pilz ra gout

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Nr. 23 I 2008

Pilze teilt man ein in solche, die giftig sind, und solche, die man essen kann. Das mag nicht sehr wissenschaftlich sein, aber es ist praktisch, besonders wenn's ums Essen geht. Dann interessiert es nur wenig, ob man es mit Boletaceae oder Pluteaceae zu tun hat. Von praktischem Interesse ist allein die Frage, ob man den Pilz bedenkenlos in die Pfanne geben kann und wie er nachher schmeckt.

Mit Tumoren ist es ganz ähnlich. Es mag nett sein, zu wissen, ob man es mit einem Zylindrom oder Spiradenom, einem Trichoblastom oder Trichofollikulom, einem mikrozytischen Adnexkarzinom oder adenoid-zystischen Karzinom zu tun hat. Wenn es um die Patientenversorgung geht, steht die Frage im Vordergrund, ob der Tumor gutartig oder bösartig ist und ob man weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen in die Wege leiten sollte.

Das wurde nicht jederzeit und von jedem so gesehen. Zum Beispiel erklärte Rudolf Virchow 1847, die Einteilung der Geschwülste in gutartige und bösartige sei *»eben so unwissenschaftlich …, als wenn ein Botaniker auf die Giftigkeit der Pflanzen ein wissenschaftliches System begründen wollte.«* Statt gutartige und bösartige Geschwülste sorgsam zu trennen, stellte Virchow die Frage, *»ob der praktische Nutzen jene Eintheilung rechtfertigt.«* Mit anderen Worten servierte Virchow seinen Kollegen ein Ragout aus Pilzen von sehr unterschiedlicher Bekömmlichkeit. So gut aber manche giftigen und

Inhalt

Zu diesem Heft 1 · Was ist das? 2 · Bunt gemischt 2
Der besondere Fall: *»Atypischer Spitz-Naevus«* 4
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 8
Für Sie referiert 9 · Memories: *Spitz-Naevus – 60 Jahre* 11
Das ist es! 14 · Bilderbuch der Biopsie 15
Dermatologie einmal anders: *Was heißt »bösartig«?* 16

pink & blue

ungiftigen Pilze taxonomisch zueinander passen mögen, so gefährlich wäre es, von dem Ragout zu kosten. Trotzdem werden noch heute in der Dermatopathologie Ragouts serviert, bei denen gutartige und bösartige Exemplare im gleichen Topf landen. Mehr über diese Pilzragouts der Dermatopathologie finden Sie in unseren Rubriken »Der besondere Fall« und »Dermatologie – einmal anders«.

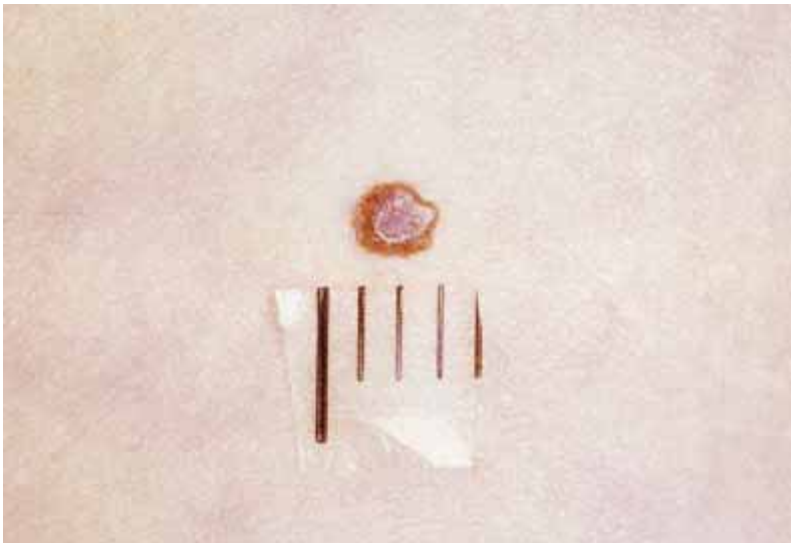
Bunt gemischt

Die Versuche, unseren Tagen Bedeutung zu verleihen, sind vielfältig. Damit nicht ein Tag wie jeder andere vergeht, gibt es die großen allgemeinen Feiertage und die kleineren persönlichen, wie den eigenen Geburtstag und den von Freunden und Verwandten. Kein Tag des Jahres vergeht, der nicht unter einem besonderen Motto stünde, vom »Weltspartag« bis zum »Tag des Umweltschutzes«. Jeder gute Katholik weiß um die Heiligen, denen besondere Tage gewidmet sind, die als Namenstage in manchen Ländern wichtiger sind als der Geburtstag. Der Sinn dieser Tradition ist, uns einzubinden in die Geschichte, damit die losen Fäden unseres Lebens mit anderen Fäden zu einem stabilen Gewebe verknüpft werden können.

Man braucht jedoch kein Katholik zu sein, um solch ein geschichtliches Gewebe herzustellen. Jedes Teilgebiet des Lebens hat seine eigene Geschichte und seine eigenen Bezüge zur Vergangenheit, auch die Dermatologie und Dermatopathologie. So haben wir am Zentrum für Dermatopathologie in Freiburg ein **Dermatopathologisches Kalenderblatt** erstellt, das an jedem Tag des Jahres an einen oder mehrere Männer und Frauen erinnert, die an diesem Tage geboren wurden oder gestorben sind und die wichtige Beiträge zur Entwicklung des Fachgebietes geleistet haben. Ihre Leistungen werden in kurzer Form dargestellt, manchmal ergänzt durch einen tabellarischen Lebenslauf oder sogar durch einen längeren Text, den man sich beispielsweise zum Frühstück anhören kann. Das Dermatopathologische Kalenderblatt mit den Lebensdaten und -leistungen von weit über tausend Personen finden Sie auf der Homepage des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg unter www.zdpf.de.

Zu den wichtigsten Tagen im Jahr der deutschsprachigen Dermatopathologie zählt immer das Wochenende, an dem die **Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie** stattfindet. In diesem Jahr war dies Anfang März in Jena der Fall. Mirjana Ziemer und ihre Mitarbeiter von der Jenaer Hautklinik hatten ein sehr anspruchsvolles und facettenreiches Programm zusammengestellt, das von Problemen der praktischen histopathologischen Diagnostik über die konfo-

Was ist das ?



▲ *Sitzungssaal der 16. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie Anfang März in Jena.*

kale Lasermirkoskopie und die Auflichtmikroskopie bis hin zu neuen Erkenntnissen auf dem Gebiete der Molekularpathologie reichte.

Der Beginn der Tagung war Arzneimittelexanthemen gewidmet. Maja Mockenhaupt (Freiburg) stellte aus klinischer Sicht schwere Hautreaktionen auf Arzneimittel vor, wie die Major-Form des Erythema exsudativum multiforme, das Stevens-Johnson-Syndrom, die toxische epidermale Nekrolyse und das »DRESS-Syndrom«. Mirjana Ziemer berichtete über histopathologische Befunde bei schweren Arzneimittelreaktionen, wobei sie sich auf differenzialdiagnostische Probleme konzentrierte, wie die Unterscheidung der akuten Graft-versus-Host Disease von Arzneimittelreaktionen, für die der Nachweis nekrotischer Keratozyten im Adnexepithel bei der Graft-versus-Host Disease hilfreich sei. Thomas Dirschka (Wuppertal) und Erhard Bierhoff (Bonn) gingen auf Hautveränderungen unter Therapie mit Biologicals ein, und Wolfgang Weyers (Freiburg) stellte verschiedene häufige histopathologische Reaktionsmuster von Arzneimittelexanthemen dar, für die es jeweils eine andere Differenzialdiagnose gebe. Typisch für Arzneimittelexantheme sei vor allem eine mehr oder weniger starke vakuoläre Interface-Dermatitis mit Beteiligung eosinophiler und/oder neutrophiler Granulozyten. Hinweisend seien außerdem Zeichen einer akuten Dermatitis, wie eine normale Hornschicht trotz Spongiose oder Hydrops, ein Ödem im Stratum papillare, Erythrozytenextravasate, Angiektasien in der oberen Dermis und viele neutrophile Granulozyten in erweiterten Venolen. Unter Berücksichtigung all dieser Veränderungen sei trotz der Vielgestaltigkeit von Arzneimittelexanthemen eine zuverlässige Diagnose häufig möglich.

Ein anderer Abschnitt der Tagung war Adnextumoren gewidmet. Interessant waren dabei vor allem Fortschritte in der Charakterisierung von Keratinen, über die Lutz Langbein vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg berichtete. Inzwischen sei bekannt, dass es 54 Keratine gebe, darunter allein neun Haarfollikel-spezifische Keratine. Gegen die meisten dieser Keratine gebe es inzwischen Antikörper, so dass deren Expression in verschiedenen Strukturen der normalen und erkrankten Haut gut zu studieren sei. Zum Beispiel werde Keratin 77 in der normalen Haut nur von den luminalen Zellen ekkriner Drüsen exprimiert. Diese neuen Befunde eröffnen natürlich Möglichkeiten für eine Neubewertung von Adnextumoren hinsichtlich apokriner oder ekkriner Differenzierung. Dass auch die neuen Befunde mit Vorsicht zu interpretieren sind, zeigt allerdings die Expression von Keratin 77 in Zylindromen, die häufig mit follikulären Tumoren assoziiert sind und deshalb als apokrin gelten. Inwiefern die Keratin-Expression es gestattet, Rückschlüsse auf die Histogenese von Adnextumoren zu ziehen, bleibt abzuwarten.

Weitere Themenschwerpunkte waren die dermatoskopisch-dermatopathologische Korrelation bei Pigmentläsionen (Harald Kittler, Wien), das histopathologische Spektrum der Borreliose (Elisabeth Aberer und Klaus Eisendle, Innsbruck) und der Leishmaniose (Almut Böer, Hamburg) sowie ein Vergleich der Aussagekraft vertikal und horizontal geschnittener Kopfhautbiopsate zur Diagnose von Alopezien, auf deren Vor- und Nachteile Bernhard Zelger (Innsbruck) und Laila El Shabrawi-Caelen (Graz) detailliert eingingen. In diesem Zusammenhang wurde auf die Wichtigkeit hingewiesen, Hautproben zur Diagnose entzündlicher Alopezien nicht nur aus dem Randbereich der Alopezieherde zu entnehmen, sondern dabei auch gezielt entzündlich veränderte Stellen aufzusuchen, wobei manchmal eine dermatoskopische Betrachtung der Herde hilfreich sei. Sollten die Befunde bei gewöhnlicher

vertikaler Aufarbeitung nicht aussagekräftig sein, ist eine zusätzliche Biopsie für die Anfertigung horizontaler Schnitte sicherlich sinnvoll (wobei der gewünschte Anschnitt auf dem Anforderungszettel deutlich vermerkt sein sollte, um Fehler zu vermeiden).

Neu im Programm der ADH-Tagung war eine Sitzung mit dem Titel »Dermatohistologie für den Dermatologen«, in deren Rahmen nicht nur neue Möglichkeiten der molekularen immunologischen Diagnostik angesprochen wurden (Heinz Kutzner, Friedrichshafen, und Jörg Wenzel, Bonn), sondern auch praktische Probleme der Hautbiopsie. Zum Beispiel wies Dieter Metze (Münster) darauf hin, wie wichtig es sei, bei Erythrodermien die Biopsie an schuppenden Stellen vorzunehmen und bei Verdacht auf eine Livedo-Erkrankung mit dem Skalpell ein längliches Biopsat aus dem weißlichen Zentrum der Läsion zu entnehmen.

Der Walter F. Lever-Festvortrag wurde diesmal von Helmut Kerl gehalten, der unter dem Titel »Prinzipien und ›Farben‹ einer modernen Dermatopathologie« eine Übersicht über die Entwicklung und Perspektiven der Dermatopathologie gab. Auch Vorstandswahlen fanden statt. Dieter Metze (Münster) als Vorsitzender, Christian Sander (Hamburg) als 2. Vorsitzender und Bernhard Pfeiff (Lüdenscheid) als Schatzmeister wurden im Amt bestätigt, während Markus Hantschke (Friedrichshafen) seinen Kollegen Arno Rütten (Friedrichshafen) als Schriftführer ablöste.

Insgesamt zeigte auch die 16. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie in Jena das im internationalen Vergleich hervorragende Niveau der deutschsprachigen Dermatohistopathologie. Gleichzeitig fand die gute Atmosphäre der Jahrestagungen auch diesmal ihre Fortsetzung, unter anderem beim Gesellschaftsabend im Botanischen Garten. Und als der Botanische Garten um Mitternacht die Pforten schloss, war der Gesellschaftsabend für viele noch längst nicht vorbei.

Der besondere Fall

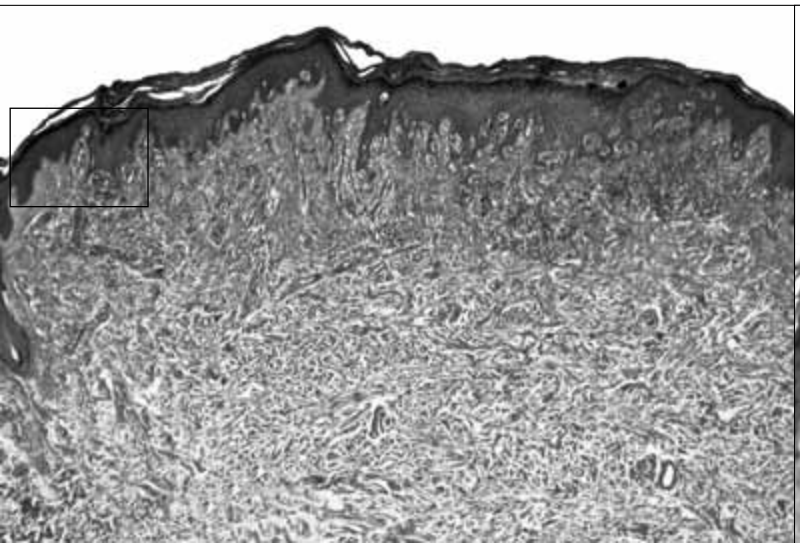
»Atypischer Spitz-Naevus«

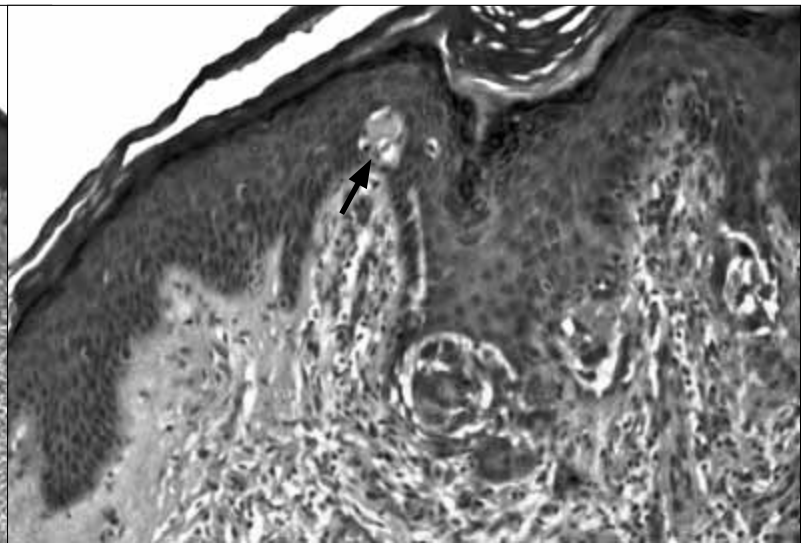
vorgestellt von Wolfgang Weyers (Freiburg) und Stefan Hörster (Freiburg)

Ein 53jähriger Patient, bei dem vor 20 Jahren ein Melanom entfernt worden war, stellte sich mit einem im Durchmesser 8 mm großen Pigmentmal am Arm vor. Die Läsion wurde unter der Diagnose eines »suspekten Naevus« exzidiert und warf bei der diagnostischen Beurteilung erhebliche Schwierigkeiten auf. Dies führte dazu, dass uns Schnitte und Paraffinblöcke konsiliarisch zugesandt wurden.

In einem der Schnitte stellte sich ein kleiner, symmetrisch aufgebauter und scharf begrenzter Pigmentzelltumor dar, bestehend aus recht monomorphen epitheloiden Melanozyten in Epidermis und Dermis. Die Epidermis war hyperplastisch und wies eine Hypergranulose und kompakte Orthohyperkeratose auf. An einer Stelle war ein eosinophiles Kamino-Körperchen zu sehen, das als Indiz für einen Spitz-Naevus gilt. Wenn man nur diesen Anschnitt des Tumors berücksichtigte, war von einem Spitz-Naevus im Compound-Stadium auszugehen (Bilder unten).

Der andere Schnitt (Bilder rechts) zeigte ähnliche Veränderungen, jedoch sah man an einem Rand zusätzlich eine zweite Population von Melanozyten. Anstelle der für den Spitz-Naevus charakteristischen epitheloiden Melanozyten mit großen Kernen und reichlich blass eosinophilem Zytoplasma handelte es sich hier um Melanozyten, deren Zytoplasma noch wesentlich größer und granulär pigmentiert war. Die Kerne wiesen teilweise prominente Nucleoli auf und waren in übereinander gestaffelten Nestern gelegen, Befunde, die für einen Spitz-Naevus sehr ungewöhnlich wären. In diesem Bereich fand sich in der Dermis auch ein stärkeres Lymphozyteninfiltrat mit Beteiligung be-





sonders zahlreicher Melanophagen. Durch die Verbände stark atypischer Zellen an einem Rande der Läsion wurde die für die Diagnose eines Spitz-Naevus wichtige Symmetrie der Läsion aufgehoben.

