In der mit Beck verfassten Arbeit beschäftigte

Biopsy Punch

Steriles Einmalinstrument zur präzisen und schonenden Hautbiopsie

- Extrem scharfe Edelstahlschneide
- Ergonomischer Griff
- **Erstattungsfähig als Sprechstundenbedarf**
- Spitzenqualität aus Offenbach



Zusätzliche Größe: 2,5 mm

STIEFEL
Research in Dermatology

Information, Service und Direktbestellung:
Stiefel Laboratorium GmbH,
Mühlheimer Straße 231, 63075 Offenbach am Main,
Telefon: 069.98 40 42-0, Fax: 069.98 40 42-50

www.biopsypunch.de

MS-02-96-GY

sich Krompecher auch eingehend mit melanozytären Naevi, und in der großen Arbeit über den »Basalzellenkrebs« ging er auf basaloide Tumoren in anderen Organen ein, die seiner Meinung nach mit dem Basalzellkarzinom der Haut vergleichbar waren (wobei er auch *»zahlreiche Angiosarkome, Peritheliome, Melanosarkome etc. … als Basalzellentumoren«* bezeichnete). Die Erkenntnisse bezüglich des kutanen Basalzellkarzinoms wurden jedoch vertieft und erweitert. So ging Krompecher näher auf die Beziehungen zwischen Epithel und bindegewebigem Stroma ein, die noch heute ungeklärt sind. Er fand bereits in den *»Anfangsstadien der Basalzellencarcinome… das collagenreiche, sehr zellarme Bindegewebe ödematös gequellt,«* bei sämtlichen Tumoren bedeutend vermehrt, oft muzinös verändert, *»sehr gefäßreich«* und *»seinem Aufbaue nach… meist dem Granulationsgewebe«* entsprechend. Krompecher wies darauf hin, *»daß auch im embryonalen Leben die starke Wucherung der Basalzellen mit der Bildung eines embryonalen schleimigen Bindegewebes einhergeht und so die beiden Prozesse überhaupt in einem Abhängigkeitsverhältnis zu stehen scheinen,«* betonte aber: *»Trotzdem das Bindegewebe bei den Basalzellenkrebsen der Haut stets mehr oder weniger gewuchert ist und es gerechtfertigt erscheint, die Basalzellengeschwülste in diesem Sinne als Mischgeschwülste zu betrachten, war speziell bei beginnenden Basalzellenkrebsen von einer primären, aktiven, supraordinierten Beteiligung des Bindegewebes… nie etwas zu sehen.«*

Als typisches Merkmal des Basalzellkarzinoms schilderte Krompecher die »mucinöse Degeneration« des Bindegewebes: *»Dieses schleimhaltige Bindegewebe… besteht, bei starker Vergrößerung betrachtet aus einer höchst feingekörnten Substanz, welche an ihrer Peripherie wie ausgenagt erscheint, im Innern oft wabenartige miteinander vielfach kommunizierende Löcher einschließt und meist, allenfalls infolge Schrumpfung, etwas retrahiert ist.«* Die durch Herauslösung von Muzin während des Fixierungsprozesses bedingten Schrumpfartefakte um Tumorzellverbände wurden später als »Clefts« bezeichnet und gelten heute als charakteristisches diagnostisches Merkmal des Basalzellkarzinoms. Krompecher wies ferner auf Übergangsformen zwischen Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen hin, die in seinem Untersuchungsgut etwa 5 % ausmachten und die er als »Carcinoma spino-basocellulare« bezeichnete. Darier führte für diese Tumoren später den unglücklichen Namen »metatypisches Epitheliom« ein, der sich bis heute in den Lehrbüchern gehalten hat.

Ausführlich beschäftigte sich Krompecher mit der Klassifikation epithelialer Tumoren. Die alte Einteilung Thierschs in flache und tiefgreifende Karzinome war damals noch nicht verlassen worden. So hatte Moriz Kaposi Hautkarzinome in flache, tiefgreifende und papillomatöse eingeteilt, und noch 1901 schloss sich Kaufmann in seinem »Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie« der Klassifikation Kaposis an. Demgegenüber betonte Paul Gerson Unna 1894 in seinem Buch »Die Histopathologie der Hautkrankheiten,« schon aus der Beobachtung von Thiersch, dass jeder Krebs allmählich in die Tiefe greife, gehe die Unhaltbarkeit der Eindringtiefe als Einteilungsprinzip hervor. Unna teilte Hautkarzinome anhand ihrer Architektur in vier Hauptformen ein, das vegetierende Karzinom, das walzige Karzinom, dem als Untertyp das Ulcus rodens angehörte, das alveoläre Karzinom und den karzinomatösen Lymphbahninfarkt. Gegen diese Klassifikation anhand architektonischer Merkmale wandte Krompecher ein, *»daß die Architektur im Sinne Unna's durchaus kein konstantes Merkmal der Krebse ist, indem ja die meisten, in klinischer Hinsicht und dem Zellcharakter nach durchaus heterogenen Krebse gleichgestaltete Nester, Zapfen und Sprossen, kleinere und größere Alveolen oder deren Kombinationen aufweisen, und selbe somit keine sichere Basis bei der Einteilung der Krebse bilden können.«* Vielmehr gehe man *»ganz willkürlich vor, wenn man irgend einen Krebs der einen oder anderen Gruppe von Unna zurechnet,«* und es könne vorkommen, *»dass derselbe Krebs von dem einen dieser, von dem anderen jener Gruppe eingereiht wird.«* Ein weiteres Einteilungsprinzip wurde 1901 vom Heidelberger Pathologen Walther Petersen propagiert, der Karzinome anhand ihres Ausbreitungsmusters in retikuläre und alveoläre einteilte. Während sich retikuläre Karzinome lange Zeit durch ein kontinuierliches Wachstum auszeichneten, stelle sich bei alveolären Karzinomen frühzeitig ein diskontinuierliches Wachstum ein. Die Klassifikation Petersens hielt Krompecher für praxisfern, *»weil Querschnitte der Krebsstränge im mikroskopischen Bilde vielfach Alveolen vortäuschen«* und dadurch fälschlich den Eindruck eines diskontinuierlichen Wachstums vermitteln.

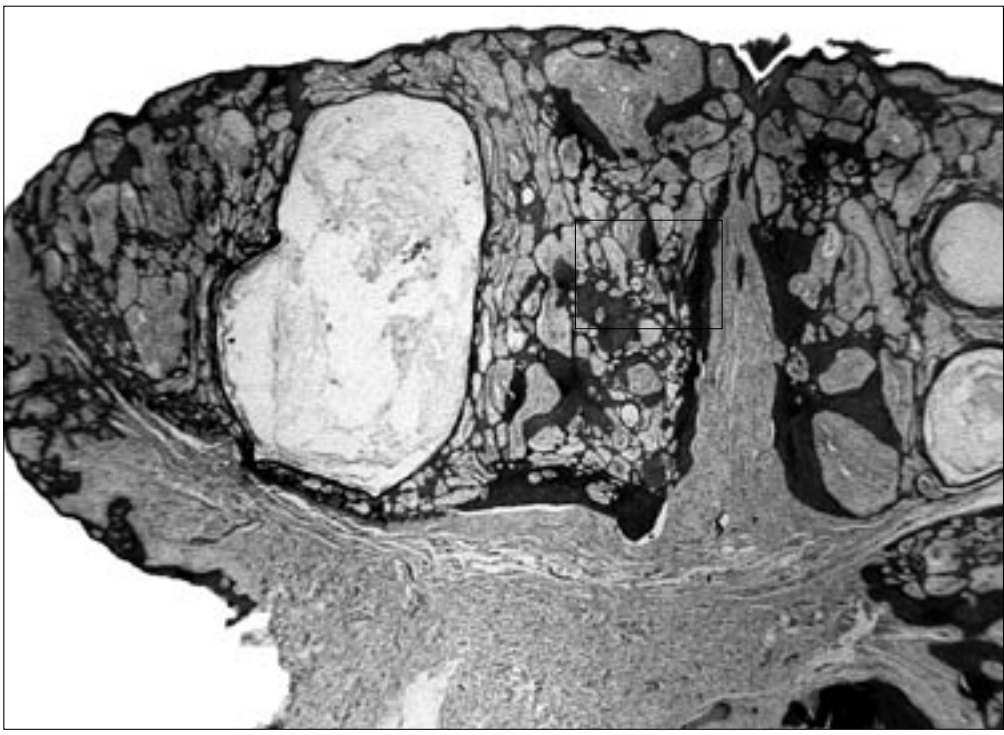
In Abgrenzung von all diesen Klassifikationsversuchen propagierte Krompecher eine Einteilung der Hautkarzinome nach zytologischen Kriterien. *»Denn entweder,«* erklärte er, *»besteht ein Tumor aus Stachelzellen … oder aus Basalzellen… Dies ist aber stets klar und deutlich erkennbar und diese Konstanz des Zellcharakters bildet für die Hautkrebse… ein sicheres cellulär morphologisches Einteilungsprinzip.«* Durch diese Unterscheidung sei *»eine neue reale Grundlage zur Gruppierung und Klassifikation der Hauttumoren auf cellulär morphologischer resp. histogenetischer Grundlage gegeben, und dieser festen Grundlage werden wohl über kurz oder lang auch alle bisher gebräuchlichen Einteilungsprinzipien der Hauttumoren im besonderen weichen müssen.«*

