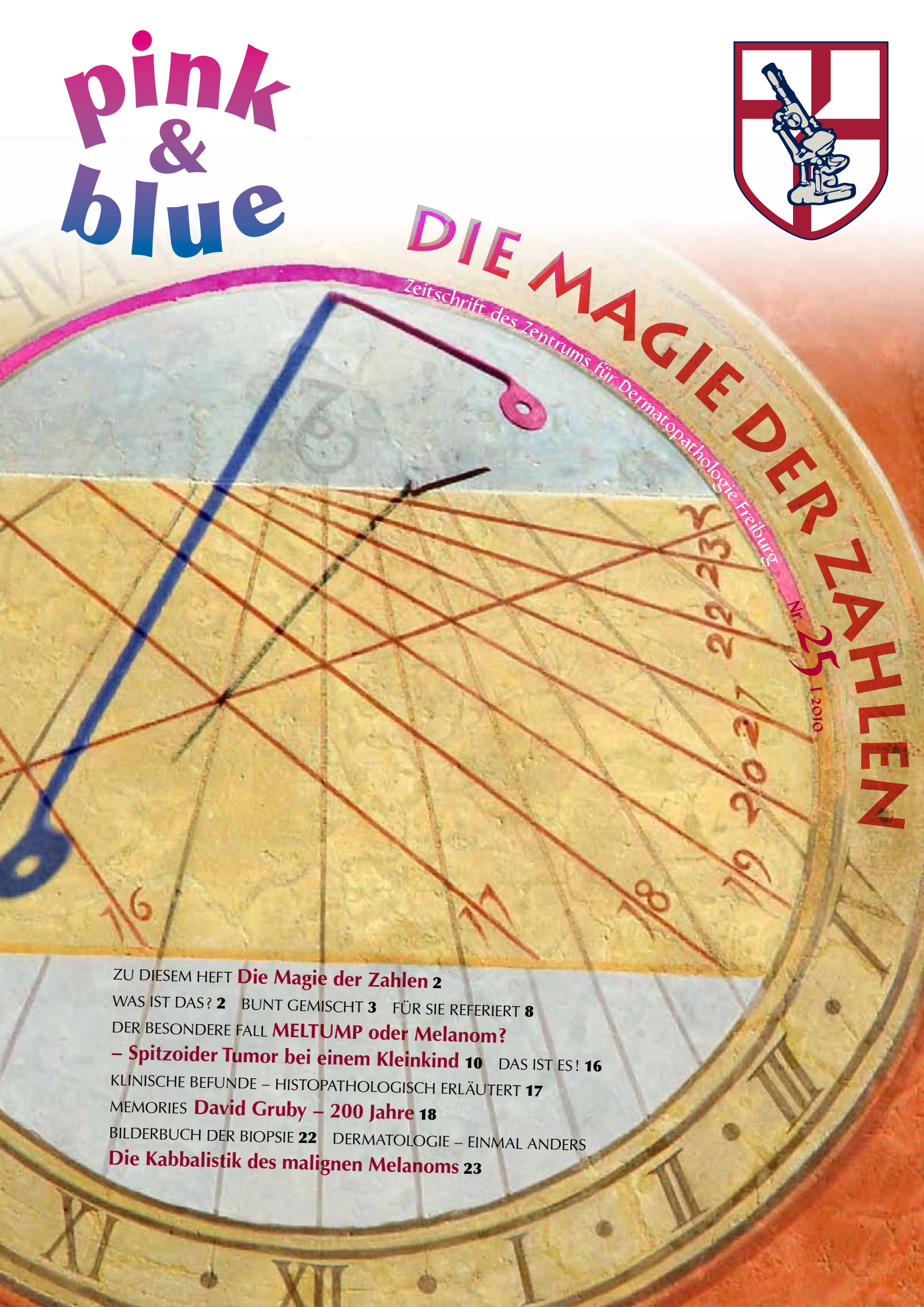
pink & blue

DIE MAGIE DER ZAHLEN

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Nr. 25 | 2010



ZU DIESEM HEFT **Die Magie der Zahlen** 2

WAS IST DAS? 2 BUNT GEMISCHT 3 FÜR SIE REFERIERT 8

DER BESONDERE FALL **MELTUMP oder Melanom? – Spitzoider Tumor bei einem Kleinkind** 10 DAS IST ES! 16

KLINISCHE BEFUNDE – HISTOPATHOLOGISCH ERLÄUTERT 17

MEMORIES **David Gruby – 200 Jahre** 18

BILDERBUCH DER BIOPSIE 22 DERMATOLOGIE – EINMAL ANDERS

Die Kabbalistik des malignen Melanoms 23

DIE MAGIE DER ZAHLEN

Zwei und zwei ist vier. Das mag banal klingen, und doch wohnt dieser bescheidenen Aussage eine große Faszination inne. Denn sie stimmt! Immer und überall! Zu allen Zeiten und bei allen Völkern! Dass ein so einfacher abstrakter Gedanke diesen Grad der Gültigkeit, der unbestreitbaren Wahrheit beanspruchen kann, ist im Grunde verblüffend und macht den großen Reiz aus, der schon immer von Zahlen ausgegangen ist.