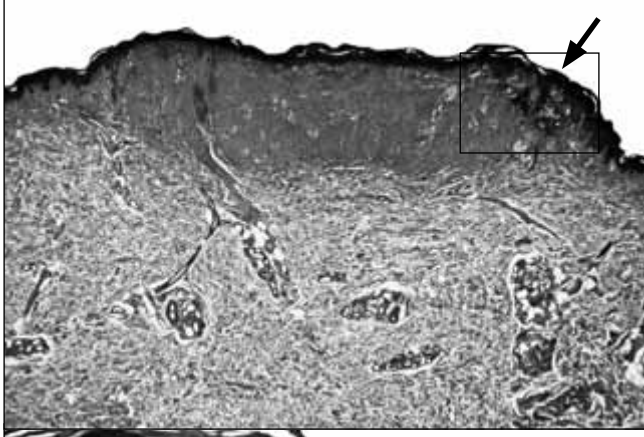
Wegen dieser ungewöhnlichen Veränderungen wurden Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Die immunhistochemische Färbung mit HMB45, einem Antikörper, der aktivierte Melanozyten darstellt, ergab wie erwartet eine deutliche Markierung der großen, stark pigmentierten Melanozyten im Randbereich. Im Unterschied zu den zuvor vorliegenden Schnitten fand sich diese Population in geringerem Maße auch am anderen Rande des Tumors, so dass die intraepidermale Komponente der Läsion wieder etwa symmetrisch erschien. Dagegen war die dermale Komponente asymmetrisch.

Die kleineren Melanozyten im Zentrum des Tumors zeigten eine starke Expression von p16, einem Tumorsuppressorgen, das bei Naevi in der Regel aktiviert ist und bei Melanomen im Laufe der Tumorprogression oft verloren geht.[1] Von den großen randständigen Zellen wurde p16 nicht exprimiert. Wir untersuchten den Tumor mittels PCR auf eine Mutation von T nach A an Position 1796 des BRAF-Gens. Diese Mutation ist bei Spitz-Naevi nur in Einzelfällen beschrieben worden, während sie bei anderen melanozytären Naevi und auch bei Melanomen häufig vorkommt.[2] Im vorliegenden Fall war keine Mutation nachzuweisen. Ferner führten wir mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung Untersuchungen auf den Verlust der Gene p16, PTEN und CDCL2 durch.

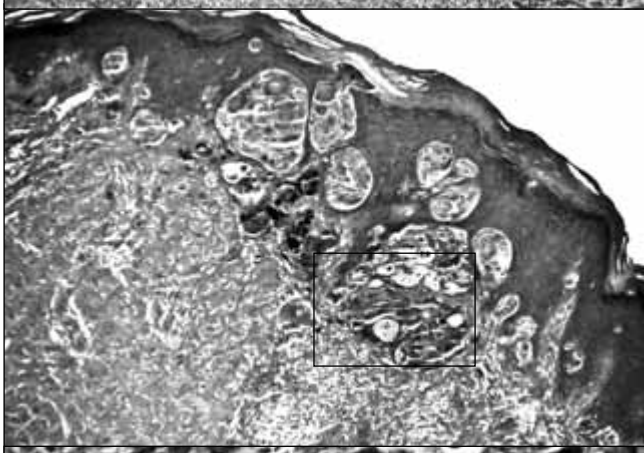
◄◄ *In einem Anschnitt stellt sich der Pigmentzelltumor als symmetrischer, scharf begrenzter Tumor mit Epithelhyperplasie und gleichmäßig verteilten Melanozytennestern an der Junktion dar. Alle Kriterien für einen Spitz-Naevus sind erfüllt.*

◄ *Der Tumor besteht aus epitheloiden Melanozyten mit großen Kernen und reichlich eosinophilem Zytoplasma. Dies ist für Spitz-Naevi ebenso typisch wie das Vorkommen eines größeren eosinophilen Körperchens, das auch als Kamino body bezeichnet wird (Pfeil).*

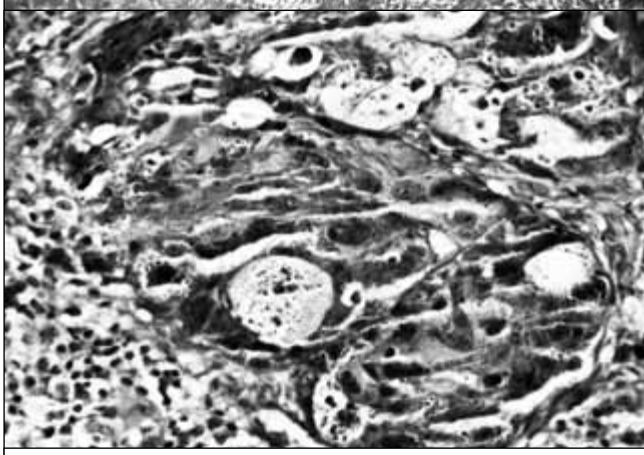
► *In einem anderen Anschnitt ist der vorliegende Pigmentzelltumor asymmetrisch. Am rechten Rand findet sich eine Population stärker pigmentierter Melanozyten (Pfeil), die am anderen Rande des Tumors fehlt.*



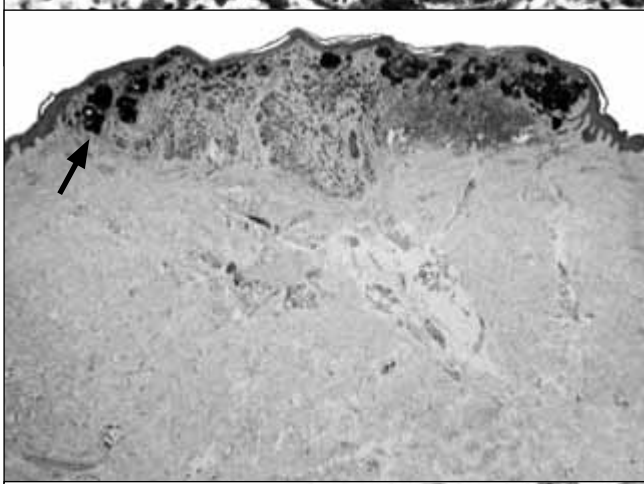
► *Umschriebene Population stark pigmentierter Melanozyten in besonders großen, konfluierenden Nestern an einem Rande des Pigmentzelltumors.*



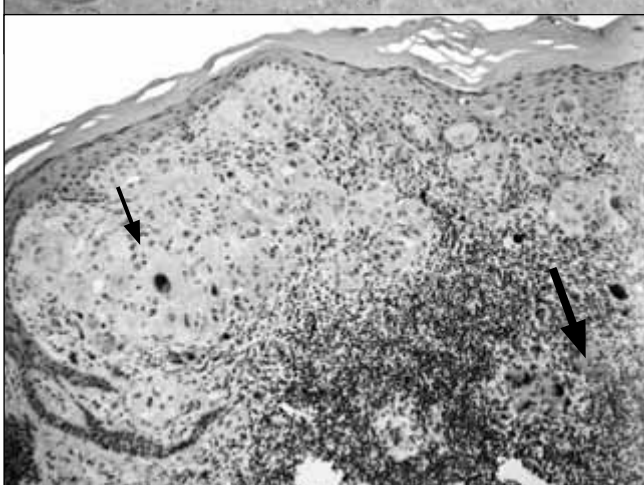
► *Die Tumorzellen weisen in diesem Bereich teilweise sehr großes, granulär pigmentiertes Zytoplasma auf, durch das sie sich von den übrigen Melanozyten deutlich unterscheiden. Die Kerne sind ebenfalls groß, jedoch recht monomorph.*



► *Starke Expression von HMB45 durch die Tumorzellen. In diesem Anschnitt tauchen stärker pigmentierte Melanozyten in großen Nestern auch am anderen Rande des Tumors auf (Pfeil). Im Unterschied zum ersten Anschnitt (Bilder auf linker Seite) ist jetzt jedoch die dermale Komponente stark asymmetrisch.*



► *Bei Melanomen kommt es häufig zu einem Verlust der p16-Expression, die bei melanozytären Naevi in der Regel nachweisbar ist. Die Melanozyten im Zentrum der Läsion exprimieren p16 (großer Pfeil), nicht jedoch die größeren, stärker pigmentierter Melanozyten am Rande des Tumors (kleiner Pfeil).*



Hinsichtlich p16 und PTEN war ein Verlust feststellbar, nicht jedoch hinsichtlich CDCL2. Der Verlust von p16 weist auf ein Melanom hin, war in unserem eigenen Untersuchungsgut jedoch auch bei einigen Spitz-Naevi nachweisbar, so dass der Befund nur begrenzt aussagekräftig ist.

Mit anderen Worten führten auch die Zusatzuntersuchungen nicht zu einer sicheren Einordnung des vorliegenden Pigmentzelltumors. Im Prinzip ergaben sich drei Möglichkeiten: Entweder es handelte sich um ein Melanom oder um einen Spitz-Naevus oder um ein auf dem Boden eines Spitz-Naevus entstehendes Melanom. Die letztgenannte Möglichkeit erschien zunächst gar nicht so abwegig, da die zweite Population größerer, stärker pigmentierter Melanozyten auf einen Focus am Rande des Tumors begrenzt war und zudem einen Verlust von p16 aufwies. In weiteren Schnitten tauchte die Zellpopulation jedoch auch am anderen Rande der Läsion auf. Das Entstehen von zwei gleichartigen malignen Populationen an deutlich voneinander getrennten Stellen des gleichen gutartigen Tumors wäre so unwahrscheinlich, dass diese Möglichkeit nicht mehr in Betracht kam.

Damit stellte sich wieder die so häufige Frage, ob dieser Tumor gutartig oder bösartig sei. Für einen gutartigen Spitz-Naevus sprachen die Schnittebene mit dem Kamino-Körperchen, die auch ansonsten für einen Spitz-Naevus typisch war, die in allen Anschnitten scharfe Begrenzung sowie das Fehlen einer BRAF-Mutation. Andererseits wiesen die Asymmetrie in verschiedenen Schnittebenen, die deutlichen Kernatypien im Randbereich, die übereinander gestaffelten Nester, der Verlust der Gene p16 und PTEN sowie nicht zuletzt das Alter des Patienten und die Melanomanamnese auf eine Malignität des Tumors hin. Eine sichere Entscheidung konnten wir nicht fällen, favorisierten jedoch die Diagnose eines Spitz-Naevus und empfahlen, da die Läsion ohnehin bereits vollständig entfernt war, klinische Kontrollen.

Der vorliegende Fall verdeutlicht die Schwierigkeiten, die die Unterscheidung zwischen Melanom und Spitz-Naevus manchmal bereitet. Dies ist nichts Neues. Schon als Sophie Spitz die nach ihr benannten Naevi 1948 beschrieb, glaubte sie, es handele sich um maligne Melanome bei Kindern und führte den gutartigen Verlauf auf das Lebensalter der Patienten zurück. Unter den 13 Fällen, die sie schilderte, befand sich ein echtes Melanom im Kindesalter, das sie histopathologisch nicht von den anderen Fällen differenzieren konnte und das später zu Metastasen und zum Tode führte.[3]

Im weiteren Verlauf wurde die Gutartigkeit der von Spitz als »Melanome der Kindheit« bezeichneten Läsionen jedoch immer deutlicher. Metastasen traten in typischen Fällen nicht auf, und selbst nach unvollständiger Entfernung blieben Lokalrezidive selten.[4,5] Der gutartige Verlauf lenkte die Aufmerksamkeit auf Veränderungen, die zuvor übersehen worden waren: Sophie Spitz hatte vor allem die Zytologie der Tumorzellen beachtet und die Läsionen wegen der großen epitheloiden Melanozyten mit pleomorphen Kernen und Mitosen als Melanome interpretiert; die klinischen Abbildungen in ihrem Artikel zeigten dagegen kleine, symmetrisch aufgebaute, scharf begrenzte Papeln, die in nichts an ein Melanom erinnern. Diese klinischen Attribute schlagen sich natürlich auch im histopathologischen Bild nieder: in einem symmetrischen Gesamtaufbau, einer gleichmäßigen Melanozytenverteilung und einer scharfen Begrenzung durch Nester. Vor allem diese architektonischen Kriterien waren es, die eine histopathologische Abgrenzung von Melanomen ermöglichten. Weitere Kriterien kamen hinzu, wie zum Beispiel die scharfe Begrenzung von Nestern, die oft durch Spalträume vom benachbarten Epithel abgesetzt sind, eosinophile »Kamino bodies«, eine »Ausreifung« von Melanozyten zur Tiefe hin und das Fehlen von Mitosen an der Basis der Läsion. Aufgrund zahlreicher Studien setzte sich die Auffassung durch, dass die so genannten »juvenilen Melanome« nichts als eine besondere Naevus-Variante seien, die zunächst als »Epitheloid- und Spindelzell-Naevus« bezeichnet wurde, ehe sich der Name »Spitz-Naevus« einbürgerte.

Die Änderung des Namens in »Spitz-Naevus« hat entscheidend dazu beigetragen, unnötige Ängste zu vermeiden, die zuvor durch die Bezeichnung »juveniles Melanom« heraufbeschworen worden waren. Geblieben aber sind die differenzialdiagnostischen Probleme, die im Laufe der Jahre immer wieder zu Fehldiagnosen führten. Diese Fehldiagnosen wurden anfangs eingestanden, weil es vernünftig erschien, einen melanozytären Tumor, der metastasiert oder sogar zum Tode führt, als Melanom zu bezeichnen. Im weiteren Verlauf wurde dies jedoch in Frage gestellt. Vom Armed Forces Institute of Pathology in Washington wurde das Konzept des »malignen Spitz-Naevus« propagiert, demzufolge Spitz-Naevi in die Lymphknoten metastasieren könnten, ohne dass es anschließend zu weiteren Metastasen komme. Einige der damals beschriebenen Tumore sind aus heutiger Sicht anhand der Abbildungen klar als Melanome erkennbar, da sie asymmetrisch waren und aus dichten Zellverbänden bestanden, die bis tief in die Subkutis reichten. Damals jedoch bereitete die Abgrenzung Schwierigkeiten, und obwohl Lymphknoten-Metastasen vorlagen, wurde an der Diagnose von Spitz-Naevi festgehalten, da die Tumoren nicht »das Potential zur generalisierten Metastasierung« gezeigt hätten.[6] Mit anderen Worten wurden Spitz-Naevi als maligne melanozytäre Tumore mit recht günstiger Prognose dargestellt.

Worauf beruhte dieses Konzept? Zum einen auf der Ähnlichkeit mancher Spitz-Naevi mit manchen Melanomen und zum anderen auf einer scheinbar günstigeren Prognose der in Frage stehenden Melanome. Die Ähnlichkeit war jedoch häufig nur gering. Eindeutige Spitz-Naevi waren es nicht, die später zu Metastasen führten, sondern immer nur solche mit »atypischen« Veränderungen, wie »tiefe Ausdehnung in die Subkutis, Mitosen tief im Tumor, zusammen mit deutlicher Invasion von Melanozyten in Lymphgefäße.«[7] Auch

die besonders günstige Prognose blieb fragwürdig. Dass der Verlauf beim Melanom sehr variabel ist und viele Patienten mit Metastasen jahrzehntelang überleben, während andere innerhalb kurzer Zeit sterben, ist bekannt. Offenbar spielt dabei das Immunsystem eine Rolle, und es mag sein, dass junge Patienten, bei denen die meisten dieser »metastasierenden Spitz-Naevi« beschrieben wurden, immunologisch besser in der Lage sind, ihr Melanom in Schach zu halten, als alte Patienten. Die Diagnose des »metastasierenden Spitz-Naevus« wurde aber auch gestellt, wenn Patienten an ihrem Tumor starben.[8] Mit anderen Worten ist bei den in Frage stehen Läsionen »das Potential zur generalisierten Metastasierung« nicht zu bestreiten.

Warum fand das Konzept des »metastasierenden Spitz-Naevus« trotz dieser Widersprüche großen Anklang? Weil es den Pathologen erlaubte, ein Problem zu umgehen, das immer wieder schwere Konsequenzen hatte, nämlich das der Abgrenzung von Spitz-Naevi und Melanomen. Es war einfacher, zu behaupten, dass Spitz-Naevi relativ gutartig seien, aber zu Lymphknoten-Metastasen und manchmal auch zum Tode führen könnten, als sich um eine differenzialdiagnostische Unterscheidung zu bemühen, immer mit dem Risiko einer Fehldiagnose, oder einfach zuzugeben, dass man in manchen Fällen nicht in der Lage sei, eine Diagnose zu stellen. Deshalb wurde behauptet, »spitzoide Tumore« seien eine besondere Form melanozytärer Tumore, von denen viele »am ›benignen‹ oder ›weniger aggressiven‹ Ende des Spektrums« stünden, während atypische histopathologische Merkmale »die Wahrscheinlichkeit eines aggressiven Phänotyps« erhöhten. Aus diesem Grunde solle man auch nicht von Spitz-Naevi sprechen, was die Gutartigkeit der Läsionen suggeriere, sondern von »Spitz-Tumoren«.[9]

Dass es wahrscheinlich unterschiedliche Formen von Melanomen gibt, die sich im Hinblick auf Ätiologie, Genetik und biologisches Verhalten unterscheiden, steht auf einem Blatt. Zum Beispiel scheint es Unterschiede zwischen Melanomen in lichtbelasteter und nicht-lichtbelasteter Haut zu geben. Man kann versuchen, diese Melanome weiter zu charakterisieren. Dies hat schon 1969 Clark versucht, als er die heute noch verwendeten Kategorien des »superfiziell spreitenden Melanoms«, des »Lentigo-maligna-Melanoms«, des »akrolentiginösen Melanoms« und des »nodulären Melanoms« aufstellte, und ist daran gescheitert, dass die Definitionen unklar blieben oder keine Relevanz hatten. Zum Beispiel wurden Zeichen chronischer Lichtschädigung bei der Definition des »Lentigo-maligna-Melanoms« nicht berücksichtigt.[10] Ebenso könnte man jetzt größere Studien zu »spitzoiden« Melanomen durchführen, müsste diese jedoch zuvor genau definieren. Mag sein, dass sich daraus die Erkenntnis ergibt, dass Melanome mit Dominanz großer epitheloider »Spitz-Zellen« tatsächlich eine bessere Prognose haben als Melanome, die vorwiegend aus Melanozyten mit anderen zytologischen Merkmalen bestehen.