Weichen mussten dem »cellulär morphologischen Einteilungsprinzip« nicht nur die alten Klassifikationen, sondern auch der alte Name. Hatte Krompecher noch drei Jahre zuvor vom »drüsenartigen Oberflächenepithelkrebs« gesprochen und *»somit die Benennung der Architektur der Epithelgebilde nach«* gewählt, sprach er sich nun dafür aus, *»bei der Benennung der Hautkrebse den Charakter der Zellen zum Ausdruck zu bringen und die Carcinome, welche aus Stachelzellen d. h. aus großen, bläschenförmigen schwachgefärbten Zellen des stratum spinosum bestehen, Stachelzellen-Carcinome, Carc. spinocellulare, und diejenigen, welche aus Basalzellen d.h. den kleinen ovalen oder länglichen intensiv gefärbten Zellen des stratum basale bestehen, als Basalzellen-Krebse, Carc. basocellulare, zu bezeichnen.«* Von diesem Zeitpunkt an war der Name Basalzellkarzinom fest etabliert.

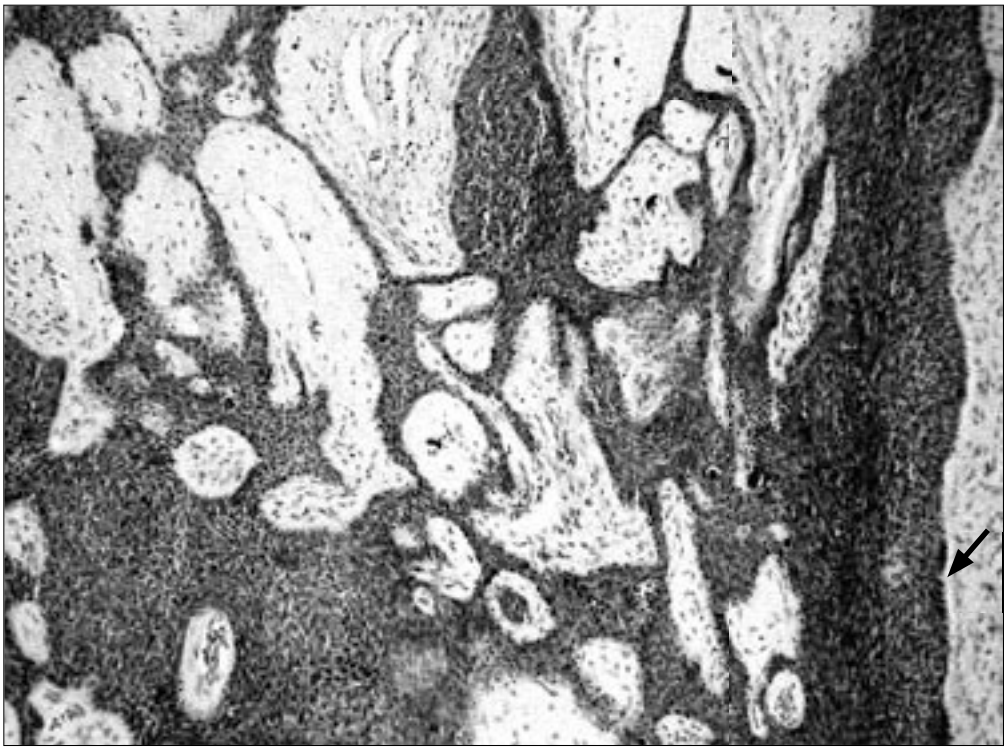
Das ist es!

Es handelt sich um ein fibroepitheliales Basalzellkarzinom, das im Jahre 1953 von Hermann Pinkus ursprünglich als »Präkanzerose« (»prämaligner fibroepithelialer Tumor der Haut«) beschrieben wurde, inzwischen jedoch als besondere Variante des Basalzellkarzinoms gilt. Die Diagnose eines Fibroepithelioma Pinkus ist anhand des klinischen Bildes nicht mit Sicherheit zu stellen. Man sieht jedoch einen exophytischen Tumor, der offenbar maligne ist. Für die Malignität des Tumors spricht sein großer Durchmesser, der sich anhand der Hautfelderung abschätzen lässt und bei wenigstens 2 cm liegt. Weitere Zeichen der Bösartigkeit sind die mehrbogige Begrenzung und die oberflächlichen Ulcerationen. Zwar können auch gutartige Tumoren ulzerieren (insbesondere exophytische, die leicht traumatisiert werden), doch sind solche verletzungsbedingten Ulcera in der Regel auf eine Stelle beschränkt. Im vorliegenden Fall finden sich dagegen mehrere kleine, isoliert gelegene, verkrustete Ulcerationen, die auf fokale Ernährungsstörungen hindeuten und damit für Malignität sprechen.

Von der Oberfläche des Tumors wird das Licht reflektiert. Dies spricht für eine glatte, kompakte Hornschicht und damit gegen die Annahme eines Plattenepithelkarzinoms. Exophytische Melanome können zwar amelanotisch sein, weisen aber in der Regel wenigstens fokal Spuren von Pigment auf. Die scharfe Begrenzung des Tumors spricht gegen das Vorliegen eines Sarkoms. Insofern lässt das klinische Bild in erster Linie an ein exophytisches Adnexkarzinom oder Basalzellkarzinom denken. Basalzellkarzinome sind sehr viel häufiger und weisen bei stark exophytischem Wachstum meist Merkmale eines Fibroepithelioma Pinkus auf.



▲ *Fibroepithelioma Pinkus – diese Variante des Basalzellkarzinoms ist durch exophytisches Wachstum und schmale, anastomosierende Zellstränge gekennzeichnet, von denen größere Tumorzellverbände ihren Ausgang nehmen.*



▼ *Von den schmalen Zellsträngen gehen größere Verbände basophiler Zellen aus, die zum Rande hin eine Palisadenstellung aufweisen und zum Teil durch schmale Spalten (»Clefts«, Pfeil) vom umgebenden Stroma abgegrenzt sind.*

Dermatologie – einmal anders

Nichts mehr drin – das Mysterium des tumorfreien Nachexzidates

Ein Basalzellkarzinom wird exzidiert. Die Exzision erfolgt unvollständig, womöglich nur zur Sicherung der Diagnose. Vom behandelnden Arzt wird eine Nachexzision vorgenommen. Im Nachexzidat werden keine Tumorreste mehr gefunden.

Diese Abfolge der Ereignisse ist nicht selten. Nach Literaturangaben schwankt die Zahl tumorfreier Nachexzidate im Anschluss an Probebiopsien von Basalzellkarzinomen zwischen 20 und 93 %. In einer aktuellen Studie aus Kalifornien wurde die Rate tumorfreier Nachexzidate nach Probebiopsien für Basalzellkarzinome mit 20 % und für spinozelluläre Karzinome mit 40 % angegeben (Swetter SM et al; J Cutan Pathol 2003; 30: 139–146). In unserem eigenen Material sind die Raten geringer. Von 100 konsekutiven Basalzellkarzinomen, von denen wir sowohl eine Probebiopsie als auch das Nachexzidat erhielten, wiesen nur 6 im Nachexzidat keine Tumorresiduen auf. Bei 100 konsekutiven spinozellulären Karzinomen lag die entsprechende Rate bei 8 %. Wenn bei der Primärexzision die vollständige Entfernung des Tumors angestrebt wurde, sind Nachexzidate ohne Tumornachweis allerdings viel häufiger. Von 722 Nachexzidaten, die uns im Jahre 1998 zugingen, wiesen 278 keine Tumorreste auf. Wenn man 62 Nachexzidate von Melanomen abrechnet, die bereits primär vollständig entfernt worden waren, lag der Anteil tumorfreier Nachexzidate bei 216 von 660 Fällen, entsprechend 32,7 %.