Dieser Reiz liegt vor allem darin, dass Zahlen Ordnung wiedergeben. Wir leben in einer geordneten Welt, die durch Zahlen beschrieben werden kann. Das wussten schon die alten Griechen. Für den Mathematiker Euklid, einen Schüler Platons, hatten die Axiome der Arithmetik und Geometrie – ganz im Sinne der Ideenlehre – eine höhere Realität als die wirkliche Welt; der in den Sand gezeichnete Kreis war nur ein unvollkommenes Abbild des mathematisch beschriebenen. Gegen Ende der Renaissance wurde die Ordnung der Welt zunehmend erkannt und in Formeln festgehalten; Galileo bezeichnete Mathematik als die Sprache der Natur. Und bis heute gilt als oberstes Ziel jeder Forschung, Befunde nicht nur zu beschreiben, sondern auf mathematische Formeln zu reduzieren, auf dass die Natur berechenbar werde.

Was ist das ?

Doch Zahlen haben noch eine andere Bedeutung gewonnen. Die Faszination, die ihnen innewohnt, hat in vielen Kulturen zur Vorstellung geführt, sie hätten magische Kraft; die auch außerhalb mathematischer Berechnungen gelte. So symbolisiert in der Bibel die Eins die Einzigartigkeit Gottes, die Drei Gewissheit, die Sechs Unvollkommenheit, die Sieben Vollkommenheit, die Acht den Neuanfang. In China steht die Acht für Glück und Reichtum, und für Nummernschilder mit vielen Achten werden hohe Preise bezahlt. In der Kabbalistik werden mit teilweise komplizierten Verfahren aus dem Symbolgehalt von Buchstaben und Zahlen geheime Botschaften abgeleitet. Leichter (und auf vielen Internet-Seiten erklärt) ist die Ermittlung des eigenen Charakters durch Addition aller Ziffern des Geburtsdatums mit anschließender, gegebenenfalls wiederholter Bildung der Quersumme. Erhält man zum Beispiel die Quersumme 2, heißt dies, dass man »anpassungsfähig, takt- und verständnisvoll« ist, bei der Quersumme 6 ist man »treu, gerecht, selbstlos, fürsorglich.« Dies trifft gewiss nicht selten zu, und mit etwas gutem Willen wird die Berechnung des Charakters zur “self-fulfilling prophecy.”

Wenn man von Tatsachen auf Zahlen schließen kann, dann muss dies auch umgekehrt gelten. Das leuchtet ein, aber nur dann, wenn die Zahlen in Tatsachen begründet sind. Wird dieser Beweis nicht erbracht, dann sind die schönsten Berechnungen tatsächlich nichts als Magie, nichts als ein Zaubertrick. Auf solchen Zaubertricks fußt die Kabbalistik, fußt die Numerologie, aber auch in Naturwissenschaften spielt die Magie der Zahlen eine große Rolle. Dies gilt vielleicht am meisten für die Medizin, in der unzählige Entscheidungen von Zahlen abhängig gemacht werden, die auf tönernen Füßen stehen. Kein anderes Beispiel wäre besser geeignet als Berechnungen zur Prognose des malignen Melanoms. Mehr über die Kabbalistik des malignes Melanoms finden Sie in unserer Rubrik »Dermatologie – einmal anders«.