Auf einem anderen Blatt steht jedoch, dass Naevi, deren Gutartigkeit außer Zweifel steht, die selbst nach unvollständiger Entfernung nicht rezidivieren und die differenzialdiagnostisch keinerlei Schwierigkeiten bereiten, plötzlich als bösartig bezeichnet werden. Solche leicht zu diagnostizierenden Spitz-Naevi sind nicht die Ausnahme, sondern die Regel. Das in diesem Artikel geschilderte Beispiel eines Pigmentzelltumors, bei dem eine sichere Diagnose nicht möglich war, steht nicht ohne Grund unter der Überschrift »Der besondere Fall«. Beim vorliegenden Tumor muss man die Unsicherheit der Diagnose einräumen. Das ändert nichts daran, dass es sich entweder um einen Naevus oder um ein Melanom handelt und nicht um einen »Zwitter«. Wer wegen solcher Zweifelsfälle alle Spitz-Naevi als bösartig bezeichnet, der dreht das Rad der Zeit um 60 Jahre zurück, in das Jahr 1948, in dem Spitz-Naevi als »Melanome der Kindheit« beschrieben wurden. Wenn jetzt behauptet wird, »spitzoide Tumore« seien »eine Gruppe niedriggradig maligner melanozytärer Tumore, unterschiedlich von ›gewöhnlichen‹ Melanomen,«[11] dann ist dies gegenüber den oft jungen Patienten mit völlig harmlosen Spitz-Naevi nicht zu verantworten.

Literatur:

1 Sanki A, Li W, Colman M, Karim RZ, Thompson JF, Scolyer RA. Reduced expression of p16 and p27 is correlated with tumour progression in cutaneous melanoma. Pathology 2007; 39: 551–557.

2 Fullen DR, Poynter JN, Lowe L, Su LD, Elder JT, Nair RP, Johnson TN, Gruber SB. BRAF and NRAS mutations in spotzoid melanocytic lesions. Mod Pathol 2006; 19: 1324–1332.

3 Spitz S. Melanomas of childhood. Am J Pathol 1948; 24: 591–609.

4 Kaye VN, Dehner LP. Spindle and epithelioid cell nevus (Spitz nevus). Natural history following biopsy. Arch Dermatol 1990; 126: 1581–1583.

5 Gambini C, Rongioletti F. Recurrent Spitz nevus. Case report and review of the literature. Am J Dermatopathol 1994; 16: 409–413.

6 Smith KJ, Barrett TL, Skelton HG, Lupton GP, Graham JH. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). Am J Surg Pathol 1989; 13: 931–939.

7 Nitta Y, Ohkochi Y, Hara K. «Malignant Spitz nevus« in a 2-year-old child. J Dermatol 1995; 22: 500–503.

8 Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, Perez-Atayde A. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. Cancer 1995; 76: 1833–1845.

9 Barnhill RJ. The Spitzoid lesion: The importance of atypical variants and risk assessment. Am J Dermatopathol 2006; 28: 75–83.

10 Weyers W, Euler M, Diaz-Cascajo C, Schill WB, Bonczkowitz M. Classification of cutaneous malignant melanoma A reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types. Cancer 1999; 86: 288–299.

11 Cerroni L. A new perspective for Spitz tumors? Am J Dermatopathol 2005; 27: 366–367.

Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

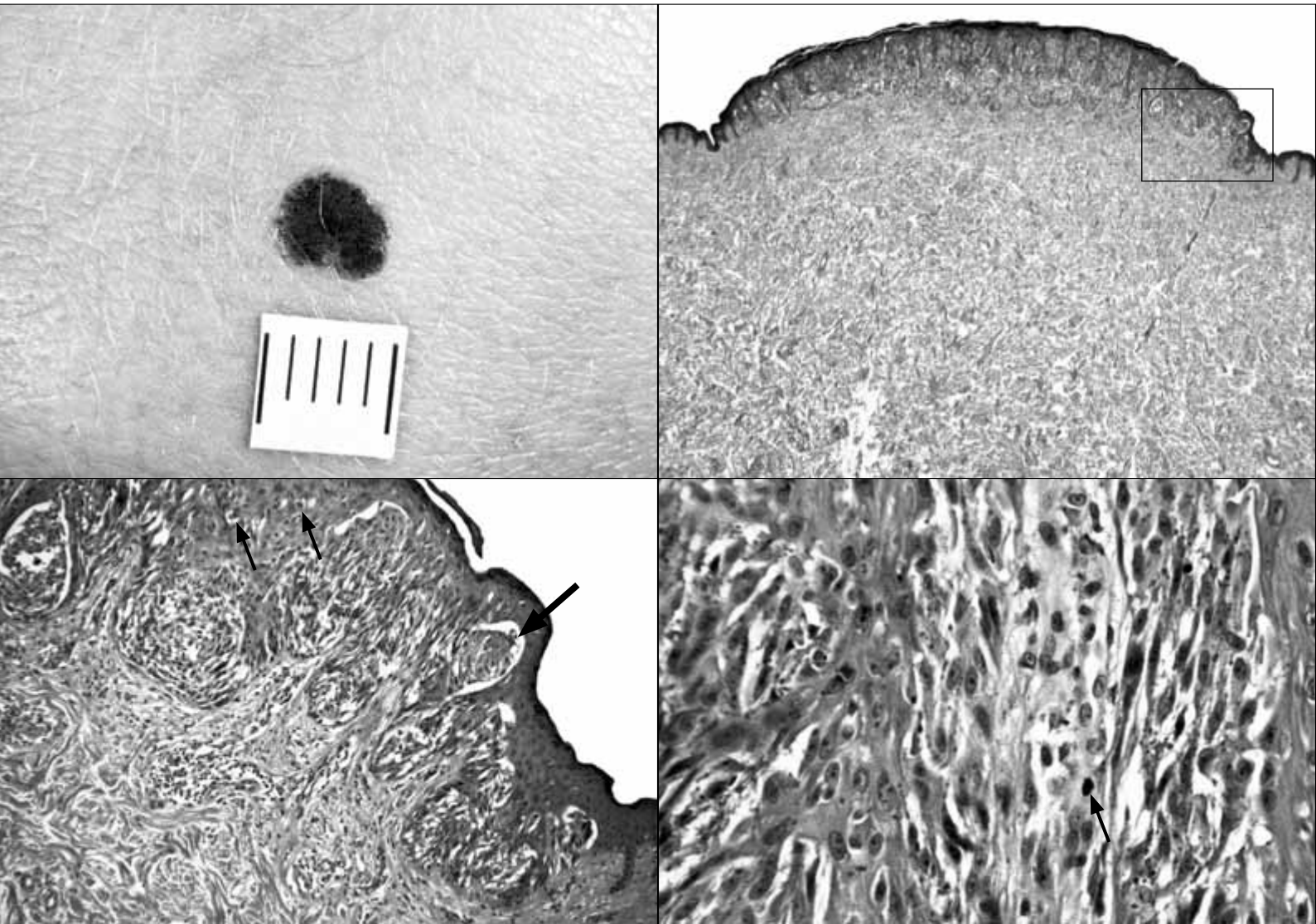
Die wichtigsten Kriterien zur Abgrenzung des Spitz-Naevus vom malignen Melanom sind seine Symmetrie und scharfe Begrenzung. Dies gilt im Grunde für alle Naevi und kommt auch in der Berücksichtigung dieser Kriterien in der ABCD-Regel für Melanome zum Ausdruck (A für Asymmetrie, B für unregelmäßige Begrenzung, C für Color bzw. unregelmäßige Färbung und D für den großen Durchmesser). Natürlich sind nicht alle Melanome asymmetrisch aufgebaut und unscharf begrenzt, jedoch die große Mehrzahl, während Naevi überwiegend symmetrisch und scharf begrenzt sind.

Dies gilt für keinen Naevustyp mehr als für den Spitz-Naevus, der häufig nicht nur achsen-, sondern perfekt punktsymmetrisch ist. Worauf sind die besonders ausgeprägte Symmetrie und scharfe Begrenzung des Spitz-Naevus zurückzuführen?

Die Architektur jeder Neoplasie ist von zwei Faktoren abhängig: von der Proliferation und von der Migration der Tumorzellen. Wenn die Proliferation gegenüber der Migration stark überwiegt, resultiert ein relativ symmetrischer und scharf begrenzter Tumor. Überwiegt dagegen die Migration und können die neoplastischen Zellen über lange Zeit in unterschiedliche Richtungen wandern, so wird der Tumor asymmetrisch und unscharf begrenzt sein.

Gutartige Neoplasien entstehen gewöhnlich in recht kurzer Zeit und gehen rasch in eine Ruhephase über. Da die Zellen dann nicht mehr migrieren, sind die Läsionen meist symmetrisch und scharf begrenzt. Manche bösartige Tumore, wie das superfizielle Basalzellkarzinom, der Morbus Bowen, der extramammäre Morbus Paget und auch das maligne Melanom, wachsen dagegen über Jahre und Jahrzehnte, so dass nicht selten eine landkartenartig zerklüftete Läsion resultiert. Gegenüber der Migration steht die Proliferation im Hintergrund. Tatsächlich sind in vielen Melanomen nur vereinzelte Mitosen nachweisbar.

Der Spitz-Naevus wächst dagegen sehr rasch, rascher als andere Naevi und die meisten Melanome. In seinen oberflächlichen Anteilen finden sich oft zahlreiche Mitosen, und der Proliferationsgrad ist so hoch, dass seine Bestimmung (z.B. über die Ki67-Expression) für die Abgrenzung von Melanomen nicht hilfreich ist. Wie bei allen gutartigen Neoplasien sistiert das Wachstum dann, so dass für eine Migration der Zellen keine Zeit mehr bleibt. Dies schlägt sich in der meist besonders ausgeprägten Symmetrie und scharfen Begrenzung des Spitz-Naevus nieder.



Für Sie referiert

Melanome sind in der Regel unscharf begrenzt. Um ihre Grenzen zu bestimmen, gibt es verschiedene histopathologische Kriterien, wie zum Beispiel die letzten Melanozyten mit erkennbaren Kernatypien oder einen abrupten Rückgang der Zahl an Melanozyten in der Basalzellschicht. Diese Kriterien sind jedoch unscharf und die Grenzen eines Melanoms demzufolge nicht sicher erkennbar. Eine Arbeitsgruppe aus San Francisco und Portland hat versucht, die **Tumorgrenzen von akralen Melanomen** molekularpathologisch zu erfassen. Mittels komparativer genomischer Hybridisierung und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung konnten genomisch veränderte Melanozyten noch in einem mittleren Abstand von 6,1 mm (bei in-situ-Melanomen) bzw. 4,5 mm (bei invasiven Melanomen) außerhalb der histopathologisch erkennbaren Tumorgrenze nachgewiesen werden. Mit anderen Worten wurden die Melanome hier in einem Stadium erfasst, in dem sie weder klinisch noch histopathologisch nachweisbar waren. Der Abstand der Tumorzellen von der histopathologisch erkennbaren Grenze korrelierte nicht mit der Dicke oder dem Durchmesser der Melanome. Die Studie spricht dafür, bei der Exzision akraler Melanome einen Sicherheitsabstand von etwa 1 cm über die histopathologisch wahrnehmbare Tumorgrenze hinaus einzuhalten. Sie spricht gegen die allgemein übliche Verknüpfung des Exzisionsabstandes mit der Tumordicke (North JP, J Invest Dermatol 2008).

◄◄ *Scharf begrenzter, nahezu punktsymmetrischer, gleichmäßig pigmentierter melanozytärer Tumor. Es handelt sich um einen Spitz-Naevus.*

◄ *Symmetrisch aufgebauter und zur Seite hin scharf durch Melanozytennester begrenzter Naevus. Typisch für den Spitz-Naevus ist neben der Symmetrie und scharfen Begrenzung auch die Epithelhyperplasie mit Hypergranulose und Hyperkeratose.*

◄◄ *Die Melanozyten sind überwiegend in Nestern gelegen, von denen viele durch Spalträume von den benachbarten Epithelzellen abgegrenzt sind (großer Pfeil). Suprabasale Melanozyten (kleine Pfeile) sind bei Spitz-Naevi ein häufiger Befund. Die seitliche Begrenzung ist sehr scharf. Über das letzte Nest hinaus sieht man keine Vermehrung von Melanozyten.*

◄ *Die Zellen des Spitz-Naevus weisen recht große Kerne und reichlich Zytoplasma auf. In der Regel finden sich epidermisnah auch einige Mitosen (Pfeil).*

Kleine melanozytäre Naevi, die sich klinisch nie manifestiert haben, sind ein häufiger Nebenbefund in Exzidaten von Tumoren. Eine Arbeitsgruppe aus Boston hat die **Häufigkeit zufällig gefundener Naevi** anhand von nahezu 2500 Exzidaten überprüft und kam auf eine Inzidenz von 0,8 %. Dabei wurden nur Naevi berücksichtigt, die in einem gesonderten Paraffinblock deutlich entfernt vom Tumor gelegen waren, für den der Eingriff vorgenommen wurde. Die tatsächliche Inzidenz dürfte also noch deutlich höher sein. Dieser Befund weist darauf hin, dass kleine melanozytäre Naevi locker über das Integument verteilt sind, wahrscheinlich infolge einer inkompletten Wanderung von Melanozyten in die Epidermis während der Embryonalzeit. Insofern kann es nicht verwundern, dass manche melanozytäre Naevi, die sich erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter manifestieren, alle Kriterien eines kongenitalen Naevus aufweisen. Wahrscheinlich waren diese Naevi schon immer vorhanden, wurden aber erst durch eine zunehmende Fibrosierung oder einsetzende Pigmentierung klinisch wahrnehmbar. Die Häufigkeit kleiner Naevusaggregate in der Dermis wirft auch die Frage auf, ob im Falle Naevus-assoziierter Melanome tatsächlich eine kausale Beziehung zwischen dem Naevus-Anteil und dem sich entwickelnden Melanom besteht. Zudem können inzidentelle Naevi in der Dermis in Einzelfällen einen dermalen Melanomanteil vortäuschen (Dadzie OE et al.; Am J Dermatopathol 2008; 30: 45 – 50).

Die Frage, ob eine **HPV-Vulvitis** existiert, ist umstritten. Einigen Autoren zufolge kann eine Infektion durch humane Papillomviren im Bereich der Vulva und des Vestibulums zu einer mit Brennen, Juckreiz und Missempfindungen einhergehenden Rötung führen. Eine Arbeitsgruppe aus Albany, New York ist dieser Frage nachgegangen und stellte bei Patientinnen mit diesen Symptomen eine im Vergleich zur Papillomatosis vulvae, fibroepithelialen Polypen und normaler Vulva stark erhöhte Infektionsrate fest. Mittels Polymerase-Kettenreaktion und Sequenzierung wurden dabei unter anderem vierzehn bislang noch nicht beschriebene HPV-Typen nachgewiesen. Der molekulare Nachweis humaner Papillomviren korrelierte mit histopathologischen Zeichen einer HPV-Infektion wie einer Koilozytose. Die Frage, ob die Virusinfektion tatsächlich für die Entzündung und die damit verbundenen Beschwerden verantwortlich ist, blieb allerdings offen (Lin MT et al.; J Cutan Pathol 2008; 35: 259 – 272).

Die genauere Charakterisierung von Entzündungsprozessen mit Hilfe immunhistochemischer und molekularer Methoden erlaubt Rückschlüsse hinsichtlich der Entstehung besonderer histopathologischer Reaktionsmuster. Von einer Arbeitsgruppe aus Bonn, Münster, Mainz und Essen wurde die **Histogenese der lichenoiden Graft-versus-Host Disease** untersucht, die durch eine Interface-Dermatitis mit vakuolären Veränderungen und einem dichten Lymphozyteninfiltrat an der dermo-epidermalen Junktion gekennzeichnet ist. Ebenso wie bei anderen Erkrankungen mit dem gleichen histopathologischen Reaktionsmuster, wie dem Lichen planus, dem Lupus erythematosus, der Dermatomyositis und dem Lichen sclerosus, ergab sich das Bild einer Typ-I-Interferon-assoziierten zytotoxischen Entzündung. Die die Epidermis infiltrierenden Lymphozyten wiesen überwiegend einen zytotoxischen Phänotyp auf. Sie exprimierten den durch Interferon induzierbaren Chemokin-Rezeptor CXCR3, während in der Epidermis dessen Liganden CXCL9 und CXCL10 nachweisbar waren, letzterer vornehmlich in Arealen mit starken vakuolären Veränderungen. Das Verständnis der Histogenese von Entzündungsreaktionen ebnet den Weg zu einer gezielten immunologischen Therapie (Wenzel J et al; J Am Acad Dermatol 2008: 58: 437 – 442).

Die Pityriasis rosea ist wahrscheinlich Folge einer Infektion durch humane Herpesviren (HHV-6 und HHV-7). Da die Erkrankung häufig in der zweiten und dritten Lebensdekade auftritt, ist ihre Auswirkung auf eine Schwangerschaft nicht unwichtig. Der Frage möglicher **Auswirkungen der Pityriasis rosea auf die Schwangerschaft** ist eine italienische Arbeitsgruppe nachgegangen, die feststellen konnte, dass es bei Infektion innerhalb der ersten fünfzehn Schwangerschaftswochen häufig zu Aborten und bei späteren Infektionen gehäuft zu Frühgeburten und neonataler Hypotonie kam (Drago F et al.; J Am Acad Dermatol 2008; 58: S78 – S83).