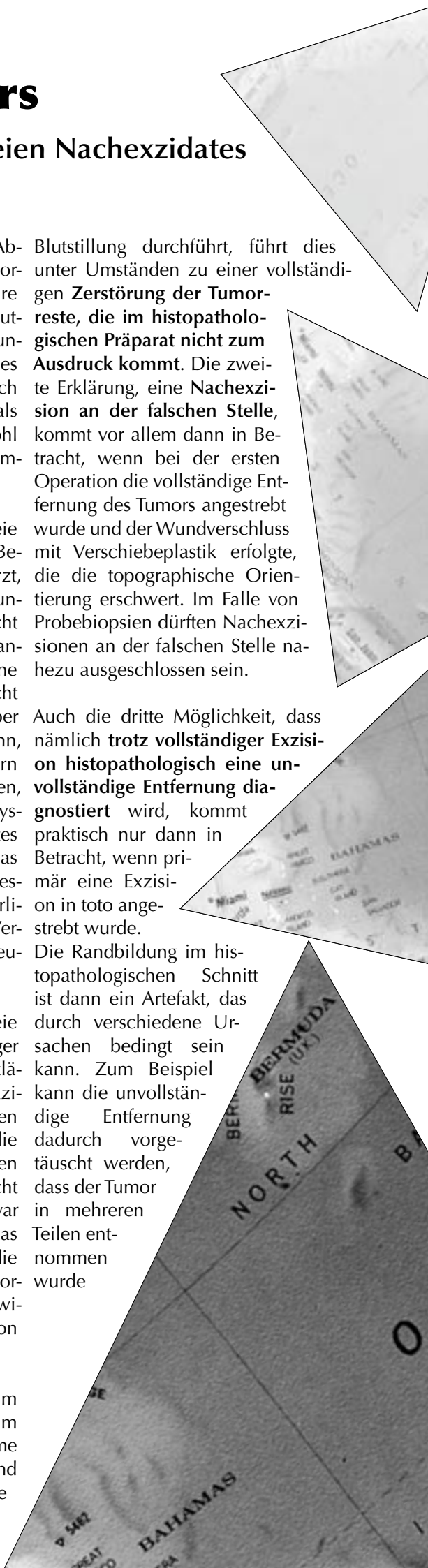
Das Fehlen von Tumorresten im Nachexzidat ist Patienten nicht leicht zu vermitteln. Hat der Doktor vielleicht an der falschen Stelle geschnitten, und in der Haut schlummern nach wie vor Reste des Karzinoms? Oder war die Nachexzision von vorne herein unnötig? Wenn ohnehin kein Tumor mehr gefunden wurde, wozu der ganze Aufwand? Wozu vor allem die große Narbe anstelle des kleinen, unauffälligen Närbchens, das aus der Probebiopsie resultierte? Auch Mitarbeiter von Abrechnungsstellen haben mit tumorfreien Nachexzidaten mitunter ihre Schwierigkeiten. So wurde einem Hautarzt unlängst Abrechnungsbetrug unterstellt, nur weil er die Exzision eines durch Probebiopsie histopathologisch gesicherten Basalzellkarzinoms als »Tumorchirurgie« deklarierte, obwohl sich im Nachexzidat keine Karzinomreste mehr fanden.

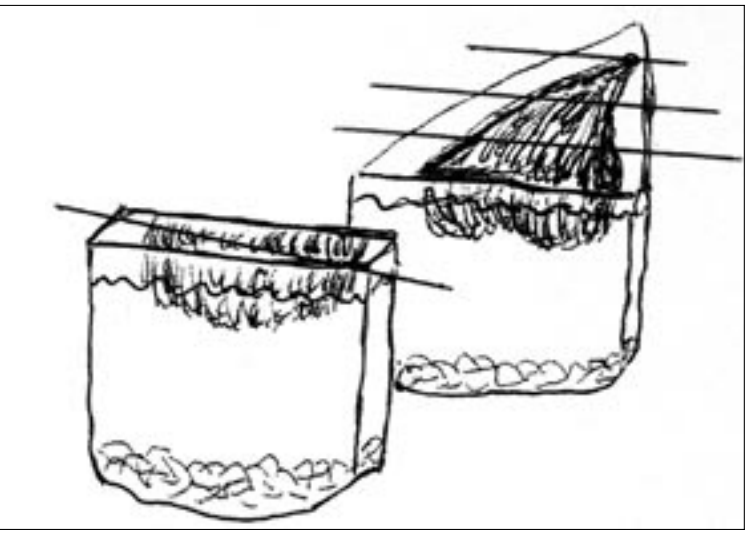
Mit anderen Worten sind tumorfreie Nachexzidate ein Ärgernis für alle Beteiligten – für den behandelnden Arzt, den verunsicherten Patienten, den unbedarften Kassenmitarbeiter und nicht zuletzt den Histopathologen, der angesichts der Befunddiskrepanz seine eigene Kompetenz und Sorgfaltspflicht in Frage gestellt sieht. Wenn man aber einen Tatbestand nicht ändern kann, darf man sich von ihm nicht ärgern lassen, und dies gelingt am besten, wenn man ihn genau kennt. Das Mysterium des tumorfreien Nachexzidates sollte kein Mysterium sein. Für das spurlose Verschwinden von Tumorresten wird es ebenso wenig übernatürliche Gründe geben wie für das Verschwinden von Schiffen und Flugzeugen im Bermuda-Dreieick.

Im Prinzip gibt es für tumorfreie Nachexzidate nach unvollständiger Entfernung eines Tumors nur fünf Erklärungsmöglichkeiten: 1. das erste Exzidat gab den ursprünglich erfolgten Eingriff nur unvollständig wider, 2. die Nachexzision erfolgte an der falschen Stelle, 3. das erste Exzidat wurde nicht korrekt beurteilt und der Tumor war bereits vollständig entfernt, 4. das Nachexzidat enthielt Tumorreste, die übersehen wurden, und 5. die Tumorreste bildeten sich im Zeitraum zwischen erster und zweiter Operation vollständig zurück.

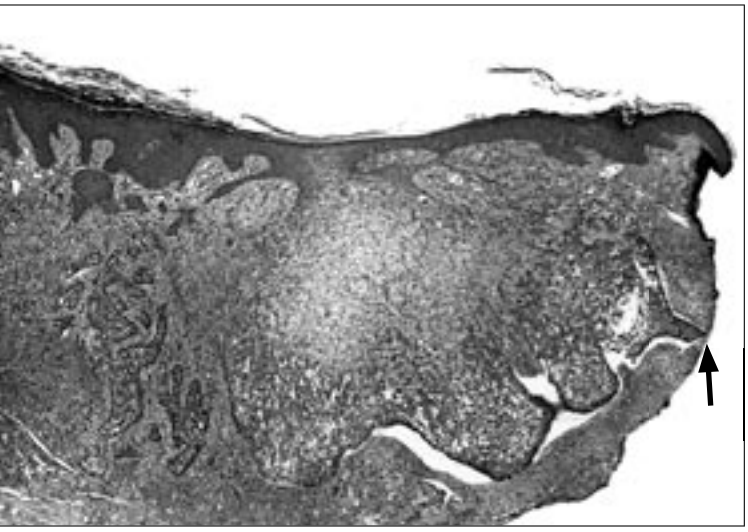
Jede dieser Möglichkeiten kann im Einzelfall zutreffend sein. Wenn zum Beispiel ein Chirurg nach Entnahme eines Probebiopsates den Wundgrund kürettiert oder eine elektrokaustische Blutstillung durchführt, führt dies unter Umständen zu einer vollständigen **Zerstörung der Tumorreste, die im histopathologischen Präparat nicht zum Ausdruck kommt**. Die zweite Erklärung, eine **Nachexzision an der falschen Stelle**, kommt vor allem dann in Betracht, wenn bei der ersten Operation die vollständige Entfernung des Tumors angestrebt wurde und der Wundverschluss mit Verschiebeplastik erfolgte, die die topographische Orientierung erschwert. Im Falle von Probebiopsien dürften Nachexzisionen an der falschen Stelle nahezu ausgeschlossen sein.