► *An diesem Mikroskop sind noch Plätze frei. Das Zentrum für Dermatopathologie Freiburg sucht einen Mitarbeiter oder eine Mitarbeiterin, der oder die Dermatohistopathologie lernen und betreiben will. Dermatologen oder Pathologen, die Interesse an der Dermatopathologie haben, können sich gerne an uns wenden.*

Bunt gemischt

Nicht nur Zahlen üben Magie aus, sondern auch neue technische Möglichkeiten. Und wie bei den Zahlen gibt es auch dabei Dinge, die berechenbar, und solche, die unberechenbar sind. Wenn man sich neue Möglichkeiten erschließt, ist es nicht ratsam, vagen Prognosen zu folgen, zum Beispiel der Versicherung, ein Computersystem könne manches noch nicht leisten, aber das sei in wenigen Wochen schon ganz anders. Sicherer ist es, auf praktische Erfahrung zu vertrauen, und auch dann muss man mit Problemen rechnen. Wir haben dies getan. Nach vielen Jahren gibt es ein **neues Computersystem im Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,** das uns in vieler Hinsicht bessere Möglichkeiten bietet, vom Einscannen der Anforderungsscheine bis hin zur Ablage klinischer Bilder und anderer Dokumente unter der zugehörigen Histologie-Nummer in der Datenbank. Viele Aspekte des alten Systems, die unserem Arbeitsablauf angepasst waren, konnten ins neue integriert werden, in mancher Hinsicht aber mussten wir uns umstellen und unsere Arbeitsabläufe dem System anpassen. Dieser Prozess zog sich über einige Wochen hin und ist noch längst nicht abgeschlossen. Manche Änderungswünsche von Einsendern und eigenen Mitarbeiterinnen konnten berücksichtigt werden, andere nicht. Manche Dinge wurden komplizierter, andere einfacher, doch auch an einfachere Arbeitsabläufe muss man sich erst einmal gewöhnen. Für manchen gewöhnungsbedürftig ist sicher auch das neue Format unserer Befunde. Insgesamt aber hat die Umstellung gut geklappt, vor allem dank des Engagements unserer Mitarbeiterinnen und der Erfahrung und guten Betreuung durch unsere Software-Firma, die auf unsere Wünsche flexibel reagiert hat und nun auf Jahre hinaus stabile Abläufe in unserem Labor gewährleisten soll.

Für stabile Abläufe brauchen wir auch gute Mitarbeiter, und dies gilt derzeit vor allem für den ärztlichen Bereich. Eine **Assistenzarztstelle am Zentrum für Dermatopathologie** ist zu besetzen, und deshalb suchen wir einen Dermatologen oder Pathologen mit Interesse an der Dermatopathologie. Vorkenntnisse sind natürlich erwünscht, aber nicht unbedingt erforderlich. Ziel ist die weitere Ausbildung, eine gute, freundschaftliche Zusammenarbeit und, wenn möglich, eine spätere Partnerschaft. Die Voraussetzungen in Freiburg sind sehr gut, und Interessenten können sich gerne an uns wenden.

Zurück zur Magie der Zahlen. Wie eingangs erläutert, steht in der Bibel die Sechs für Unvollkommenheit. Die Sieben dagegen symbolisiert Vollkommenheit. Nicht umsonst gibt es sieben Tage der Woche. So kann es auch nicht Wunder nehmen, dass,

◄ *Die deutsche Dermatologen-Fußball-Auswahl vor ihrem denkwürdigen 7:0-Sieg gegen Ungarn. Hintere Reihe (von links): Arne Gerber, Karl Grunow, Andreas Ott, Henrik Witt, Tobias Görge, Micha Feld, Kai Thomas, Willy Klötgen, Martin Braun. Vordere Reihe (von links): Dieter Bachter, Joachim Dissemond, Wolfgang Weyers, Thomas Ruzicka, Stefan Schneider, Christian Kunte.*

◄ *Die Spielführer beim Wimpeltausch: Martin Braun (Überlingen, links) und Lajos Kemény (Szeged, Ungarn, rechts).*

wenn man sechs Tore geschossen hat, man nach dem siebten strebt. Um solche Vollkommenheit herzustellen, ist aber wahrer Ballzauber nötig, wie er nur selten gelingt. Eines dieser seltenen Ereignisse trug sich Mitte April im Rahmen der **8. Tagung der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft** in Berlin zu. Beim traditionellen Dermatologen-Länderspiel wurden die Ungarn entzaubert. Die deutsche Auswahl führte schon zur Pause mit 2:0, drehte aber erst in der 2. Hälfte richtig auf und schoss vier weitere Tore, ehe Spielführer Martin Braun aus Überlingen kurz vor Schluss mit seinem Treffer zum 7:0 für Vollkommenheit sorgte.