Das Angiosarkom der Haut zählt zu den prognostisch ungünstigsten kutanen Neoplasien. Der Median der Überlebenszeit liegt unterschiedlichen Studien zufolge bei etwa 18 bis 28 Monaten und die 5-Jahresüberlebenszeit bei etwa 12 bis 24 %. Als prognostisch günstig galten bislang lediglich ein niedriges Alter und eine geringe Tumorgröße (Durchmesser unter 5 cm). Aufgrund der hohen Mortalität auch bei histopathologisch relativ blande erscheinenden Tumoren wurde auf eine weitergehende Stratifizierung der Prognose verzichtet. Aus Atlanta und Little Rock wurde nun eine Studie zur **Prognose des sporadischen kutanen Angiosarkoms** vorgelegt. Anhand von 69 Angiosarkomen, die nicht im Zusammenhang mit einem Lymphödem oder einer Radiatio auftraten, wurden zahlreiche klinische und histopathologische Variablen im Hinblick auf ihre prognostische Bedeutung analysiert. Viele der untersuchten Angiosarkome befanden sich in einem relativ frühen Stadium (mittlerer Tumordurchmesser 3,1 cm), so dass die Prognose insgesamt günstiger war als in früheren Studien. Dennoch konnten zwei Risikogruppen abgegrenzt werden. Bei Tumoren mit epitheloider Zellmorphologie und Nekrosezonen war die Prognose schlecht; die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 24 %. Demgegenüber betrug die 3-Jahresüberlebensrate bei Tumoren ohne diese Merkmale 77 %. Tumoren der Hochrisiko-Gruppe traten gehäuft am Stamm und an den Extremitäten, Tumoren der Gruppe mit niedrigerem Risiko vornehmlich in der Kopf-Hals-Region auf. Für die Tumorgröße ließ sich keine prognostische Bedeutung nachweisen, was jedoch wahrscheinlich auf die ungewöhnlich geringe Größe der in der Studie betrachteten Angiosarkome zurückzuführen ist (Am J Surg Pathol 2008; 32: 72 – 77).

Memories

Spitz-Naevus – 60 Jahre

Vor genau 60 Jahren erschien im American Journal of Pathology ein Artikel mit dem Titel »Melanomas of Childhood«, in dem die Pathologin Sophie Spitz vom Memorial Hospital in New York City einen Pigmentzelltumor beschrieb, der heute nach ihr benannt ist, den Spitz-Naevus.

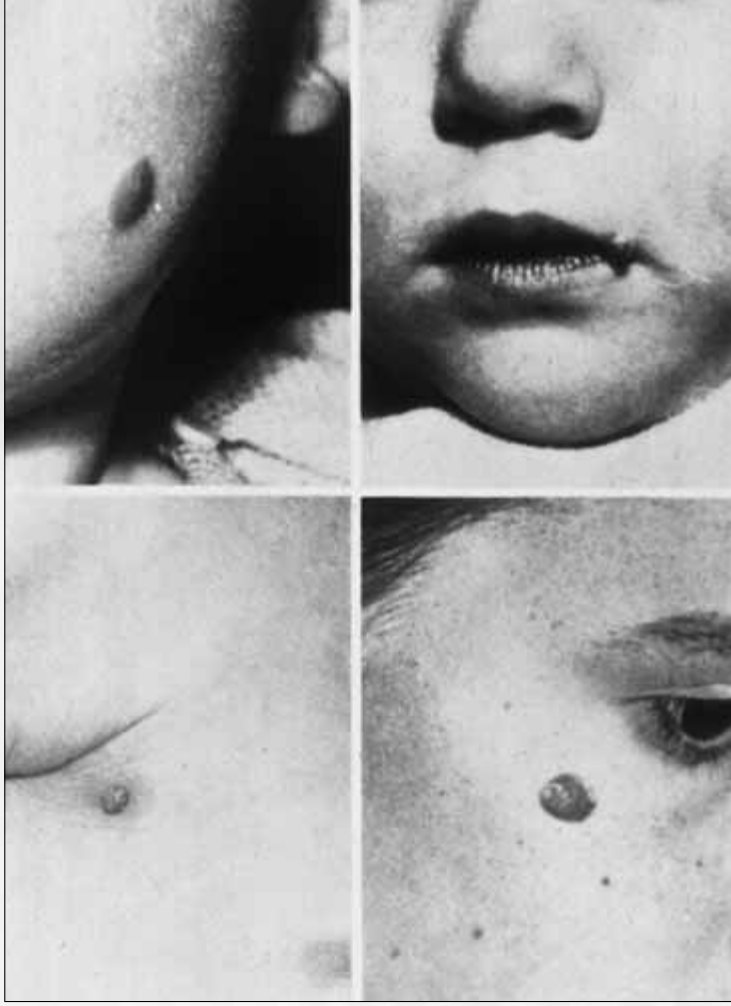
Sophie Spitz wurde am 4. Februar 1910 in Nashville, Tennessee geboren. Ihr Vater, ein Sohn jüdischer Immigranten aus Österreich, musste aus beruflichen Gründen mehrfach umziehen und lebte mit seiner Familie, der Ehefrau Florence, Sophie und ihren beiden jüngeren Zwillingsbrüdern, lange Zeit in Zelten. Als Sophie Spitz vierzehn Jahre alt war, kehrte die Familie nach Nashville zurück; wenig später starb ihr Vater an Darmkrebs.

Schon während ihrer Schulzeit arbeitete Sophie Spitz als Laborantin bei ihrem Onkel Herman Spitz, der in Nashville ein privates Labor für Pathologie besaß. Diese Tätigkeit behielt sie auch während ihres Medizinstudiums an der Vanderbilt University in Nashville bei, das sie ihm Jahre 1932 abschloss. Anschließend trat sie ein Stelle als Assistenzärztin an der New York Infirmary for Women and Children an, wo sie von 1933 bis 1937 zur Pathologin ausgebildet wurde. Sophie Spitz blieb für ihre gesamte Karriere an der New York Infirmary und am Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases, zuletzt als Assistant Attending Pathologist.

Unterbrochen wurde diese Tätigkeit nur während des 2. Weltkriegs. Von 1943 bis 1945 arbeitete Sophie Spitz als Pathologin im Rang eines Captain am Army Institute of Pathology in Washington. Zuvor hatte sie bereits Arthur C. Allen kennen gelernt, der ebenfalls dem Army Institute of Pathology angehörte und den sie im September 1942 heiratete. Das wichtigste Arbeitsgebiet von Sophie Spitz während ihrer Zeit in Washington waren Tropenkrankheiten, die kriegsbedingt eine große Bedeutung erlangten. Ihre Erfahrungen flossen in ein zusammen mit James Earle Ash verfasstes Lehrbuch ein, das 1945 unter dem Titel »Pathology of Tropical Diseases« erschien.

▲ *Sophie Spitz (1910–1956)*

Sophie Spitz war bekannt für ihre praktischen Fähigkeiten als Pathologin, ihre Disziplin, aber auch für harsche Umgangsformen und scharfe Bemerkungen, wenn jemand nicht ihren Anforderungen entsprach. Sie setzte sich als eine der ersten für den Einsatz des Abstrichs nach Papanicolaou zur Frühdiagnose des Cervix-Karzinoms ein. Sie beschrieb die Pathologie von Malaria und Rikettsiosen, bewies als erste die karzinogene Wirkung von Benzidin und assistierte ihrem Mann bei seinen Lehrbüchern »The Kidney« (1951) und »The Skin« (1954). In mehreren Artikeln beschäftigte sie sich mit melanozytären Tumoren der Haut. Neben der Beschreibung der »Melanomas of Childhood« publizierte sie gemeinsam mit ihrem Mann 1953 eine große Studie über das maligne Melanom, in der unter anderem erklärt wurde, junktionale Naevi seien Vorläufer von Melanomen und könnten aktiviert werden. Die Invasion durch die Basalmembran mache diese »aktiven junktionalen Naevi« dann zum Melanom (Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathologic analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 1953; 6: 1 – 45).



► *Klinische Bilder des Spitz-Naevus im Originalartikel von Sophie Spitz aus dem Jahre 1948. Die Naevi sind symmetrisch, scharf begrenzt und gleichmäßig gefärbt. Für Malignität besteht klinisch kein Anhalt.*

Sophie Spitz starb wie ihr Vater an einem Colon-Karzinom, und zwar schon früh, am 11. August 1956 im Alter von 46 Jahren. Der Begriff des Spitz-Naevus war damals noch nicht gebräuchlich, sondern man sprach immer noch vom juvenilen Melanom.

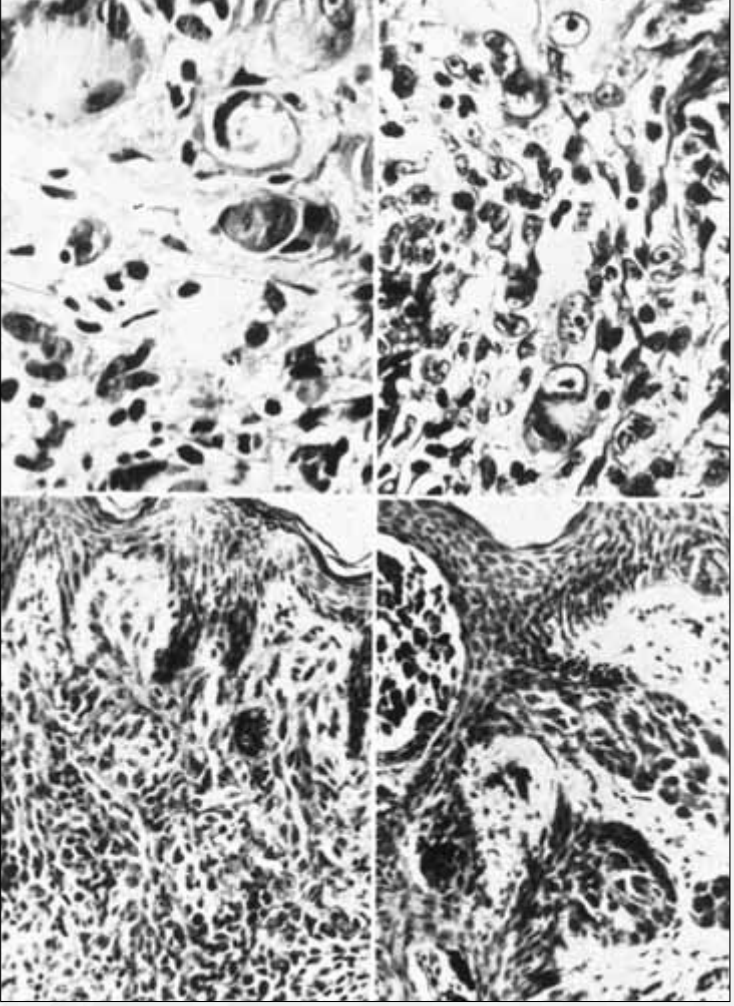
Berichte über Spitz-Naevi sind in der Literatur schon vor dem Artikel von Sophie Spitz zu finden. Zum Beispiel beschrieb der Wiener Dermatologe Josef Kyrle einen Naevus, dessen Zellen teilweise denen eines Lymphosarkoms glichen. 1910 schilderten Darier und Civatte vom Hôpital St. Louis in Paris einen schnell wachsenden papillomatösen Tumor an der Nase eines acht Monate alten Kindes, der viele Zeichen eines Naevus aufwies, jedoch mit atypischen Zellen einherging. Sie konnten die Dignität des Tumors nicht bestimmen, vermuteten aber, dass er bösartig sei (Bull Soc Franc Derm Syph 1910; 21: 61–63). 1939 wiesen Pack und Anglem vom Memorial Hospital in New York City darauf hin, dass Melanome in der Kindheit zwar vorkämen, jedoch von geringer Malignität seien und nur selten metastasierten (J Pediatr 1939; 15: 372–400). 1948 erklärte Pack, »präpubertäre Melanome der Haut« verhielten sich anders als Melanome bei Erwachsenen. *»Keiner dieser melanozytären Tumore des Kleinkindes- und Kindesalters hat in regionale Lymphknoten metastasiert, obwohl viele von ihnen von sehr kompetenten Pathologen als maligne Melanome bezeichnet wurden. … Wir könnten einen Begriff wie präpubertäre Melanome gebrauchen, um aufzuzeigen, das diese Gruppe von Tumoren, die maligne Melanome histologisch vortäuschen, sich nicht als solche verhalten«* (Pack GT. Pre-pubertal melanoma of the skin. Surg Gynecol Obstet 1948; 86: 374–375). Mit diesem Satz hatte Pack praktisch ausgesagt, dass es sich seiner Meinung nach nicht um Melanome, sondern um Naevi handele.

Pack und Sophie Spitz arbeiteten am gleichen Krankenhaus, aber scheinen sich über Pigmentzelltumore im Kindesalter nicht ausgetauscht zu haben. Dies ist insofern verwunderlich, als Sophie Spitz sich der gleichen Frage zuwandte, nämlich mit dem günstigen Verlauf von »Melanomen im Kindesalter«. Im Jahre 1948 war sie die erste, die versuchte, diese prognostisch günstigen Läsionen histopathologisch sowohl von gewöhnlichen Naevi als auch von Melanomen erwachsener Patienten abzugrenzen (Spitz S. Melanomas of childhood. Am J Pathol 1948; 24: 591–609).

Von gewöhnlichen Naevi unterschieden sich die Läsionen vor allem durch ihre Zytologie: Die Melanozyten, die in zahlreichen Abbildungen dargestellt wurden, wiesen große Kerne und reichlich eosinophiles Zytoplasma auf. Heute werden diese Melanozyten als »Spitz-Zellen« bezeichnet. Sophie Spitz beschrieb jedoch auch »zwischen den großen azidophilen Zellen gelegene Spindelzellen«. Ferner wies sie auf das Vorkommen von Melanozyten in höheren Epidermislagen, einige Mitosen und vor allem auf die atypischen, pleomorphen Kerne hin, die letztlich zur Diagnose eines malignen Tumors führten.

In Abgrenzung vom Melanom des Erwachsenen betonte Spitz das Vorkommen von Riesenzellen. Diese habe man in fast der Hälfte der Fälle gefunden, in denen der Verlauf stets gutartig gewesen sei. Darüber hinaus erwähnte sie einige Veränderungen, die heute

kwasibanane grafikdesign webdesign screendesign fotodesign layout
kwasibanane
anschrift: lise-meitner-straße 12 DIVA raum 220 in 79100 freiburg
telefonnummer (07 61. 70 43 96 30), fax (07 61. 70 43 96 31), email (was.geht@kwasibanane.de)
im internet: www.kwasibanane.de



◄ *Histopathologische Bilder des Spitz-Naevus im Originalartikel von Sophie Spitz aus dem Jahre 1948. Sophie Spitz konzentrierte sich allein auf die Zytologie, die wegen der Kernatypien einen malignen Tumor vortäuschte. Übersichtsbilder, an denen sich der Gesamtaufbau der Läsionen erkennen ließe, wurden nicht gezeigt.*

als typisch für den Spitz-Naevus gelten, denen sie jedoch keine besondere Bedeutung beimaß, wie zum Beispiel eine Epithelhyperplasie mit Hyperkeratose und verlängerten Reteleisten sowie den *»Verlust der Kohäsion zwischen den veränderten Zellen und den angrenzenden Zellen der Epidermis«* (Spalträume zwischen Melanozytennestern und Epidermis).

Die wichtigsten Kriterien für die Abgrenzung der »juvenilen Melanome« von gewöhnlichen Melanomen entgingen ihr jedoch, nämlich ihre Symmetrie und scharfe Begrenzung. Sophie Spitz konzentrierte sich ganz auf die Zytologie und ließ die Architektur der Läsionen außer Acht. Die von ihr publizierten klinischen Bilder zeigten, dass es sich um kleine, scharf begrenzte und symmetrische Naevi handelte, die keinerlei Merkmale eines Melanoms aufwiesen. Der Vernachlässigung der klinisch-histopathologischen Korrelation und der Architektur der Läsionen führte sie jedoch zum irrigen Schluss, dass hier trotz des günstigen Verlaufes authentische Melanome vorlägen, nämlich »Melanome des Kindesalters«. Kompliziert wurde die Situation dadurch, dass sich in dem von ihr betrachteten Untersuchungsgut von dreizehn Tumoren tatsächlich ein authentisches Melanom befand, das sich *»histologisch und klinisch von der Gruppe im Ganzen deutlich unterschied«* und an dem ein zwölfjähriges Mädchen innerhalb weniger Monate starb. Den ansonsten günstigen Verlauf der »juvenilen Melanome« führte Sophie Spitz nicht auf eine Besonderheit dieser Läsionen, sondern allein auf das Alter der Patienten zurück. Sie glaubte, *»eine Erklärung auf dem Boden der Kontrolle durch Geschlechtshormone erscheint logisch. … Es gibt Hinweise darauf, dass, obwohl Metastasen in der Kindheit vorkommen, vor der Pubertät ein Hemmfaktor existieren könnte, der entweder die weitere Dissemination oder die Aufnahme metastatischer Zellen durch die inneren Organe verhindert.«*

Trotz dieser Fehleinschätzung stellte die Arbeit von Sophie Spitz einen wichtigen Schritt dar, um die heute nach ihr benannten Naevi von Melanomen zu unterscheiden. Tatsächlich zog sie selbst fünf Jahre später ihre Aussage zurück, dass es sich um Melanome handele. In einem gemeinsam mit ihrem Ehemann Arthur C. Allen verfassten Artikel klassifizierte sie das »juvenile Melanom« als Naevus und erklärte, dieser Naevus könne auch bei Erwachsenen auftreten und könne bei entsprechender Erfahrung in etwa zwei Dritteln der Fälle vom »adulten Melanokarzinom« abgegrenzt werden (Cancer 1953; 6: 1–45). Um den gutartigen Charakter der Läsion besser zum Ausdruck zu bringen, schlugen Jules Kernen and Lauren Ackerman 1960 die Umbenennung in »Spindelzell- und Epitheloidzell-Naevus« vor (Cancer 1960; 13: 612–625). Duperrat und Mascaro prägten ein Jahr später die Bezeichnung »tumeur de Spitz« (Bull Soc Franc Derm Syph 1961; 68 : 472–478), die in den folgenden Jahren von Clark und Mitarbeitern in »Spitz-Naevus« abgewandelt wurde.