Auch die dritte Möglichkeit, dass nämlich **trotz vollständiger Exzision histopathologisch eine unvollständige Entfernung diagnostiert** wird, kommt praktisch nur dann in Betracht, wenn primär eine Exzision in toto angestrebt wurde. Die Randbildung im histopathologischen Schnitt ist dann ein Artefakt, das durch verschiedene Ursachen bedingt sein kann. Zum Beispiel kann die unvollständige Entfernung dadurch vorgetäuscht werden, dass der Tumor in mehreren Teilen entnommen wurde

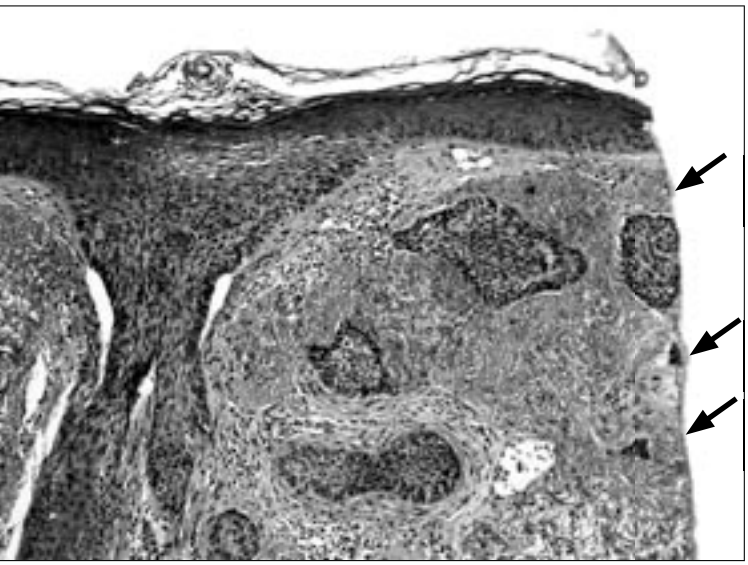




◄ *Erfolgt der Anschnitt des Gewebeblockes nicht in der gleichen Ebene, in der das Präparat zugeschnitten wurde, sondern leicht tangential, endet er nicht an der Seite, sondern an der Vorderfläche des Präparates. Da das Exzidat nicht in seiner gesamten Breite dargestellt wird, kann die Randbildung eines vollständig entfernten Tumors vorgetäuscht werden.*



◄ *Sehr knapp exzidiertes Basalzellkarzinom, das fokal bis in unmittelbare Nähe des Schnittrandes reicht (Pfeil). Bei kompletter Randschnitt-Diagnostik wäre dieser Tumorausläufer in einem Randschnitt nachweisbar; eine unvollständige Entfernung des Basalzellkarzinoms würde vorgetäuscht.*



◄ *Unvollständig entferntes Basalzellkarzinom. Der Außenrand des Exzidates wurde vor dem Zuschneiden im Labor mit einer Gewebefarbe markiert, die sich nun am Schnittrand wiederfindet (in diesem Schwarz-Weiß-Bild als homogener Streifen erkennbar; siehe Pfeile). Eindeutige Befunde wie dieser lassen an der Unvollständigkeit der Exzision keinen Zweifel.*

oder während der Entnahme oder des Transportes zerfallen ist, wie dies vor allem bei ulzerierten oder zystischen Tumoren immer wieder vorkommt.

Eine andere mögliche Ursache ist ein fehlerhafter Anschnitt des Gewebes. Diesbezüglich muss man sich vor Augen halten, dass Exzidate nach dem Eintreffen im Labor üblicherweise in etwa 2 mm dicke Scheiben zerteilt werden. Diese Gewebescheiben werden entwässert, in Paraffin eingegossen und dann mit dem Mikrotom angeschnitten, um die für die histopathologische Diagnostik erforderlichen zarten Schnitte von etwa 4 µm Dicke zu erhalten. Erfolgt der Anschnitt mit dem Mikrotom nicht orthograd, d. h. in der ursprünglichen Schnittebene, sondern leicht tangential, kann es geschehen, dass er auf einer Seite an der Vorderfläche des Paraffinblockes endet und dass somit anstelle des echten Exzidatrandes ein Rand zur Darstellung gelangt, der erst durch die Zerteilung des Gewebestückes im Labor geschaffen wurde.

Meist gelingt es auch in solchen Fällen, eine echte Randbildung von einer durch Schräganschnitt vorgetäuschten abzugrenzen. So finden sich am echten Schnittrand häufig reichlich Erythrozyten, was beim artefiziell bedingten Schnittrand nicht der Fall ist. Darüber hinaus werden bei klinischem Malignitätsverdacht die Außenflächen eines Exzidates vor dem Zuschnitt im Labor in der Regel mit einer Gewebefarbe markiert. Findet sich diese Gewebefarbe später am Schnittrand wieder, kann von einer korrekten Aufarbeitung ausgegangen werden, während das Fehlen der Farbe am Schnittrand auf einen Schräganschnitt hindeutet. Absolute Sicherheit ist aber auch durch die Farbmarkierung der Außenseiten nicht zu erzielen. Manchmal haftet die Farbe nicht gut, so dass der echte Schnittrand nicht markiert ist. Die Randbildung von Tumoranteilen wird dann möglicherweise auf ein Schnittartefakt zurückgeführt, so dass trotz unvollständiger Entfernung fälschlich von einer Exzision in toto ausgegangen wird. Umgekehrt kann die Farbe durch Einrisse des Gewebes, Tubuli oder zystische Strukturen ins Innere eindringen und dann an einem artefiziell bedingten Schnittrand nachweisbar sein. In solchen Fällen besteht die Gefahr, dass trotz vollständiger Exzision eine unvollständige Entfernung diagnostiziert wird.

Erfolgt die Gewebeaufarbeitung nicht in parallelen Schnittstufen, sondern mit zusätzlichen Randschnitten zum Zwecke der »lückenlosen Schnittrandkontrolle,« spielen Artefakte durch tangentialen Anschnitt keine Rolle. Trotzdem ist die Wahrscheinlichkeit einer vorgetäuschten Randbildung von Tumoranteilen noch größer, denn wenn bei knappen Exzisionen die letzten Tumorausläufer nur durch eine schmale Bindegewebslamelle vom Schnittrand getrennt werden, sind sie mit an

Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit im Randschnitt nachweisbar. In der großen Mehrzahl der Fälle spielen diese Probleme keine Rolle. Wenn histopathologisch randbildende Tumoranteile zu sehen sind, handelt es sich in der Regel um einen eindeutigen Befund. Im Einzelfall sind Fehler aber nicht auszuschließen, unabhängig von der verwendeten Methode der Schnittrandkontrolle. Dies kann dazu führen, dass trotz vollständiger Tumorentfernung eine Randbildung diagnostiziert wird und dann später im Nachexzidat keine Tumorreste mehr vorhanden sind. Tumorfreie Nachexzidate im Anschluss an Probebiopsien sind durch solche Fehler allerdings kaum zu erklären.

Dagegen kommt die vierte Möglichkeit, nämlich **übersehene Tumorreste im Nachexzidat,** auch im Anschluss an Probebiopsien als Erklärung für das Mysterium des tumorfreien Nachexzidates in Betracht. Bei jeder histopathologischen Untersuchung muss man in Rechnung stellen, dass nur ein kleiner Teil der Gewebeprobe tatsächlich beurteilt wird. Wenn man beispielsweise ein Exzidat von 10 mm Länge komplett aufarbeitet, indem man es in Querscheiben von etwa 2 mm Dicke zerlegt und von jeder dieser Scheiben 5 Schnitte mit einer Dicke von 4 µm anfertigt, die schließlich zur Ansicht gelangen, dann heißt dies nichts anderes, als dass nur 100 von 10.000 µm untersucht werden, also lediglich ein Prozent. Natürlich ist davon auszugehen, dass durch das vollständige Durchlamellieren des Exzidates dieses eine Prozent eine repräsentative Probe darstellt und dass ein pathologischer Prozess deshalb in wenigstens einer der zahlreichen Schnittebenen zur Darstellung gelangt. Wenn es aber um winzige Reste eines vorbiopsierten Tumors geht, können diese durchaus zwischen den gewählten Schnittebenen gelegen sein und somit dem histopathologischen Nachweis entgehen.

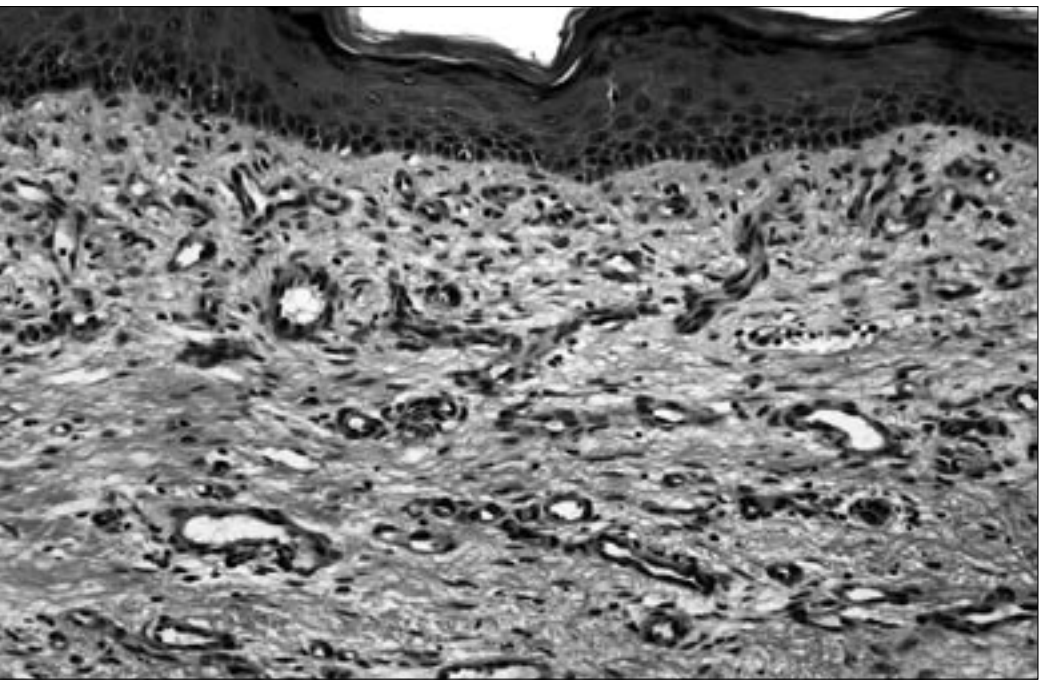
Zudem kann es außerordentlich schwierig sein, isolierte epitheliale Tumorzellen in einer frischen Narbe zu erkennen, in der gleichzeitig neugebildete Endothelzellen, Fibrozyten und Entzündungszellen vorhanden sind, die Epithelzellen simulieren können. Häufig weisen Tumorzellreste nämlich weder grobe Kernatypien oder Mitosen noch eine Verhornung als sicheres Zeichen epithelialer Differenzierung auf. Um isolierte Epithelzellen innerhalb einer Narbe zu identifizieren, müssten an allen Schnittebenen immunhistochemische Untersuchungen mit Keratin-Antikörpern erfolgen, was schon aus Kostengründen nicht durchführbar ist. Ferner wäre der Nachweis isolierter Keratin-positiver Zellen schwer zu interpretieren, da letztere auch Anschnitten alterierter Adnexstrukturen entsprechen könnten. Erst ab einer gewissen Größe, wenn eine Kohärenz der Zellen oder bestimmte architektonische Eigenschaften, wie zum Beispiel eine randständige Palisadenstellung, zu Tage treten, sind Tumorzellreste sicher als solche erkennbar.

Ein besonderes Problem bei der Beurteilung von Nachexzidaten stellt die Erkennung intraepidermaler Reste eines Plattenepithelkarzinoms dar. Im frühen in-situ-Stadium weisen Plattenepithelkarzinome meist nur diskrete Atypien in Form leicht vergrößerter, hyperchromatischer Kerne mit geringfügigen Größenschwankungen auf. Die neoplastischen Keratinozyten erscheinen fokal dicht gedrängt und unregelmäßig verteilt, Mitosen sind leicht vermehrt, atypische Mitosen fehlen. Gewöhnlich erlauben diese Veränderungen die Diagnose eines Carcinoma in situ. In Nachexzisaten wird die Beurteilung jedoch dadurch erschwert, dass zusätzlich Zeichen der Wundheilung vorliegen, die denen eines in-situ-Karzinoms ähnlich sind. Auch im Rahmen der Wundheilung zeigen Keratinozyten leicht vergrößerte, hyperchromatische Kerne, leichte Kerngrößenschwankungen und vermehrt Mitosen. In diesem Milieu sind Reste des Carcinoma in situ nur dann zu identifizieren, wenn die Atypien stärker ausgeprägt sind oder zusätzliche Veränderungen, wie zum Beispiel eine Akantholyse, vorliegen. In initialen Stadien werden Reste eines Carcinoma in situ dagegen leicht übersehen.

In der Literatur wird das Problem des Übersehens von Tumorresten fast durchweg übergangen. In Studien über Nachexzidate werden Art und Intensität der Gewebeaufarbeitung nur selten mitgeteilt, und die Frage, in wie vielen Fällen durch zusätzliche Stufenschnitte doch noch Tumorreste nachzuweisen sind, wird nicht gestellt. Zu den Ausnahmen zählt diesbezüglich eine Studie aus dem Jahre 1999, in der es um die Inzidenz von Resten eines durch Probebiopsie gesicherten Basalzellkarzinoms ging, wenn zum Zeitpunkt der Nachexzision klinisch kein Tumor mehr zu sehen war. In diesen Fällen waren nur in 66 % Tumorresiduen nachweisbar, obwohl die Autoren hervorhoben, dass die Gewebeblöcke in Stufenschnitten völlig aufgebraucht wurden (Holmkvist et al.; J Am Acad Dermatol 1999; 41: 600 – 605). Natürlich ist nicht auszuschließen, dass den Untersuchern trotz der aufwendigen Aufarbeitung ihres Materials kleine Tumorzellreste entgangen sind, aber für das Fehlen solcher Reste in immerhin einem Drittel des Materials sind wahrscheinlich auch andere Gründe verantwortlich. Da sich die genannte Studie ausschließlich auf Probebiopsien bezog, dürften Nachexzisionen an der falschen Stelle oder die vollständige Entfernung des Tumors beim ersten Eingriff als Erklärung für das Fehlen von Tumorresiduen keine Rolle spielen. Somit kommt als Erklärung vor allem die fünfte Möglichkeit in Betracht, nämlich die **vollständige Rückbildung der Tumorreste im Zeitraum zwischen erster und zweiter Operation.**

Eine Spontanregression, das heißt die Rückbildung von Tumorverbänden ohne jegliche oder zumindest ohne adäquate Therapie, ist bei epithelialen Tumoren nicht selten. Dies gilt zum einen für Keratoakanthome und für die Frühstadien des Plattenepithelkarzinoms, von der solaren Keratose (z. B. Frost C et al., J Invest Dermatol 2000; 115: 273 – 277) bis hin zum Morbus Bowen (z. B. Chisiki M et al, Br J Dermatol 1999; 140: 939 – 944). Zum anderen sind Regressionsphänomene nach Literaturangaben bei bis zu 66 % aller Basalzellkarzinome feststellbar (Hunt et al., Br J Dermatol 1994; 130: 1–8). Zu den histopathologischen Regressionszeichen zählen umschriebene tumorfreie Zonen inmitten der Läsion, eine Fibrose des Stratum papillare und eine erhöhte Zahl von Blutgefäßen mit prominenten Endothelien, wie sie für Granulationsgewebe bzw. frische Narben typisch sind. Hinzu kommen Einzelzellnekrosen von Keratinozyten,