Die Unterscheidung zwischen Spitz-Naevi und »spitzoiden« Melanomen bereitet auch 60 Jahre nach der ersten umfassenden Studie zu diesen Naevi immer wieder Probleme. Wegen dieser Probleme vertreten heute einige Autoren wieder die Ansicht, die Sophie Spitz in ihrem Artikel von 1948 zum Ausdruck brachte, nämlich dass die von ihr beschriebenen Melanome im Prinzip bösartig seien und manchmal metastasierten. Damit werden Jahrzehnte des Fortschritts wieder rückgängig gemacht. Um dies zu verhindern, ist es wichtig, sich die Gründe für die Fehleinschätzungen von Sophie Spitz vor Augen zu halten, nämlich die Vernachlässigung der Architektur der Läsionen und der klinisch-histopathologischen Korrelation.

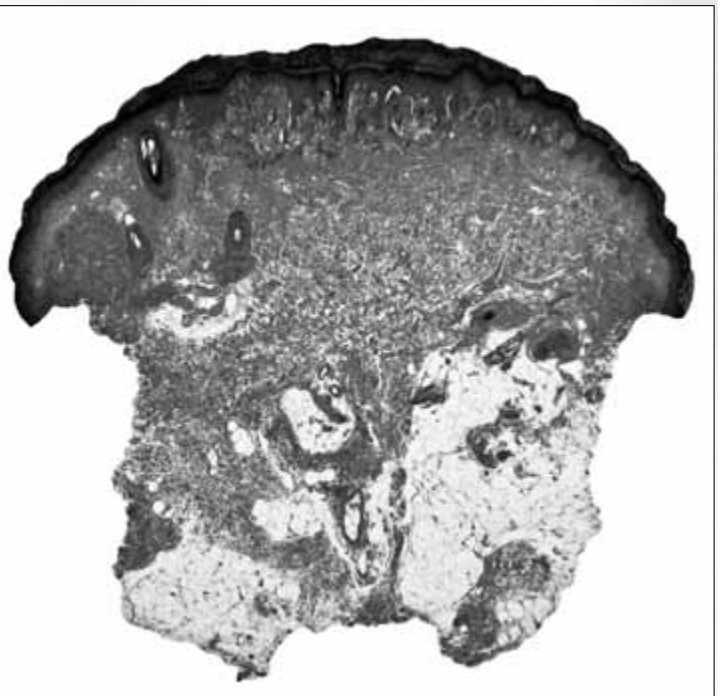
In der Regel ist der Spitz-Naevus anhand etablierter histopathologischer Kriterien zuverlässig zu erkennen. Der Kliniker muss jedoch dazu beitragen, indem er diese Naevi vollständig entfernt, so dass die Gesamtarchitektur beurteilt werden kann. Anhand von Teilbiopsaten kann dies nicht gelingen. Manchmal lassen sich auch vollständig entfernte Spitz-Naevi nicht sicher von »spitzoiden« Melanomen abgrenzen. Auch dabei kann der Kliniker helfen. Wenn in solchen Fällen ein klinisches Bild vorliegt, das etwa so aussieht wie die Bilder, die von Sophie Spitz vor 60 Jahren publiziert wurden, dann spricht dies für die Gutartigkeit der Läsion.

Das ist es !

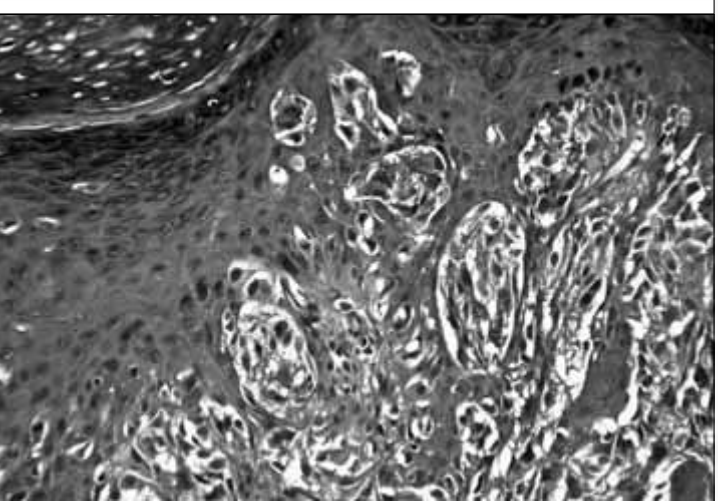
Es handelt sich um einen »spitzoiden Tumor«, also einen »niedriggradig malignen melanozytären Tumor, unterschiedlich von ›gewöhnlichen‹ Melanomen«, zumindest wenn man einem neuen Trend in der Beurteilung von Spitz-Naevi folgen will. Wenn man dies nicht will, dann handelt es sich um einen vollkommen gutartigen melanozytären Naevus. Wie viele Spitz-Naevi ist der vorliegende Pigmentzelltumor nur gering pigmentiert. Er ist trotz seines Durchmessers von nur 2 mm deutlich erhaben, äußerst scharf begrenzt und symmetrisch aufgebaut. Kein Kriterium, das zur klinischen Erkennung von Melanomen verwendet wird, ist auf ihn anwendbar, weder die Asymmetrie (A), noch die unregelmäßige Begrenzung (B), noch die unterschiedliche Färbung (Color, C), noch der große Durchmesser (D).

Auch histopathologisch ist der Tumor als gutartig zu erkennen. Zwar besteht er aus großen epitheloiden Melanozyten mit pleomorphen Kernen, die sich jedoch insgesamt sehr ähnlich sind. Es gibt kein Nebeneinander verschiedener Zellpopulationen, wie dies bei Melanomen oft der Fall ist. Melanozyten finden sich sowohl einzeln als auch in Nestern in höheren Epidermislagen, ein bei Melanomen und Spitz-Naevi häufiger Befund. Typische Zeichen eines Spitz-Naevus sind jedoch die Epithelhyperplasie mit Hypergranulose und kompakter Orthohyperkeratose sowie die perpendikulär, das heißt senkrecht zur Oberfläche angeordneten Nester, die zudem scharf begrenzt und zum Teil durch Spalträume von den umgebenden Keratozyten getrennt sind. All diese Befunde wären bei einem Melanom sehr ungewöhnlich.

Die wichtigsten Zeichen der Gutartigkeit dieser Läsion sind jedoch ihre Symmetrie, die scharfe Begrenzung zur Seite durch Melanozytennester an der Junktion sowie der gleichmäßige Gesamtaufbau: die Epidermis und die Hornschicht sind im Zentrum am dicksten und nehmen zu den Seiten hin gleichmäßig an Dicke ab, die Nester sind im Zentrum am größten und am dichtesten gelagert und gehen zur Peripherie hin in kleinere, einzeln gelegene Nester über, und benachbarte Nester entsprechen sich etwa in ihrer Form, ihrer Größe und ihrem Abstand voneinander. Aufgrund all dieser Befunde bereitet die Einordnung dieses Pigmentzelltumors weder klinisch noch histopathologisch Probleme: es handelt sich ganz offensichtlich um einen gutartigen melanozytären Tumor vom Typ des Spitz-Naevus.



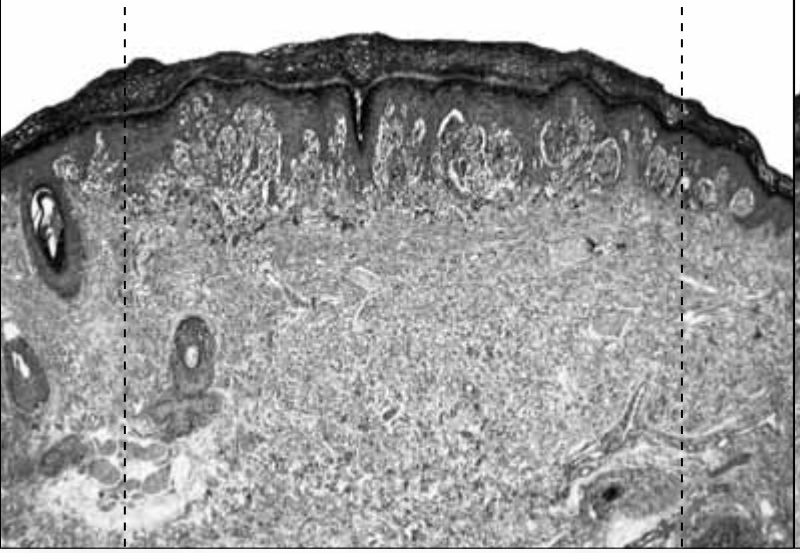
◄ *Kleiner, scharf begrenzter und symmetrisch aufgebauter Pigmentzelltumor mit Epidermishyperplasie und Hyperkeratose. Dies sind typische Kennzeichen eines Spitz-Naevus, der sich im vorliegenden Fall anhand dieser Merkmale zweifelsfrei erkennen lässt.*



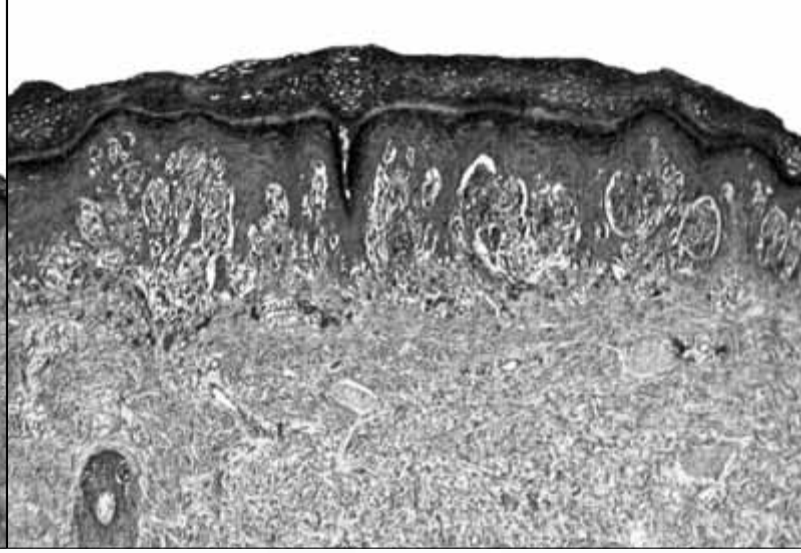
◄ *Aufgrund der großen, pleomorphen und teilweise suprabasal gelegenen Melanozyten simuliert der Spitz-Naevus ein Melanom. Er unterscheidet sich unter anderem durch die scharf begrenzten, vertikal angeordneten, gleichförmigen Nester sowie die Epidermishyperplasie mit Hypergranulose und Hyperkeratose.*

Nicht immer sind Spitz-Naevi so leicht zu diagnostizieren – weder klinisch noch histopathologisch. In solchen Fällen hilft oft die klinisch-histopathologische Korrelation. Aber auch die Berücksichtigung von klinischem und histopathologischem Bild ermöglicht nicht immer eine klare Diagnose. Bei ungewöhnlichen Läsionen kommt es immer wieder zu Fehldiagnosen. Dies hat dazu geführt, dass heute einige Autoren Glauben machen wollen, alle Spitz-Naevi seien bösartig, nämlich »niedriggradig maligne melanozytäre Tumore«. Um im Falle von Fehldiagnosen, die nicht immer vermeidbar sind, besser dazustehen, werden kurzerhand Läsionen als bösartig bezeichnet, die meist klar als gutartig zu erkennen sind und von denen man weiß, dass sie selbst bei unvollständiger Entfernung fast nie rezidivieren.

Bei dem hier dargestellten Naevus liegen weder klinisch noch histopathologisch Kriterien für Malignität vor. Kein kompetenter Dermatologe oder Dermatohistopathologe wird an der Diagnose Zweifel haben. Dem zwölfjährigen Jungen, von dem dieser Spitz-Naevus stammt, einen »niedriggradig malignen melanozytären Tumor« andichten zu wollen, wäre unverantwortlich.



▲ *Der gleiche Spitz-Naevus, der bereits auf Seite 14 abgebildet wurde. Aufgrund der vollständigen Exzision lässt sich die Architektur gut beurteilen. Die Läsion ist klein, symmetrisch aufgebaut und scharf begrenzt und daher leicht als Spitz-Naevus erkennbar.*



▲ *Würden zum Zwecke der Randschnittdiagnostik (gestrichelte Linien links) die Seitenränder des Exzidates entfernt, wären die wichtigsten Diagnosekriterien nicht mehr beurteilbar. Wegen der Kernatypien und der suprabasalen Melanozyten wäre ein Melanom nicht auszuschließen.*

Bilderbuch der Biopsie

In der Literatur wird zur Überprüfung der Vollständigkeit der Exzision von Melanomen immer wieder die komplette Randschnittdiagnostik propagiert, entweder im Rahmen der Mohs-Chirurgie oder anhand formalinfixierter Schnitte. Diese Empfehlungen stammen durchweg von chirurgisch tätigen Kollegen, und es kann insofern nicht überraschen, dass histopathologische Aspekte völlig außer Acht gelassen werden.

Zur Schnittrandkontrolle bei epithelialen Tumoren ist die komplette Randschnittdiagnostik eine brauchbare Methode, denn die Diagnose wird vor allem anhand der Zytologie, des Aufbaus einzelner Tumorzellverbände und der Qualität des Stromas gestellt. Der Gesamtaufbau der Läsion spielt bei der Diagnosefindung eine untergeordnete Rolle.

Ganz anders ist die Situation bei melanozytären Neoplasien, bei denen die Symmetrie und die Begrenzung der Läsion die wichtigsten Kriterien für die Unterscheidung von Melanomen und melanozytären Naevi sind. Trennt man zum Zwecke der Randschnittdiagnostik die Seitenflächen des Exzidates ab und schneidet dabei in den Tumor hinein, dann lassen sich diese Kriterien nicht mehr beurteilen. Man beraubt sich also selbst seiner Entscheidungsgrundlage, und dies mit möglicherweise erheblichen Konsequenzen, da man sich vielleicht über die Vollständigkeit der Exzision äußern, aber keine zuverlässige Diagnose mehr stellen kann.

Die Randschnittdiagnostik ist bei melanozytären Tumoren nur dann vertretbar, wenn man die Diagnose bereits kennt, sei es, dass sie bioptisch gesichert wurde, oder dass das klinische Bild unverwechselbar ist. Ansonsten muss gewährleistet sein, dass man bei der Abtrennung der Exzidaträndern zum Zwecke der Randschnittdiagnostik nicht in den Tumor hineinschneidet. Ist Letzteres aber der Fall, dass wurde der Tumor ohnehin mit so großem Abstand exzidiert, dass sich die Randschnittdiagnostik erübrigt.

Mit anderen Worten ist die komplette Randschnittdiagnostik bei unklaren melanozytären Tumoren entweder überflüssig oder kontraindiziert.

Dermatologie – einmal anders

Was heißt »bösartig«?

Was ist ein bösartiger Tumor? Über diese Frage hat man sich seit vielen Jahrhunderten Gedanken gemacht. In der Zeit der Humoralpathologie Galens glaubte man, Krebs sei die Folge einer Eindickung der »schwarzen Galle«, die aus dem »Humor melancholicus« entstünde. Diese »Theorie der schwarzen Galle« wurde nach der Entdeckung der Blut- und Lymphgefäße im 17. Jahrhundert durch die »Lymphtheorie« ersetzt, nach der bösartige Geschwülste Folge von Erhärtung, Gährung oder Sauerwerden extravasierter und koagulierter Lymphe seien. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts setzte sich zunehmend eine solidar-pathologische Anschauung bösartiger Tumore durch. Der französische Kliniker und Pathologe Laënnec, der auch das Stethoskop erfand, machte eine grundsätzliche Unterscheidung zwischen gutartigen, aus Körpergewebe bestehenden »homologen« Geschwülsten und bösartigen, aus körperfremdem Gewebe bestehenden »heterologen« Geschwülsten.

Die Einführung des Mikroskops in die medizinische Forschung und Diagnostik setzte solchen Spekulationen ein Ende. In der ersten systematischen mikroskopischen Studie von Tumoren stellte Johannes Müller 1838 fest, dass bösartige Geschwülste und normale tierische Gewebe gleichermaßen aus Zellen bestünden, der Krebs also keine spezifischen Elemente besitze. Müller war es auch, der die erste moderne und im Wesentlichen bis heute akzeptierte Definition bösartiger Geschwülste gab. Zu Beginn seiner »Untersuchungen über den feinern Bau der krebshaften Geschwülste« schrieb Müller: *»Krebshaft können im Allgemeinen alle Geschwülste genannt werden, welche die natürliche Structur aller Gewebe aufheben, welche gleich anfangs constitutionell sind, oder es im natürlichen Verlauf ihrer Entwickelung regelmässig werden, welche constitutionell geworden regelmässig nach der Exstirpation wiederkehren, und zum sicheren Ruin der Individuen führen«* (Müller J. Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin: G. Reimer, 1838, S. 10).

In moderne Terminologie übersetzt, hieße dies, krebsartig seien alle Geschwülste, die durch infiltrierendes oder destruierendes Wachstum die Struktur vorbestehender Gewebe auflösen und entweder schon zum Zeitpunkt ihrer Erkennung metastasiert haben oder dies im weiteren Verlaufe regelmäßig tun und die, wenn Metastasen vorliegen, in der Regel zum Tode führen. Bemerkenswert ist an dieser Definition, dass die Frühstadien bösartiger Neoplasien schon damals einbezogen wurden. Ein Tumor muss nicht bereits zum Tode oder zu Metastasen geführt haben, um als bösartig zu gelten, sondern ihm muss nur das Potential dazu innewohnen.

Johannes Müller räumte ein, dass die Erkennung bösartiger Geschwülste gerade in frühen Stadien schwierig sei, da es allgemeingültige Zeichen für Malignität nicht gebe. Man müsse daher jede einzelne Tumorform charakterisieren und vom Verlauf her bestimmen, ob sie bösartig sei oder nicht, ebenso wie das für die Klassifikation essbarer und giftiger Pflanzen gelte. Über die Analogie mit den Giftpflanzen schrieb Müller: *»Ihre so nützliche Kenntniss wird nicht erlangt durch Auffassung gewisser allgemein gültiger Charactere der Giftpflanzen; denn diese giebt es ebenso wenig als für die krebsartigen Krankheiten, vielmehr wird jene Kenntniss nur erlangt durch die specielle Kenntniss der einzelnen Giftpflanzen für sich. Dass nun eine solche Kenntniss der Krebsformen möglich sey, davon bin ich auf das festeste überzeugt«* (Müller J. Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste, S. 9).

Müllers Schüler Rudolf Virchow war ganz anderer Auffassung, die er ebenfalls in einer Analogie mit Giftpflanzen zum Ausdruck brachte. Virchow erklärte, dass die Einteilung der Geschwülste in gutartige und bösartige *»eben so unwissenschaftlich ist, als wenn ein Botaniker auf die Giftigkeit der Pflanzen ein wissenschaftliches System begründen wollte.«* Seiner Ansicht nach ließ sich ein bösartiger Tumor weder an der Zerstörung von Gewebestrukturen erkennen, denn *»ein Abscess zerstört gerade so, wie ein Krebs,«* noch an Rezidiven nach der Exstirpation, denn auch Condylome könnten an der Operationsstelle rezidivieren (Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin 1847; 1: 224). Dies brachte Virchow dazu, die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Tumoren aufzugeben. Im Jahre 1863 erklärte er, dass Geschwülste »an sich weder gutartig noch bösartig sind, dass sie vielmehr eine unschuldige Periode haben, später aber bösartig werden können« (Virchow R. Die krankhaften Geschwülste, 1863, S. 266).

Beide Konzepte, das von Müller und das von Virchow, existieren seitdem nebeneinander und haben die Praxis der Onkologie gleichermaßen geprägt. Der Aufforderung Müllers folgend, wurden viele verschiedene Arten von Geschwülsten im einzelnen charakterisiert, ihr biologisches Verhalten wurde studiert, und sie wurden als gut- oder bösartig eingestuft, unabhängig davon, ob sie sich in einem frühen oder fortgeschrittenen Stadium befanden. Andererseits machte man die Beobachtung, dass im Laufe des Wachstums bösartiger Tumore nicht nur deren Umfang zunimmt, sondern auch qualitative Veränderungen eintreten, und es wurde postuliert, dass erst durch diese qualitativen Veränderungen innerhalb vorbestehender Neoplasien Bösartigkeit entstünde.

So beobachtete Peyton Rous vom Rockefeller Institute for Medical Research in New York City in den 30er Jahren die Entstehung von Karzinomen aus experimentell induzierten Viruspapillomen und leitete daraus das

Konzept der Mehrstufen-Kanzerogenese ab, nach der bösartige Geschwülste durch Transformation aus gutartigen Tumoren hervorgehen (u.a. J Exp Med 1935; 62: 523–548). Der englische Pathologe Leslie Foulds etablierte 1949 das Konzept der Tumorprogression und stellte dazu mehrere Thesen auf, unter anderem die, dass die Progression parallel an verschiedenen Stellen eines Tumors auftreten kann und vom Wachstum des Tumors unabhängig ist (Br J Cancer 1949; 3: 345–375). Foulds vertrat zum Beispiel die Ansicht, die meisten Melanome entstünden durch Tumorprogression aus gutartigen melanozytären Naevi (J Chron Dis 1958; 8: 2–37).

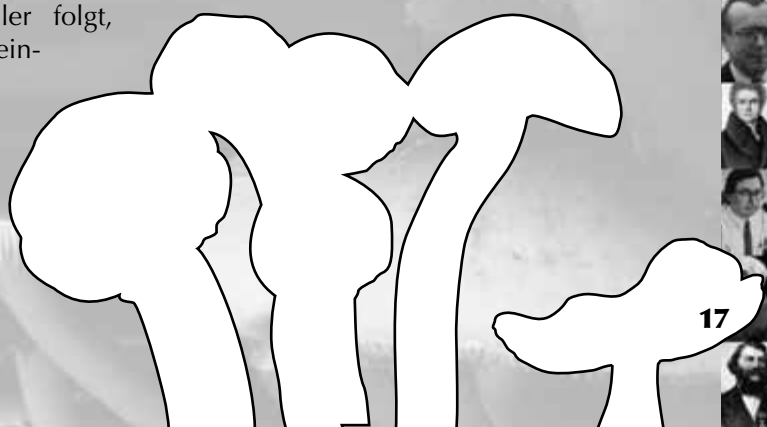
Was aber waren die Übergangsformen zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren? Ebenso wie Anthropologen in der Nachfolge Darwins nach dem »missing link« zwischen Affen und Menschen suchten, wurden auch in der Tumorpathologie »missing links« postuliert. Klinische und experimentelle Studien konzentrierten sich dabei vor allem auf Hauttumoren, die am leichtesten zugänglich waren, und man glaubte, die »missing links« in den Frühstufen von sich langsam entwickelnden bösartigen Tumoren erkannt zu haben. Zum Beispiel wies James Paget 1874 darauf hin, dass sich in Läsionen der Areola mammae, die sich *»nicht unterschieden von dem, was als lange bestehendes Ekzem oder Psoriasis bezeichnet werden könnte,«* regelmäßig Mamma-Karzinome entwickelten. Er folgerte, chronische Entzündungen könnten in diesem Bereich Karzinome induzieren (Paget J. St. Bartholomew's Hosp Rep 1874; 10: 87–89).

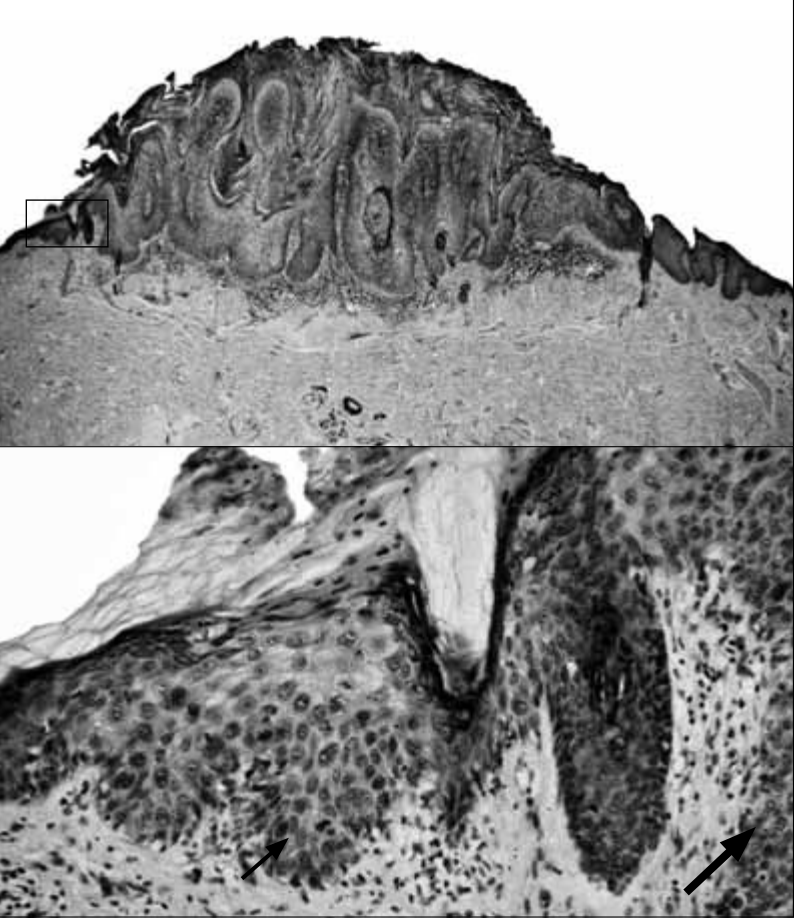
Die These einer malignen Umwandlung ursprünglich gutartiger Läsionen wurde auf andere Hautveränderungen übertragen, die William Dubreuilh 1896 unter dem Begriff »Präkanzerosen« zusammenfasste. Die von Dubreuilh aufgestellte Gruppe der »Präkanzerosen« umfasste neben dem Morbus Paget unter anderem die solare Keratose sowie Arsen- und Teerkeratosen; später kam auch die von Dubreuilh selbst beschriebene »umschriebene präkanzeröse Melanose« hinzu. Mit anderen Worten handelte es sich um Neoplasien, die auf das Epithel beschränkt waren und die heute allgemein als Carcinoma in situ bzw. Melanoma in situ betrachtet werden. In der Pathologie bestand aber lange Zeit die Auffassung, die teilweise noch heute vertreten wird, dass Bösartigkeit erst bei Nachweis einer Invasion gegeben sei, das heißt eines Durchbrechens der epithelialen Basalmembran, da auf das Epithel begrenzte Tumore wegen fehlenden Kontakts zu Blut- und Lymphgefäßen nicht metastasieren könnten. Wallace H. Clark erklärte aus diesem Grunde, *»die Diagnose eines Carcinoma in situ (Melanoma in situ, Malignom in situ) ist ein Widerspruch in sich, der Prototyp eines Oxymorons«* (Clark WH Jr.; Human Pathology 1990; 21: 1197–1998).

Die Klassifikation eines Tumors vom Nachweis der »Invasion« abhängig zu machen, ist jedoch sehr willkürlich. Ebenso könnte man den Nachweis von Metastasen oder den Tod des Patienten als Kriterium postulieren; mit der Biologie des Tumors haben solche Definitionen nichts zu tun. Hinzu kommt, dass in Grenzfällen der Nachweis einer »Invasion« nur schwer zu erbringen ist und inzwischen demonstriert werden konnte, dass Tumorzellverbände durch die intakt erscheinende Basalmembran migrieren können, die nur kurzfristig durchlässig und dann wieder verschlossen wird. Wenn man der ursprünglichen Definition einer malignen Neoplasie durch Johannes Müller folgt, die Frühstadien mit einschließt, dann muss dies auch für intraepitheliale Neoplasien gelten. Tatsächlich sind die wesentlichen zytologischen, architektonischen und klinischen Charakteristika »invasiver« Karzinome und Melanome bereits in einem Stadium erkennbar sind, in dem die Neoplasie noch ganz auf das Epithel begrenzt ist.

Inzwischen sind die Begriffe des Carcinoma in situ oder Melanoma in situ weitestgehend akzeptiert. Die Frage nach den »missing links« zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren verschob sich damit auf ein früheres, rein intraepitheliales Stadium. Dies ging einher mit der Einführung des Begriffs der »Dysplasie«, der eine *»präneoplastische Läsion … im Sinne eines notwendigen Stadiums in der mehrstufigen zellulären Evolution zum Karzinom«* bezeichnete, das *»durch Variation in der Größe und Form der Zellen, durch Vergrößerung, Unregelmäßigkeit und Hyperchromasie der Kerne und durch ungeordnetes Arrangement der Zellen«* gekennzeichnet sei (Rubin E, Farber J. Pathology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1988, 12–13). Mit anderen Worten wurden dem Begriff der »Dysplasie« Kriterien zugrunde gelegt, die, wie Kernatypien und eine unregelmäßige Zellverteilung, für das Plattenepithelkarzinom und auch das Carcinoma in situ längst etabliert waren. Es wurde jedoch behauptet, die Läsionen seien nicht bösartig, sondern im Prinzip gutartig, wenn auch mit der Tendenz zur malignen Transformation versehen, eine Behauptung, die sich aus dem Dogma der Mehrstufen-Kanzerogenese ergab und die sich weder verifizieren noch widerlegen ließ.

Es blieb jedoch nicht nur beim Begriff der »Dysplasie«, sondern es wurden





◄ *Flaches Plattenepithelkarzinom mit atypischen Tumorzellen in allen Epithellagen.*

◄ *Am Rande sind die atypischen Zellen auf die unteren Epidermislagen begrenzt und Haarfollikel ausgespart, so dass Kriterien für eine solare Keratose vorliegen. Die Zellen in diesem Bereich (kleiner Pfeil) entsprechen morphologisch jedoch denen des weiter fortgeschrittenen Karzinoms im Zentrum der Läsion (großer Pfeil). Es handelt sich offensichtlich um einen kontinuierlichen Entwicklungsprozess und nicht um das Entstehen eines neuen Tumors auf dem Boden einer »Präkanzerose«.*

► *Malignes Melanom mit flachem Anteil aus stark pigmentierten Spindelzellen, auf dem sich ein Knoten wenig pigmentierter, epitheloider Tumorzellen gebildet hat. Im Laufe der Entwicklung des Melanoms ist mit dem Entstehen dieser neuen Zellpopulation eine deutliche qualitative Änderung eingetreten.*

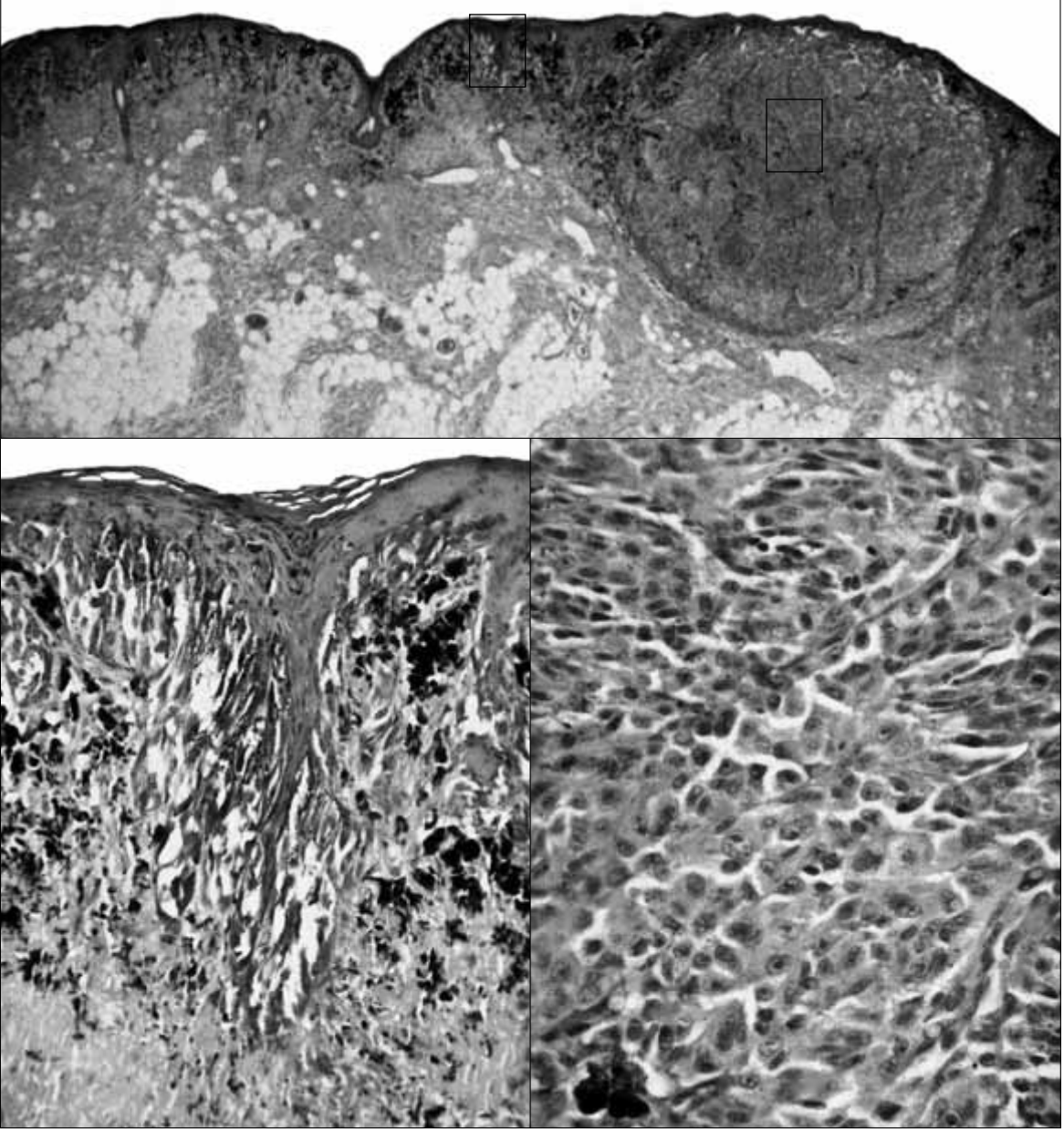
► *Der flache Anteil wird von stark pigmentierten Spindelzellen gebildet, die auf Epidermis und Adnexepithel begrenzt sind. Aufgrund der Dichte der Melanozyten, der unregelmäßigen Lagerung, der großflächigen Nesterkonfluenz, des Vorkommens suprabasaler Melanozyten und der Kernatypien kann an der Bösartigkeit dieses Tumoranteils kein Zweifel bestehen.*

►► *Der scharf begrenzte Knoten wird von wenig pigmentierten, epitheloiden Zellen mit großen Kernen und reichlich Zytoplasma gebildet. Das Auftreten dieser neuen Zellpopulation ist eine deutliche qualitative Änderung, wie sie im Prinzip mit allen biologischen Entwicklungsprozessen verbunden ist, ändert jedoch nichts daran, dass der gesamte Tumor von Beginn an bereits ein Melanom war.*

verschiedene »Dysplasie-Grade« definiert, wie zum Beispiel bei der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) Grad I mit leichten Kernatypien und erhöhter mitotischer Aktivität im unteren Epidermisdrittel, Grad II mit mitotischer Aktivität in den unteren zwei Dritteln der Epidermis und Grad III mit schweren Kernatypien und Mitosen in der gesamten Epidermis. Zwar wurde zugegeben, dass Grad III der Dysplasie einem Carcinoma in situ entspreche, an der Klassifikation der »Dysplasie« als Vorläuferstadium des Karzinoms wurde jedoch festgehalten.