◀ *Basalzellkarzinom mit partieller Regression. Am linken Bildrand sieht man Reste des Basalzellkarzinoms, an die sich zur rechten Seite hin eine oberflächliche Fibrose mit wandverdickten, vorwiegend perpendikulär verlaufenden Venolen anschließt.*

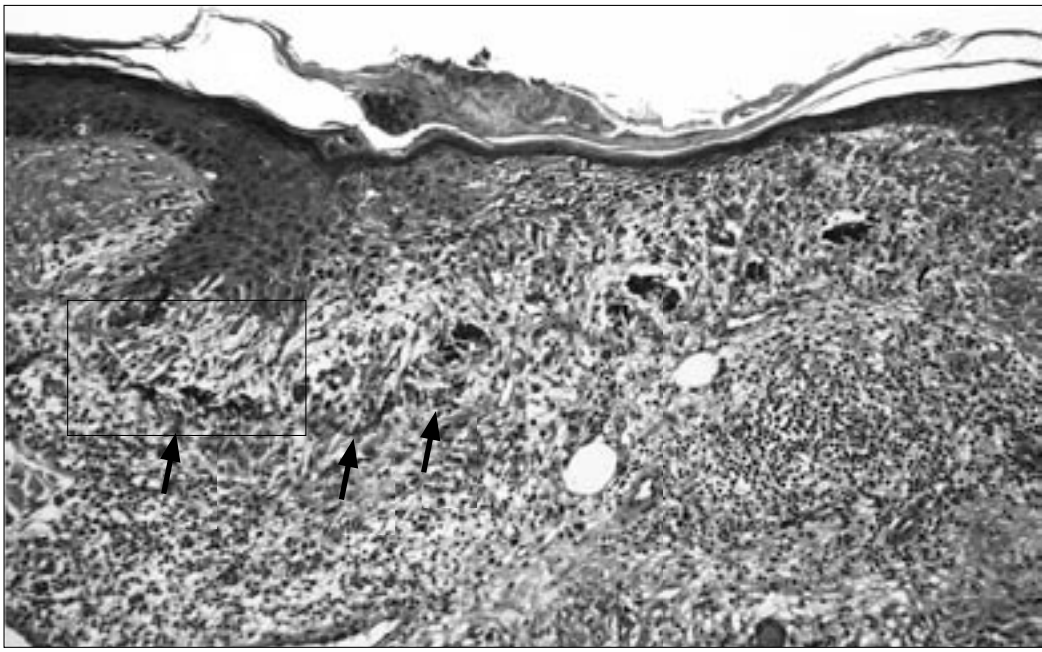


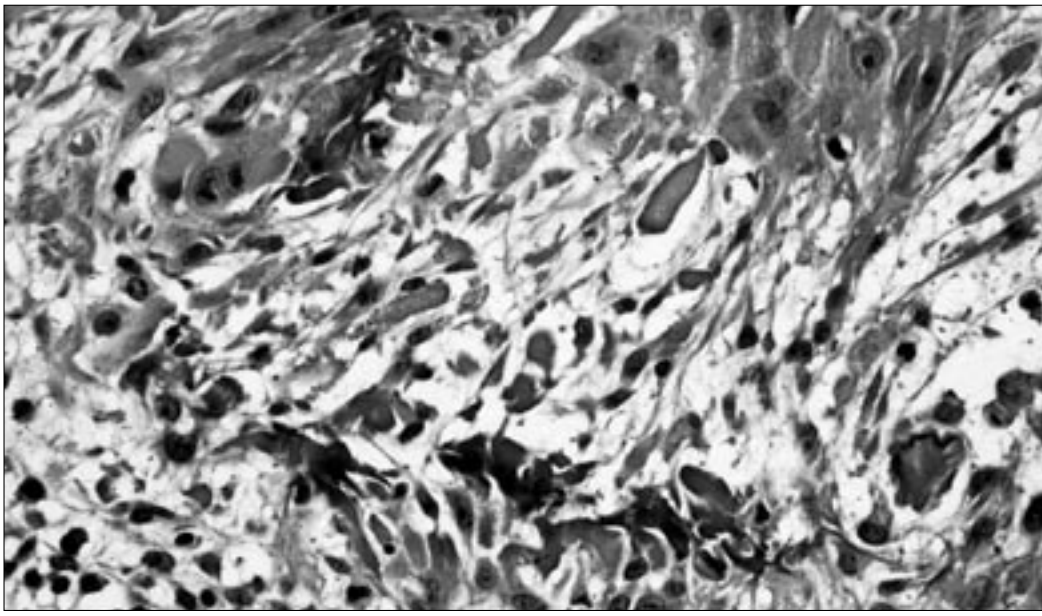
◀ *Die Fibrose mit verzweigten, wandverdickten Venolen weist darauf hin, dass sich das Basalzellkarzinom auch auf diesen Bereich erstreckte und sich dann unter Ausbildung einer oberflächlichen Narbe zurückgebildet hat.*

zuweilen Niederschläge von Amyloid, das aus Keratinpeptiden untergegangener Keratinozyten gebildet wird, sowie ein Lymphozyteninfiltrat mit Dominanz von T-Helfer-Zellen, die Zeichen der Aktivierung aufweisen (z. B. Expression des Interleukin-2-Rezeptors).

Eine Reihe von Argumenten spricht dafür, dass die histopathologischen Regressionszeichen einen authentischen pathophysiologischen Vorgang widerspiegeln. Erstens zeichnen sich Basalzellkarzinome durch enge Wechselbeziehungen zwischen epithelialen Tumorzellen und bindegewebigem Stroma aus. Zum Beispiel überleben Tumorzellen nicht, wenn sie ohne ihr Stroma auf gesunde Hautpartien des gleichen Probanden transplantiert werden. Insofern ist leicht vorstellbar, dass die Bindegewebsveränderungen, die mit der Heilung einer Biopsiewunde verbunden sind, zu einem Absterben von Tumorzellen führen. Diese Überlegung wird durch die Beobachtung gestützt, dass tumorfreie Nachexzidate nach Shave-Biopsien, die zu einer flächenhaften Veränderung des Stromas führen, häufiger sind als nach Punch-Biopsien (Swetter SM et al; J Cutan Pathol 2003; 30: 139 – 146). Zweitens zeigen Basalzellkarzinome auch klinisch häufig Regressionszeichen in Form umschriebener weißlicher Verfärbungen mit verstrichener Oberflächentextur. Drittens wurde für das so genannte »multizentrische« Basalzellkarzinom die Klonalität der Tumorzellen nachgewiesen, was dafür spricht, dass die »Multizentrizität« keine inhärente Eigenschaft des Tumors, sondern Folge fokaler Rückbildungsprozesse ist (Saldanha G et al.; Br J Dermatol 2002; 147: 931 – 935). Und viertens bleiben bei unvollständiger Entfernung von Basalzellkarzinomen Rezidive in der Regel aus. Die Rezidivrate liegt in solchen Fällen nach Literaturangaben zwischen 12 und 67 % und ist somit deutlich niedriger als die Rate der Nachexzidate, in denen noch Tumorreste zu finden sind (z. B. Bieley et al., J Am Acad Dermatol 1992; 26: 754 – 756; Breuninger et al., Hautarzt 1992; 43: 561 – 565). Mit anderen Worten ist damit zu rechnen, dass sich

► *Nachexzidat eines unvollständig entfernten, superfiziellen Basalzellkarzinoms. Inmitten der Narbe sieht man oberflächliche Strukturen, die in Form und Anordnung an Verbände eines oberflächlichen Basalzellkarzinoms erinnern. Zur Tiefe hin ist eine palisadenartige Zellreihe angedeutet (Pfeile).*





► *Die Zellen sind in diesem Bereich nekrotisch und nicht mehr als Tumorzellen eines Basalzellkarzinoms erkennbar. Einzelne Zellen waren schwach Keratin-positiv. Wahrscheinlich handelt es sich um untergehende Reste des vordiagnostizierten superfiziellen Basalzellkarzinoms.*

die Tumorreste, die in Nachexzidaten festgestellt werden, vielfach in einem Stadium der Rückbildung befinden und dass tumorfreie Nachexzidate um so häufiger sind, je später die Nachexzision erfolgt.