Obwohl die Definitionen im Grunde schon zeigen, dass es sich um eine sehr willkürliche und subjektive Einteilung eines kontinuierlichen Wachstumsprozesses handelte, ist der Begriff der intraepithelialen Neoplasie mit unterschiedlichen Dysplasie-Graden im Bereich der Gynäkopathologie inzwischen fest etabliert. Für die Dermatopathologie wurde eine analoge Klassifikation als »keratinocytic intraepidermal neoplasia« (KIN) in drei unterschiedlichen Schweregraden vorgeschlagen (Cockerell CJ; J Am Acad Dermatol 2000; 42: S11–S17). Das Problem dabei ist, dass klinische Begriffe durch histopathologische ersetzt werden. Mit Begriffen wie »Karzinom« oder »Carcinoma in situ« kann jeder Kliniker etwas anfangen. Der Begriff signalisiert die Notwendigkeit einer Therapie, was für Begriffe wie »VIN Grad II oder III« nur mit Einschränkung zutrifft. Hinzu kommt, dass leichte Kernatypien und suprabasale Mitosen keineswegs nur bei frühen Karzinomen auftreten, sondern auch bei entzündlichen Dermatosen (wie der Psoriasis) und Hyperplasien (wie Viruswarzen). Aufgrund zusätzlicher histopathologischer Kriterien lassen sich diese Erkrankungen in der Regel von den Frühstadien eines Karzinoms abgrenzen, aber die Abgrenzung kann im Einzelfall sehr schwierig sein. Aufgrund der neuen Nomenklatur muss sich ein Pathologe gar nicht mehr um diese Abgrenzung bemühen; er spricht einfach von VIN Grad I oder II und tut so, als habe er damit eine Diagnose gestellt. Der Pathologe lässt damit den Kliniker im Stich – und auch den Patienten, dem es nicht egal sein kann, wenn eine Psoriasis, eine irritierte Viruswarze und das Frühstadium eines Karzinoms mit dem gleichen Begriff bezeichnet werden.

Unter Pathologen aber erfreut sich die Nomenklatur großer Beliebtheit, denn sie macht das Leben einfacher. Sie gaukelt in der Abstufung verschiedener Dysplasie-Grade größere Genauigkeit vor, erlaubt jedoch gerade deshalb ungenaue Diagnosen. Mit VIN oder KIN Grad I kann man nahezu alles bezeichnen. Ein Pathologe, der Schwierigkeiten hat, eine irritierte Warze von einem initialen Karzinom abzugrenzen, muss seine Schwierigkeiten nicht mehr zugeben und sich dabei möglicherweise dem Verdacht der Inkompetenz aussetzen, sondern er spricht einfach von einer mehr oder weniger starken »Dysplasie«. Und dafür, dass er dies mit gutem Gewissen tun kann, sorgt die nicht von ungefähr so beliebte Theorie der Mehrstufen-Kanzerogenese, nach der ein Übergang von »Dysplasie Grad I« zu einem invasiven Karzinom keine notwendige, aber jederzeit mögliche Entwicklung darstellt. Wenn ein Jahr nach der Diagnose einer Psoriasis ein Karzinom festgestellt wird, sieht der Patho-



loge schlecht aus und muss sich möglicherweise sogar auf juristische Konsequenzen einstellen. Geschieht dies nach der Diagnose einer »Dysplasie Grad I«, dann hat er keine Probleme, denn bei der »Dysplasie« handelt es sich ja vorgeblich um ein Zwischenstadium, den »missing link«, zwischen Gutartigkeit und Bösartigkeit.

In der Dermatopathologie spielt der Begriff der »Dysplasie« seit den 80er Jahren eine wichtige Rolle, nachdem Wallace H. Clark den »dysplastischen Naevus« beschrieb. Die histopathologischen Kennzeichen dieser Naevi bestanden nach Clarks erster Publikation zu diesem Thema aus »atypischer melanozytärer Hyperplasie, lymphozytärer Infiltration, leichter Fibroplasie und neuen Blutgefäßen« (Clark WH Jr. et al.; Arch Dermatol 1978; 114: 732–738). Später kamen weitere Kriterien hinzu, wie zum Beispiel eine Konfluenz von Nestern (Elder DE et al.; Cancer 1980; 46: 1787–1794), aber jedes einzelne dieser Kriterien kommt sowohl bei Naevi als auch bei Melanomen vor und erlaubt keine Abgrenzung gutartiger und bösartiger Pigmentzelltumore. Um eine solche Abgrenzung ging es auch nicht, sondern im Gegenteil darum, zu zeigen, dass eine scharfe Trennung nicht möglich sei, weil schrittweise Übergänge bestünden. 1984 postulierten Clark und Mitarbeiter eine allmähliche Malignisierung melanozytärer Tumore über sechs Stufenschritte hinweg, vom *»gewöhnlichen erworbenen melanozytären Naevus«* über den *»melanozytären Naevus mit lentiginöser melanozytärer Hyperplasie«*, den Naevus mit *»melanozytärer Dysplasie«*, das Melanom in der *»radialen Wachstumsphase«* und das Melanom in der »vertikalen Wachstumsphase« bis hin zur Melanommetastase (Clark WH Jr. et al.; Hum Pathol 1984; 15: 1147–1165). Obwohl längst bekannt war, dass die meisten Melanome nicht mit Naevi assoziiert sind, sprachen sie sich damit weiterhin für die Auffassung Virchows aus, dass Geschwülste *»an sich weder gutartig noch bösartig sind, dass sie vielmehr eine unschuldige Periode haben, später aber bösartig werden können.«*

Dabei bezogen sich Clark und Mitarbeiter immer wieder auf das Konzept der Tumorprogression von Leslie Foulds, der die Progression als *»irreversible qualitative Veränderung«* vom reinen Größenwachstum ohne qualitative Veränderung abgegrenzt hatte. Die Beobachtung, dass das Wachstum maligner Neoplasien mit teilweise erheblichen qualitativen Veränderungen einhergeht, ist zutreffend und macht sich bei Melanomen besonders deutlich bemerkbar, denn Melanome sind genetisch instabil, und nicht selten finden sich in fortgeschrittenen Melanomen mehrere Zellpopulationen nebeneinander.

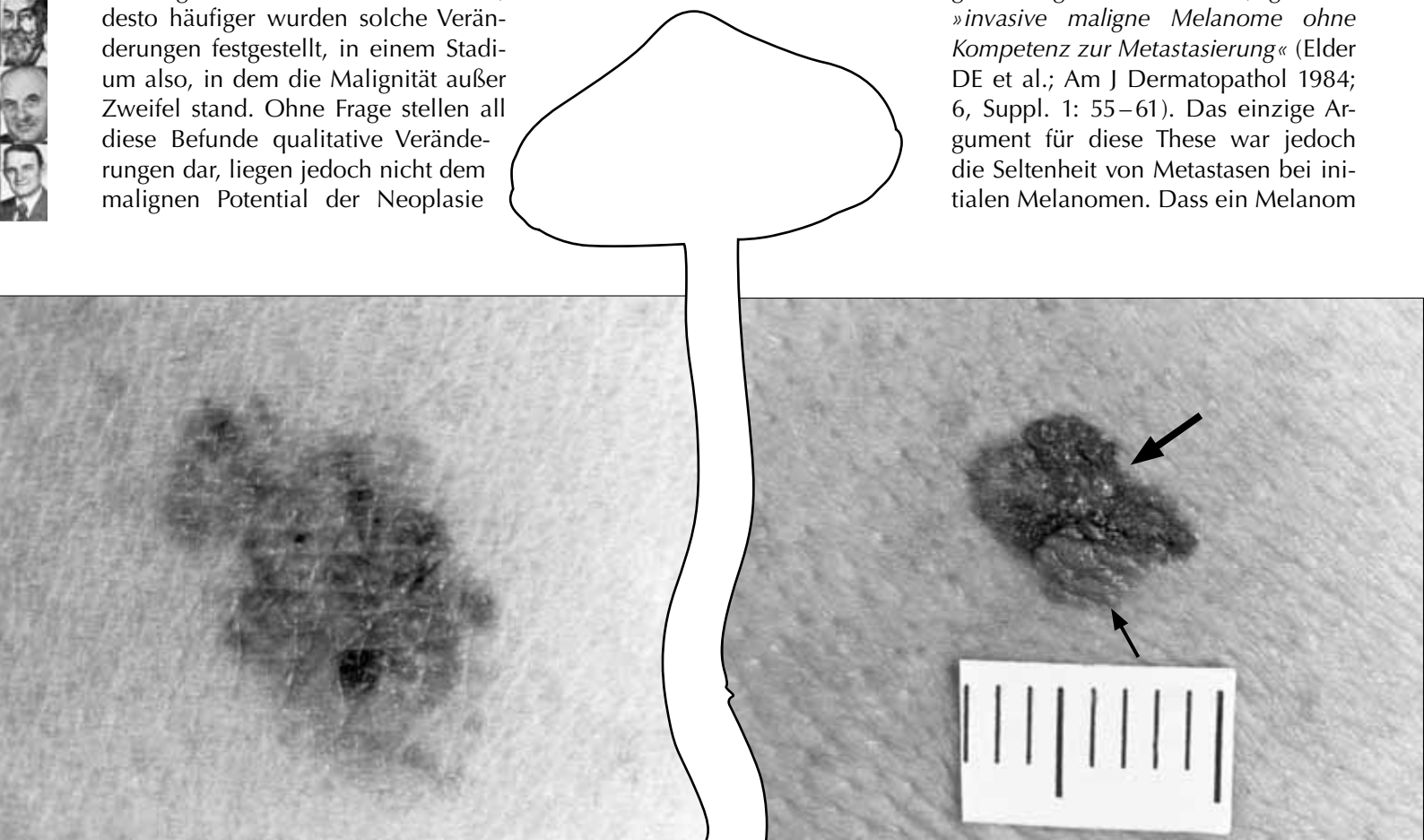
Dennoch war die von Foulds vorgenommene Unterscheidung zwischen reiner Größenzunahme und qualitativen Veränderungen irreführend, denn jede Größenzunahme geht mit qualitativen Veränderungen einher. Das betrifft auch uns selbst. Im Laufe unseres Lebens treten fortlaufend qualitative Veränderungen ein, die einmal stärker ausgeprägt sind, wie zum Beispiel während der Pubertät, ein andermal weniger stark, die aber nie völlig fehlen. Trotz der qualitativen Veränderungen, die mit jeder Entwicklung verbunden sind, sind wir von vorneherein genetisch determiniert, und das gleiche wurde für maligne Neoplasien

angenommen. Schon 1841 erklärte der Histologe Robert Remak, der Krebs habe *»von seinem Entstehen an die Tendenz zu einer bestimmten Entwickelungsweise…, auf ähnliche Weise, wie den Eiern der Thiere die Tendenz zur Bildung bestimmter Organisationen«* innewohne, und es könne *»hier nicht an die Möglichkeit gedacht werden, dass die Krebsgeschwulst bei ihrem Beginne den Trieb zu einer anderen Entwickelung und nicht krebshafte Eigenschaften gehabt habe«* (Remak R; Medicinische Zeitung 1841; 131–132). Diese Auffassung Remaks widersprach der Virchow'schen Ansicht, dass Geschwülste erst im Laufe ihrer Entwicklung bösartig würden, und deckte sich mit der Definition maligner Neoplasien durch Johannes Müller, die die frühen Entwicklungsstadien einschloss.

Was aber stimmt? Die Auffassung von Virchow oder die von Remak? Um den Prozess der Tumorprogression genauer zu erfassen, wurden im Laufe von Jahrzehnten allein für das Melanom Tausende von Studien durchgeführt, die zahlreiche qualitative Veränderungen ergaben – das Auftreten neuer Zellpopulationen, die Expression neuer Rezeptoren, das Auftreten von Mutationen und den Verlust oder die Amplifikation von Genen. Je weiter fortgeschritten das Melanom war, desto häufiger wurden solche Veränderungen festgestellt, in einem Stadium also, in dem die Malignität außer Zweifel stand. Ohne Frage stellen all diese Befunde qualitative Veränderungen dar, liegen jedoch nicht dem malignen Potential der Neoplasie zugrunde. Dies ergibt sich daraus, dass wir in der Lage sind, Melanome klinisch und histopathologisch in einem Stadium zu erkennen, in dem die meisten dieser genetischen Veränderungen noch nicht nachweisbar sind. Schon im frühen in-situ-Stadium ist das Melanom aufgrund einer Vielzahl morphologischer Kriterien sicher als solches erkennbar, und ohne Zweifel ist das Melanom auch dann schon ein Melanom, wenn es selbst klinisch und histopathologisch noch nicht in Erscheinung tritt. Zum Beispiel wurden im Randbereich von Melanomen Genveränderungen in Melanozyten nachgewiesen, die nicht als dem Melanom zugehörig erkennbar waren (u.a. North et al.; J Invest Dermatol 2008).

In einem solch frühem Stadium kann das Melanom natürlich noch kein Unheil stiften, ebenso wie man von einem Embryo nicht erwarten kann, dass er atmet, läuft und spricht, aber die Fähigkeit, dies zu tun, ist bereits angelegt und wird sich, wenn man nicht einschreitet, im weiteren Verlauf regelmäßig manifestieren. Clark und Mitarbeiter dagegen behaupteten, Melanome entstünden durch schrittweise Umwandlung von Naevi. Nun können zwar Melanome auf dem Boden eines Naevus entstehen, ebenso wie sie auf gesunder Haut entstehen können, aber dabei handelt es sich um ein fokales Geschehen. Eine Zelle des Naevus verändert sich, wird maligne und bringt durch klonale Proliferation einen neuen Tumor hervor. Das heißt aber nicht, dass sich der Naevus in ein Melanom verwandelt, ebenso wenig wie sich ein Mensch in einen Pilz verwandelt, wenn der Pilz auf ihm wächst. Das Konzept der schrittweisen Malignisierung besagt aber genau dies: am Anfang steht der »gewöhnliche erworbene melanozytäre Naevus« (alle Zellen sind benigne), es folgt der Naevus mit »melanozytärer Dysplasie« (der gesamte Naevus ist »dysplastisch«) und schließlich das Melanom (alle Zellen sind zu Melanomzellen geworden). Für eine solche Entwicklung gibt es keine Evidenz. Im Gegenteil weisen die meisten Melanome in ihren Frühstadien keinerlei Zeichen eines vorbestehenden »dysplastischen Naevus« auf.

Von Clark und Mitarbeitern wurde auch behauptet, die Fähigkeit zur Metastasierung entstünde in einem Melanom erst durch Tumorprogession von der »radialen« in die »vertikale« Wachstumsphase; das *»›massive‹ Wachstum des Primärtumors«* sei eine *»absolute Voraussetzung für die Kompetenz zur (klinischen) Metastasierung.«* Da diese erst durch Tumorprogression geschaffen würde, gäbe es *»invasive maligne Melanome ohne Kompetenz zur Metastasierung«* (Elder DE et al.; Am J Dermatopathol 1984; 6, Suppl. 1: 55–61). Das einzige Argument für diese These war jedoch die Seltenheit von Metastasen bei initialen Melanomen. Dass ein Melanom



in einer frühen Entwicklungsphase nur selten oder gar nicht metastasiert, heißt aber keineswegs, dass diese Fähigkeit nicht schon angelegt wäre. Ein Embryo hat Lungen, auch wenn er noch nicht atmet, und Beine, auch wenn er noch nicht läuft, und alles spricht dafür, dass ein Melanoma in situ die Fähigkeit zur Metastasierung in sich trägt, auch wenn seine Zellen noch in keinen Gefäßraum eindringen konnten. Mit anderen Worten gibt es keinen Grund dafür, dem Melanom in seinen Frühstadien die Malignität abzusprechen, wenn man daran festhält, dass Neoplasien nicht schon metastasiert oder zum Tode geführt haben müssen, um als bösartig zu gelten, sondern dass dies nur, in den Worten Johannes Müllers *»im natürlichen Verlauf ihrer Entwickelung regelmässig«* geschehen muss.

Was hat dazu geführt, dass sich das Konzept der allmählichen Tumorprogression mit verschiedenen Stadien der »Dysplasie« bei melanozytären Tumoren dennoch so verbreiten konnte? Der Grund ist der gleiche, der zur Etablierung des »Dysplasie«-Konzeptes bei epithelialen Tumoren geführt hat: das Konzept erlaubt dem Pathologen, ungenau zu sein, ohne dies zugeben zu müssen. Wann immer geringste Zweifel daran bestehen, ob ein Tumor gut- oder bösartig ist, wird er als »dysplastisch« bezeichnet, und es wird so getan, als sei die Ähnlichkeit im morphologischen Erscheinungsbild, die die Abgrenzung schwierig macht, auf eine authentische biologische Verwandtschaft, einen allmählichen Übergang zurückzuführen. Bei keiner entzündlichen Dermatose wäre dies möglich. Wollte ein Pathologe, der Schwierigkeiten damit hat, einen Pemphigus vulgaris von einem Morbus Hailey-Hailey oder eine Psoriasis von einer Mycosis fungoides abzugrenzen, behaupten, dies sei auf einen authentischen biologischen Übergang dieser Erkrankungen ineinander zurückzuführen, so würde er vermutlich ausgelacht. Die Behauptung, Schwierigkeiten in der Abgrenzung melanozytärer Naevi und maligner Melanome seien durch echte biologische Übergangsstufen zu erklären, wird dagegen akzeptiert.

Dies gilt nicht nur für »dysplastische Naevi«, sondern auch für Spitz-Naevi, von denen zum Beispiel behauptet wurde, »Spitz-Naevi und maligne Melanome können nicht leicht als distinkte Entitäten abgegrenzt werden und existieren vielleicht tatsächlich als ein Krankheitskontinuum« (Casso EM et al.; J Am Acad Dermatol 1992; 27: 901–913). Die Unterscheidung zwischen Spitz-Naevi und Melanomen kann sehr schwierig und im Einzelfall unmöglich sein. Für solche Fälle wurde die Bezeichnung »atypischer Spitz-Tumor« propagiert, die signalisieren sollte, dass es sich hier um ungewöhnliche Läsionen und möglicherweise nicht um Naevi handele (Barnhill RL; Am J Dermatopathol 2006; 28: 75–83).

Dagegen ist im Prinzip nichts einzuwenden, denn die Zweifel in der Beurteilung müssen mitgeteilt werden. Das Problem damit, zweifelhafte Fälle mit einem eigenen Namen zu belegen, besteht darin, dass die Unsicherheit bezüglich der Diagnose nicht mehr offen

◄◄ *Melanoma in situ. In diesem Entwicklungsstadium sind die meisten der beim Melanom beschriebenen genetischen Veränderungen noch nicht nachweisbar, und zumindest in den Randbereichen kann die histopathologische Diagnose noch schwierig sein. Dies ändert nichts daran, dass es sich hier um einen einzigen Tumor handelt, der überall – auch in den unscheinbaren Randbereichen – maligne ist, was sich an der unregelmäßigen Begrenzung und Pigmentierung ablesen lässt.*

◄ *Malignes Melanom (großer Pfeil), das sich auf dem Boden eines melanozytären Naevus (kleiner Pfeil) entwickelt hat. Wenngleich sich die große Mehrzahl der Melanome nicht auf dem Boden von Naevi entwickelt, ist eine solche Assoziation keine Seltenheit. Das bedeutet jedoch nicht, dass sich der Naevus schrittweise in ein Melanom „verwandelt" hätte. Er ist immer noch vorhanden und vom Melanom gut abgrenzbar.*

Impressum

Herausgeber:
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

Anschrift:
Engelbergerstraße 19, 79106 Freiburg,
Tel: 0761 - 3 16 96, Fax: 0761 - 3 97 72

e-mail:
info@zdpf.de

Internet:
www.zdpf.de

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

Druck:
Druckerei Borchert, Weil-Haltingen

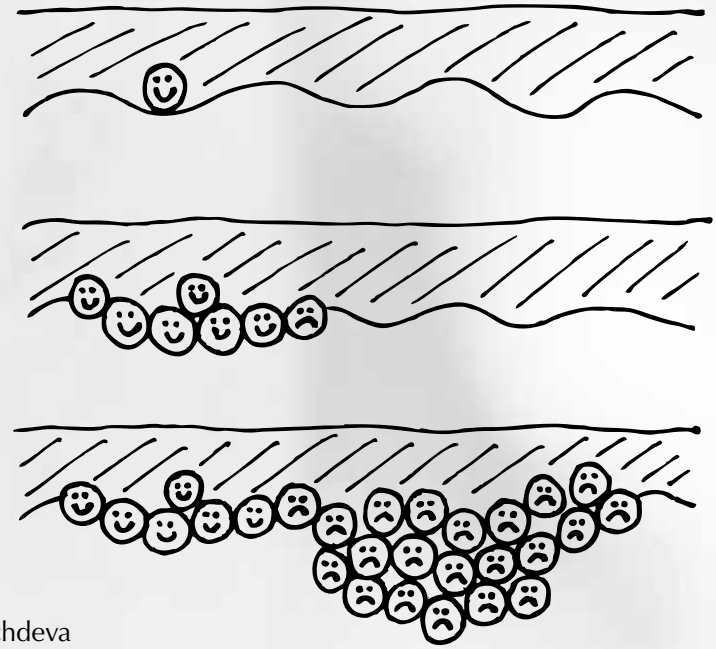
Satz, Gestaltung, Layoutfotografie:
kwasibanane, Freiburg
www.kwasibanane.de

Auflage: 5.300

pink & blue erscheint 1 bis 2mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
1. 6. 2008

Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 0761 - 3 16 96
Fax: 0761 - 3 97 72
e-mail: info@zdpf.de



► *Die Entwicklung jeder Neoplasie geht von einer normalen Zelle aus, die sich verändert und zu proliferieren beginnt. Ist dieses Ereignis zeitlich und räumlich begrenzt, entsteht ein gutartiger Tumor. In seltenen Fällen kann aus dem gutartigen Tumor ein bösartiger hervorgehen, wenn eine Tumorzelle maligne wird und klonal zu proliferieren beginnt. Diese Abfolge der Ereignisse wird mit der Theorie der Mehrstufen-Kanzerogenese erklärt.*

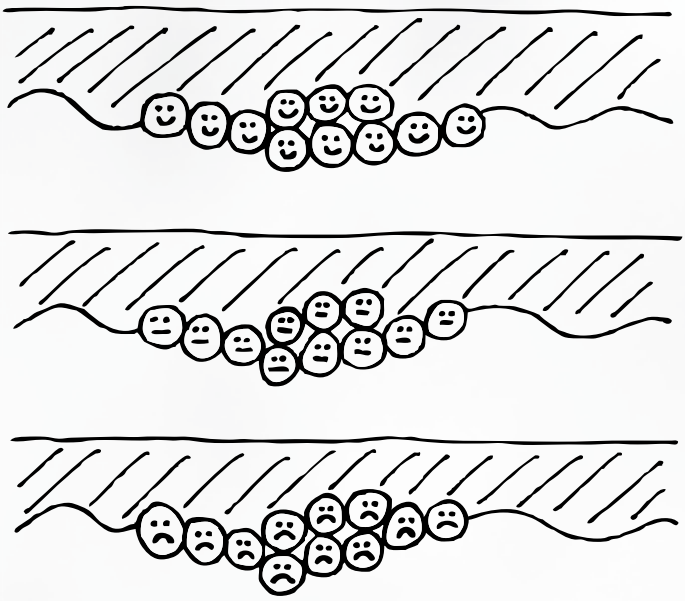
ausgesprochen wird. Über kurz oder lang wird der neue Name so verwendet, als handele es sich um eine eigenständige Entität, eine Tumorart von intermediärer Bösartigkeit (weil natürlich nur die tatsächlich bösartigen Exemplare zu Metastasen führen können). Zum Beispiel wurde von »spitzoiden Melanomen« behauptet, sie hätten *»eine intrinsisch niedrigere Neigung zur Metastasierung als gewöhnliche Melanome«* (Piepkorn M; Am J Dermatopathol 2005; 27: 367–369). Obwohl die meisten Spitz-Naevi leicht von Melanomen zu differenzieren sind und auch nach unvollständiger Entfernung nicht rezidivieren, wurden *»spitzoide Tumore«* ganz allgemein als *»niedriggradig maligne melanozytäre Tumore«* bezeichnet (Cerroni L; Am J Dermatopathol 2005; 27: 366–367). Sollte sich diese Einschätzung durchsetzen, wäre dies sehr zum Vorteil von Pathologen, die eine Diagnose geben könnten, ohne sich um eine Abgrenzung zwischen gut- und bösartigen Läsionen bemühen zu müssen, aber sehr zum Nachteil von Patienten mit Spitz-Naevi, die wir heute zuverlässig als gutartig einordnen können.

Gerade in bezug auf melanozytäre Neoplasien wurde in den letzten Jahren die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Tumoren immer wieder in Frage gestellt. Zum Beispiel beschrieb die Arbeitsgruppe von Cynthia Magro aus Ohio im Jahre 2005 eine *»de novo intraepidermale epitheloide Melanozytendysplasie«* als neue *»distinkte Entität«*. Diese neue Tumorform sei *»für Dermatopathologen problematisch, weil sie nach publizierten Kriterien nicht als dysplastischer Naevus klassifiziert werden kann, noch die histologischen Voraussetzungen für die Diagnose eines Melanoma in situ erfüllt.«* Beispiele dieses Tumors, *»in denen der Grad der architektonischen und zytologischen Atypie sich dem des Melanoma in situ annähert, werden von uns als Grenzläsionen in der Evolution zum Melanoma in situ aufgefasst«* (Sachdeva M et al.; J Cutan Pathol 2005; 32: 622–628). Wieder einmal wurden also differenzialdiagnostische Schwierigkeiten dahingehend interpretiert, dass es sich um echte biologische Übergange von gutartigen zu bösartigen Tumoren handele. Die Gründe, die neue »Entität« vom Melanoma in situ abzugrenzen, bestanden darin, dass eine pagetoide Ausbreitung von Melanozyten in höhere Epidermislagen zwar vorhanden, aber geringer sei, dass Kernatypien zwar vorhanden, aber geringer seien und dass ein begleitendes Entzündungsinfiltrat zwar vorhanden sein könne, aber seltener sei als beim Melanoma in situ. Als aufgrund dieser minimalen Unterschiede die Auffassung geäußerst wurde, die schöne neue »Entität« sei nichts anderes als ein Melanoma in situ, wies Cynthia Magro diese Behauptung zurück und erklärte: *»Wir unterstützen nicht eine Annahme, die die alte Schule des Schwarz-Weiß-Denkens zementiert und die durch die Fortschritte in unserem Verständnis der molekularen Biologie der Tumorprogression obsolet ist oder bald werden wird«* (Magro CM; J Cutan Pathol 2007; 34: 812).

Die Tatsache, dass es schwarz und weiß gibt, gutartige und bösartige Tumore, die wie giftige und ungiftige Pflanzen voneinander abgegrenzt werden können und müssen, soll obsolet sein? Virchows Annahme, dass Geschwülste *»an sich weder gutartig noch bösartig sind, dass sie vielmehr eine unschuldige Periode haben, später aber bösartig werden können«*, soll sich doch noch als richtig erweisen?

Tatsache ist, dass wir gelernt haben, maligne Neoplasien schon in ihren Frühstadien zu erkennen, in denen die Diagnose dem Patienten wirklich etwas nutzt. Das war nicht immer so. Noch 1914 schrieb Erhard Riecke in seinem »Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten« über das maligne Melanom: *»Naevokarzinome (Melanosarkome) der Haut sind seltene Tumoren, die sich wohl stets aus Pigmentnävi entwickeln … Im Beginn sind es papilläre Exkreszenzen von brauner bis dunkelschwarzer Farbe, die rasch in die Tiefe greifen und zu kraterförmigen Ulzerationen mit blutig-schwärzlicher Sekretion zerfallen. Schon frühzeitig erkranken die regionären Lymphdrüsen; Generalisierung führt im weiteren Verlauf zum Exitus«* (Riecke E. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 3. Auflage. Jena: Gustav Fischer, 1914).

Bei dieser Definition des Melanoms gab es an seiner Bösartigkeit auch in den angeblichen Frühstadien, den »papillären Exkreszenzen«, keinen Zweifel. Dass es im weiteren Verlauf gelang, das Melanom in immer früheren Stadien zu diagnostizieren, hatte mehrere Gründe. Einer davon war eine bessere Befunddokumentation. Man sah sich Bilder von Läsionen, die man ursprünglich für Naevi hielt und die im weiteren Verlauf zu Lokalrezidiven und Metastasen führten, genauer an. Die retrospektive Untersuchung solcher Läsionen führte zu besseren klinischen und histopathologischen



◀ *Die Theorie, das harmlose melanozytäre Naevi in »dysplastische« Naevi und schließlich in Melanome übergehen, sagt etwas anderes aus. Nach dieser Aussage wandelt sich der gesamte Naevus um – alle Zellen werden erst »dysplastisch« und dann maligne. Für die Existenz einer solchen schrittweisen Veränderung ganzer Zellverbände gibt es keine Evidenz, und auch mit der Theorie der Mehrstufen-Kanzerogenese lässt sich dieses Konzept nicht begründen.*

Diagnosekriterien Die histopathologische Diagnose wurde auch durch Untersuchung der Randzonen fortgeschrittener Melanome verbessert. In diesen neu entstandenen Tumoranteilen ließen sich die Veränderungen studieren, die in den Frühstadien des Melanoms vorliegen, worauf vor allem Guido Miescher hinwies, der 1927 die Bedeutung von Melanozyten in höheren Epidermislagen, prominenten Dendriten, großflächigen Zellverbänden, der Kernpleomorphie und des Vorhandensein mehrerer Zellpopulationen für die Diagnose des Melanoms hervorhob (Miescher G; Virchows Archiv 1927; 264: 86–142). Viele weitere Kriterien folgten (Weyers W. Criteria for diagnosis of melanoma histopathologically in historical perspective. Dermatopathology: Practical and Conceptual 2002; 8: 4). Das Ergebnis war, dass man Melanome in der Regel bereits im in-situ-Stadium zuverlässig identifizieren kann, einem Stadium also, in dem sie noch nicht metastasiert haben können. Wenn man diesen Tumoren jetzt ihre Bösartigkeit abspricht, nur weil sie das Potential, das ihnen innewohnt, noch nicht ausgelebt haben, stellt man die über Jahrzehnte erreichten Fortschritte auf den Kopf. Es wäre genauso, als wolle man einem Säugling sein Mensch-Sein absprechen, nur weil er noch nicht laufen und sprechen kann, und als wolle man die Diagnose des Menschen von diesen späteren qualitativen Veränderungen im Laufe der Wachstumsprogression abhängig machen.

Dass wir heute in der Lage sind, maligne Neoplasien in einem Stadium zu erkennen, in dem die Entfernung mit einer Heilung gleichzusetzen ist, ob es sich um ein Melanoma in situ oder eine solare Keratose handelt, zeigt, dass die wichtigsten Schritte der »molekularen Biologie der Tumorprogression«, die aus einer normalen Zelle den Keimort eines bösartigen Tumors machen, in den morphologisch wahrnehmbaren Stadien längst abgeschlossen sind. Da aber ein Tumor dann bösartig ist, wenn er das Potential zur Metastasierung in sich trägt, ist es falsch, ihn als »prämaligne« zu bezeichnen. Bei den gelegentlichen differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten handelt es sich um ein grundsätzlich anderes Problem, das die Erkennung, aber nicht die biologische Natur eines Tumors betrifft. In differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen reicht manchmal schon die klinisch-histopathologische Korrelation, um zu einem sicheren Urteil zu gelangen. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass in Artikeln über neu erfundene »Übergangs-Entitäten« klinische Bilder fast durchweg fehlen.

Vor über 150 Jahren haben Johannes Müller und Rudolf Virchow die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten, aus völlig unterschiedlichen Beweggründen heraus, mit der Unterscheidung zwischen giftigen und ungiftigen Pflanzen verglichen. Für einen Pilze-Sammler ist diese Unterscheidung wichtig. Bei entsprechender Kenntnis kann er Steinpilze von Knollenblätterpilzen abgrenzen. Die Steinpilze kommen in seinen Korb, die Knollenblätterpilze lässt er stehen. Seine Kenntnis führt zu einer adäquaten Handlungsweise. Vielleicht hat er trotz seiner Kenntnisse bei einigen Pilzen Zweifel, um was es sich handelt. Dann kann er zu ergänzenden diagnostischen Maßnahmen greifen, zum Beispiel den Pilz anschneiden, um die Verfärbung des Fruchtkörpers zu beobachten. Wenn er trotzdem an der Genießbarkeit des Pilzes Zweifel hegt, wird er sicherheitshalber seine Bösartigkeit annehmen.

Mit der Beurteilung von Tumoren verhält es sich ähnlich. Bei entsprechender Kenntnis kann man gutartige und bösartige Tumore unterscheiden, aber manchmal ergeben sich Zweifel. Dann kann man zusätzliche Untersuchungen vornehmen, wird aber, wenn der Zweifel bleibt, sicherheitshalber von der ungünstigeren Möglichkeit ausgehen und zumindest die vollständige Exzision empfehlen. Ein Pilze-Sammler, der der Meinung wäre, es gäbe keine Unterschiede zwischen giftigen und ungiftigen Pilzen, sondern die einen gingen schrittweise in die anderen über, sollte das Sammeln von Pilzen besser unterlassen. Man kann sich auch von anderen Dingen ernähren, zum Beispiel von Fertiggerichten aus der Tiefkühltruhe. Sollte er aber das Pilze-Sammeln nicht lassen können und seinen Bekannten ein Ragout servieren, das nach seinen Angaben aus allen möglichen Übergangsstadien besteht, wären diese gut beraten, nicht davon zu kosten. Ebenso ist es mit Tumoren. Wenn ein Pathologe behauptet, *»Spitz-Naevi und maligne Melanome … existieren … als ein Krankheitskontinuum«* oder alle *»spitzoide Tumore«* seien *»niedrig maligne melanozytäre Tumore«*, dann sollte er sich besser anderen Tätigkeiten zuwenden. Wenn er es aber nicht lassen kann, solch ein Ragout zu servieren, dann sollten die, von denen erwartet wird, dass sie es schlucken, äußerst zurückhaltend sein.

das dermatopathologische kalenderblatt

www.zdpf.de

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