Leider sind zuverlässige Aussagen darüber, welche Basalzellkarzinome sich zurückbilden und welche rezidivieren werden, nicht möglich. In der Literatur wurden diesbezüglich mehrere Kriterien postuliert, die Ergebnisse unterschiedlicher Studien sind jedoch höchst widersprüchlich. So sollen einigen Studien zufolge eine große Eindringtiefe der Tumorverbände, ein großer klinischer Tumordurchmesser, der sklerosierende Typ des Basalzellkarzinoms, Unregelmäßigkeiten in der Palisadenstellung der äußeren Zellreihe und ein nur gering ausgeprägtes Lymphozyteninfiltrat auf eine höhere Rezidivneigung hinweisen, während andere Untersucher für jedes dieser Kriterien keine prognostische Relevanz feststellen konnten. Es hat den Anschein, als seien Rezidive um so häufiger, je mehr Tumormasse verblieben ist, und als seien die meisten der genannten Kriterien (z. B. großer Tumordurchmesser, sklerosierender Subtyp) Indikatoren für eine große Restmasse des Tumors. Insofern ist nach Probebiopsien und bei breiter Randbildung des Tumors mit einem geringeren Anteil tumorfreier Nachexzidate und einer höheren Rezidivrate zu rechnen, als wenn nach Exzisionen, die die vollständige Tumorentfernung zum Ziel hatten, nur fokal kleine Ausläufer des Basalzellkarzinoms am Schnittrand nachweisbar sind.

Zusammenfassend sind tumorfreie Nachexzidate kein Mysterium, sondern ein häufiges und gut erklärbares Phänomen, dem verschiedene Mechanismen zugrunde liegen können. Wenngleich die Relevanz dieser Mechanismen für den Einzelfall schwer abzuschätzen ist, scheint die Regression des Resttumors zumindest für Basalzellkarzinome am wichtigsten zu sein, denn sie steht in Einklang mit der geringen Rezidivrate nach unvollständiger Entfernung.

Welche **Konsequenzen für die praktische Patientenversorgung** ergeben sich aus der Häufigkeit tumorfreier Nachexzidate und der Seltenheit von Rezidiven? Diese Frage wird in der Literatur ganz unterschiedlich beurteilt. Am einen Ende des Meinungsspektrums steht die Empfehlung eines *»konservativen Managements unvollständig exzidierter Basalzellkarzinome.«* In Einklang mit dem Gebot des *»primum non nocere«* soll *»bei Patienten, deren exzidierte kutane Basalzellkarzinome histologische Zeichen der Randbildung aufweisen,«* anstelle einer sofortigen Nachexzision *»ein konservatives Vorgehen mit genauer Beobachtung bis zur Manifestation eines Rezidivs«* angestrebt werden (Hauben DJ et al., Plast Reconstr Surg 1982; 69: 110–116). Am anderen Ende des Spektrums steht die Forderung nach der vollständigen Exzision von Basalzellkarzinomen bis zum Nachweis tumorfreier Schnittränder. Wichtigstes Argument für diese aggressivere therapeutische Einstellung ist die größere Schwierigkeit der Exzision von Rezidivtumoren, wenn diese einmal klinisch manifest geworden sind. Die Autoren der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft haben sich den letzten Standpunkt zu eigen gemacht. Sie schreiben lapidar: *»Die operative Therapie mit histologischer Absicherung stellt das Standardvorgehen in der Behandlung von Basalzellkarzinomen dar. Im Gesicht und insbesondere beim infiltrativen Typ müssen immer Nachoperationen bis zum Nachweis tumorfreier Schnittränder erfolgen«* (Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen. München: Zuckschwerdt, 2003). Die Tatsache, dass sich über die Hälfte aller unvollständig entfernten Basalzellkarzinome spontan zurückbilden, wird in den Leitlinien mit keinem Wort erwähnt.

Angesichts der in allen entsprechenden Studien klar dokumentierten Rückbildungstendenz unvollständig exzidierter Basalzellkarzinome ist der apodiktische Standpunkt, der in den Leitlinien der DDG zum Ausdruck kommt, ebenso wenig haltbar wie der grundsätzliche Verzicht auf Nachexzisionen. Im Prinzip muss über das therapeutische Vorgehen in jedem Einzelfall entschieden werden, wobei neben dem grundsätzlichen Ziel der vollständigen Tumorentfernung auch andere Faktoren zu berücksichtigen sind, wie das vermutliche Volumen der verbliebenen Tumorreste, die technische Schwierigkeit einer Nachexzision, deren voraussichtliches kosmetisches Ergebnis und nicht zuletzt der Wille des Patienten. Ein Patient, der über das gewöhnliche Verhalten von Basalzellkarzinomen aufgeklärt ist, kann ohne weiteres in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden und wird sich nicht wundern, wenn im histopathologischen Befundbericht ein tumorfreies Nachexzidat attestiert wird.

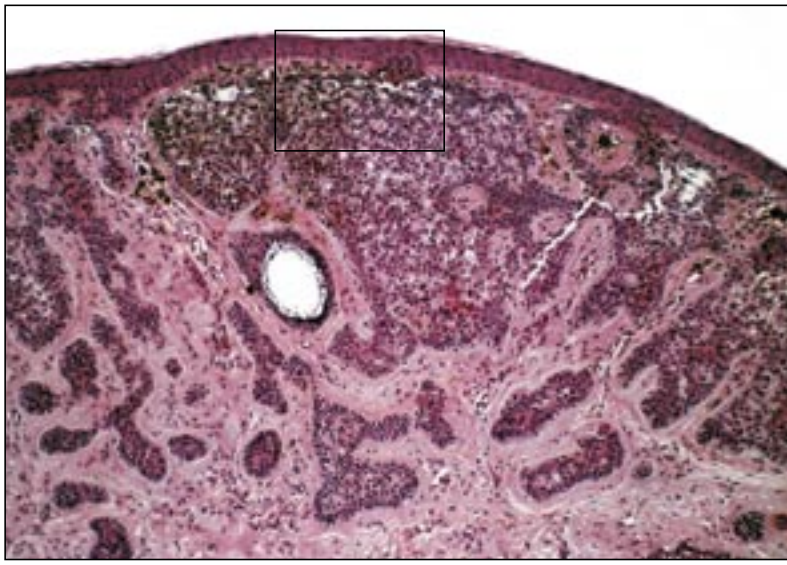
Wie sicher können Patienten sein, dass ihr Tumor in toto entfernt ist, wenn im Nachexzidat keine Reste mehr gefunden werden? Oder anders gefragt: wie groß ist die Gefahr, dass Tumorresiduen verblieben sind, weil die Nachexzision an der falschen Stelle erfolgte oder randbildende Tumorreste im Nachexzidat übersehen wurden? In der Literatur wurden diese Fragen bislang nicht gestellt. Einzige Ausnahme ist eine aktuelle Studie über die Effekte der Biopsie-induzierten Wundheilung auf die Regression von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen. Im Anschluss an Probebiopsien waren in 217 von 910 Fällen (24 %) keine Tumorreste im Nachexzidat nachweisbar, und in keinem dieser Fälle entwickelte sich in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu sieben Jahren ein Tumorrezidiv (Swetter SM et al; J Cutan Pathol 2003; 30: 139–146). Diese Ergebnisse decken sich mit unseren eigenen Daten: in keinem der 278 tumorfreien Nachexzidate des Jahres 1998 kam es während der Nachbeobachtungszeit von inzwischen fünf Jahren zu einem Lokalrezidiv. Insofern ist den Patienten mit der Diagnose »Nachexzidat ohne Tumornachweis« sehr gedient, denn sie bedeutet mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit, dass sie sich wegen ihres Karzinoms keine Sorgen mehr zu machen brauchen. Tumorreste mögen sich auf mysteriös erscheinende Weise in Luft auflösen. Wenn sie aber einmal verschwunden sind, kehren sie nicht wieder zurück!

Klinische Befunde –histopathologisch erläutert

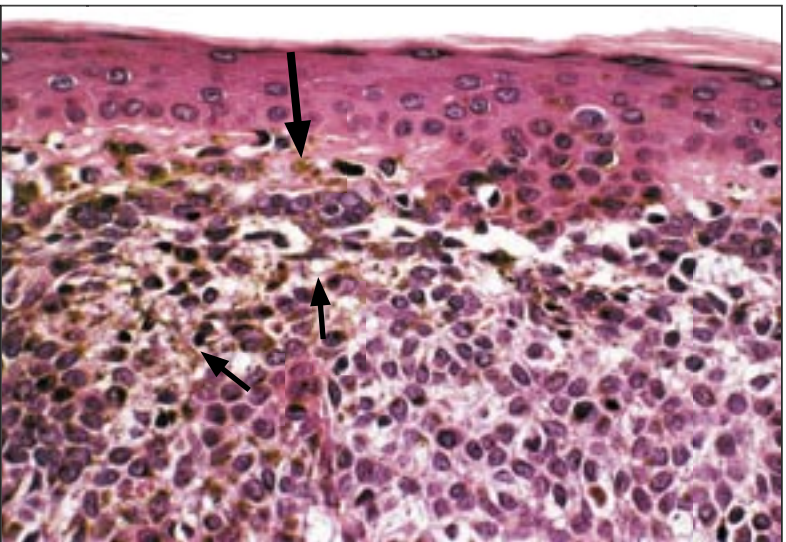
Basalzellkarzinome sind nach seborrhoischen Keratosen die häufigsten nicht-melanozytären Neoplasien, die klinisch als pigmentierte Tumoren in Erscheinung treten können. Der Anteil pigmentierter Tumoren an allen Basalzellkarzinomen liegt bei etwa 10 %. Die Zahlen verschiedener Studien gehen allerdings stark auseinander, da sich manche Angaben auf den klinischen Aspekt, andere auf den lichtmikroskopischen oder elektronenmikroskopischen Nachweis von Pigment beziehen. Zudem wird die Inzidenz vom Patientenkollektiv bestimmt; pigmentierte Basalzellkarzinome sind bei schwarzhaarigen Personen sehr viel häufiger als Personen mit hellen Haaren. Stark unterschiedlich ist auch der Pigmentgehalt, der von einer makroskopisch kaum wahrnehmbaren bis hin zu einer tiefschwarzen Pigmentierung reicht, die die klinische Abgrenzung vom malignen Melanom zuweilen schwer oder unmöglich macht.

Das Pigment in Basalzellkarzinomen wird von Melanozyten gebildet, die in die Tumorzellverbände eingebettet sind. Für das Zustandekommen dieses Phänomens gibt es unterschiedliche Erklärungen. Manche Autoren führen das Vorkommen von Melanozyten in

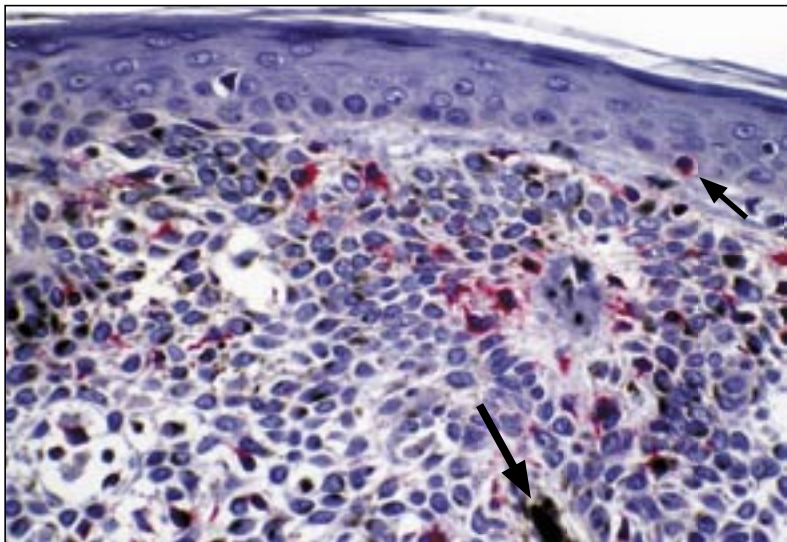
▲ *Trotz der starken Pigmentierung ist dieses Basalzellkarzinom anhand seines kleinknotigen Aufbaus mit »perlschnurartigem« Randsaum gut von einem Melanom zu unterscheiden.*



▲ *Pigmentiertes Basalzellkarzinom mit vorwiegend kleinknotigem Wachstumsmuster. Der Pigmentgehalt von Basalzellkarzinomen ist vom Tumortyp völlig unabhängig.*



▼ *Fokal sind Melanozyten anhand ihrer pigmentierten Dendriten erkennbar (kleine Pfeile). Melaninpigment findet sich außerdem in Tumorzellen und in Melanophagen der angrenzenden Dermis (großer Pfeil).*



▼ *Immunhistochemische Färbung mit dem Antikörper Melan A: rot markierte Melanozyten finden sich sowohl in der Basalzellschicht der Epidermis (kleiner Pfeil) als auch innerhalb der Tumorzellverbände. Keine Anfärbung des großen Melanophagen im bindegewebigen Stroma (großer Pfeil).*

Basalzellkarzinomen auf eine sekundäre Kolonisation zurück, die durch für Melanozyten chemotaktisch wirkende Faktoren hervorgerufen wird. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass bei der Entstehung von Basalzellkarzinomen aus Epidermis oder Follikelepithel Melanozyten der Basalzellschicht in die neoplastischen Epithelien eingeschlossen werden und dort die gleichen Funktionen erfüllen wie zuvor im normalen Epithel. Dementsprechend weisen alle Basalzellkarzinome Melanozyten auf, auch die nicht pigmentierten. Nur ist die Menge des von diesen Melanozyten gebildeten Pigmentes in der Regel so gering, dass es lichtmikroskopisch und klinisch nicht ins Auge fällt, wie dies in gleicher Form auch für die normale Pigmentbildung in der Epidermis gilt.

Neben kleinen, bipolaren, gering pigmentierten Melanozyten weisen pigmentierte Basalzellkarzinome jedoch auch größere Melanozyten mit dendritischem, stark pigmentiertem Zytoplasma auf, wie sie physiologischerweise im Follikelbulbus zu finden sind. Das Basalzellkarzinom ist ein Tumor mit follikulärer Differenzierung. Die neoplastischen Zellen entsprechen denen des Haarkeimes und vollziehen sozusagen den Beginn der embryonalen Follikelbildung nach, die ebenfalls durch das Auswachsen basophiler Zellen mit randständiger Palisadenstellung gekennzeichnet ist. Im weiteren Verlauf nehmen die Tumorzellen die Charakteristika follikulärer Matrixzellen an, die eng mit Melanozyten interagieren. Die Mechanismen, die dieser Interaktion zugrunde liegen, sind im einzelnen unbekannt; verschiedene Cytokine werden für die Aktivierung von Melanozyten verantwortlich gemacht. Da die starke Pigmentbildung auf die Anagenphase des Follikelzyklus beschränkt ist, ist von einer Aktivierung der Melanozyten durch ortsgebundene Faktoren auszugehen, die von Matrixzellen oder mesenchymalen Zellen der follikulären Papille gebildet werden. Infolge dieser Stimulation proliferieren die Melanozyten des Follikelbulbus, nehmen an Größe zu, entwickeln ein dendritisches Zytoplasma und bilden vermehrt Pigment. Das Pigment wird an die Matrixzellen abgegeben und findet sich schließlich im Haarschaft wieder, für dessen Farbe es verantwortlich ist.

Analoge Veränderungen finden sich in pigmentierten Basalzellkarzinomen. Die Pigmentbildung in Basalzellkarzinomen ist auf eine sehr weitgehende morphologische und funktionelle Differenzierung neoplastischer Zellen in Richtung auf Follikelmatrixzellen mit entsprechender Stimulation nicht-neoplastischer Melanozyten zurückzuführen.

zentrum für dermatopathologie freiburg • zentrum für dermatopathologie freiburg • zentrum für dermatopathologie freiburg • zentrum für dermatopathologie freiburg • zentrum für dermatopathologie freiburg • zentrum für dermatopathologie freiburg •

Besuchen Sie uns im Internet!

- Informationen zum Zentrum für Dermatopathologie Freiburg
- die alten Ausgaben von pink & blue
- klinisch-histopathologischer Atlas
- dermatologisches Kalenderblatt
- Informationen zur Hautbiopsie
- allgemeine Informationen zur Dermatohistopathologie

www.zdpf.de