Auch sonst war die Tagung, wenn nicht als vollkommen, so doch als gelungen zu bezeichnen. Die Kongress-Präsidenten, Peter Kohl und Ulrike Blume-Peytavi, hatten ein abwechslungsreiches Programm zusammengestellt, das mit Kursen zu so unterschiedlichen Themen wie Dermatoskopie, Dermatohistologie, Dermatochirurgie und Geschichte der Dermatologie begann. Im Plenarsaal des Langenbeck-Virchow-Hauses an der Berliner Charité wurden anschließend praktisch wichtige Themen angesprochen, wie »Tipps und Tricks der Dermatochirurgie für die Praxis« (R. Rompel, Kassel) und »Methoden der Schnittrandkontrolle – Vor- und Nachteile« (W. Weyers, Freiburg). Darüber hinaus wurden Ergebnisse neuer Studien vorgestellt, u. a. von Sonja Ständer (Münster), die bei Patienten mit Prurigo nodularis auch in nicht-läsionaler Haut eine Reduktion von Nervenfasern als Hinweis auf eine periphere Neuropathie beobachten konnte, und von Christian Kunte (München), der über Erfahrungen mit der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation beim malignen Melanom berichtete. Wie viele andere Studien zeigten auch die Daten der LMU München, dass der Nachweis von Melanomzellen im Sentinel-Lymphknoten zwar prognostische Bedeutung hat, dass aber die anschließende vollständige Lymphknoten-Ausräumung nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt. Der zweite Kongresstag war ganz der Kinderdermatologie vorbehalten, unter anderem »Blasenbildenden Dermatosen im Kindesalter« (S. Karpati, Budapest) und der »Entwicklung atopischer Krankheitsmanifestationen im ersten Lebensjahrzehnt« (U. Wahn, Berlin). Am Nachmittag folgten dann das Dermatologen-Fußball-Länderspiel und ein deutsch-ungarischer Gesellschaftsabend, der, ebenso wie das Fußballspiel, »zauberhaft« war.

Auch bei Kongressen hat Magie viel mit Zahlen zu tun. »Zauberhaft« wird es meist dann, wenn die Kongresse nicht zu groß sind. Ein überschaubarer Kreis an Teilnehmern ermöglicht es, Freunde zu treffen, alte Bekanntschaften aufzufrischen und neue Kontakte zu knüpfen, und die Magie, die die Qualität solcher Veranstaltungen entscheidend mitbestimmt, besteht darin, eine Atmosphäre zu schaffen, die die Kontaktpflege fördert. Bei dermatopathologischen Kongressen gelingt dies regelmäßig, und so hatte auch die **18. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)** Mitte März in Tübingen ihre magischen Momente, zum Beispiel beim Gesellschaftsabend im »Kelter«, der für manchen erst weit nach Mitternacht zu Ende ging, beim Walter-F.-Lever-Festvortrag, der in diesem Jahr von der Frau des Namensgebers, Gundula Schaumburg-Lever, gehalten wurde, oder beim Abschluss des Kongresses, als der Vorsitzende der ADH, Dieter Metze (Münster), die passenden Worte fand, um den Organisatoren der Tübinger Hautklinik für die gelungene Veranstaltung zu danken.

Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Programms, das das Team um Gisela Metzler und Jürgen Bauer zusammen-

gestellt hatte, standen Themen, die die Dermatopathologie sonst nur am Rande berühren. Dies galt zu einem für besondere Techniken wie die Elektronenmikroskopie, zum anderen für besondere anatomische Regionen, in denen das Erscheinungsbild von Krankheiten und teilweise auch deren Nomenklatur vom üblichen Muster abweichen. In einer Sitzung über Oralpathologie ging es zum Beispiel um Simulanten des oralen Plattenepithelkarzinoms (S. Ihrler, München), in einer Sitzung über Anogenitalpathologie um Neoplasien und entzündliche Dermatosen dieser Region (W. Hartschuh, Heidelberg; W. Weyers, Freiburg) und in einer Sitzung über Ophthalmopathologie um die sich wandelnden Konzepte zur Melanose der Konjunktiva (M. Rohrbach, Tübingen; A. Böer-Auer, Hamburg).

Eine Überraschung gab es in der Sitzung über melanozytäre Neoplasien, als sich Claus Garbe (Tübingen), ein prominenter Vertreter des Konzepts der dysplastischen Naevi, unerwartet von diesem Konzept trennte und dem dysplastischen Naevus eine Bedeutung als Melanomvorläufer absprach. Infolgedessen konnte sich Harald Kittler (Wien) deutlich kürzer fassen, als er anschließend anhand dermatoskopischer Verlaufskontrollen demonstrierte, dass Melanome morphologisch und durch ihr kontinuierliches Wachstum schon in frühen Stadien gut von Clark-Naevi abgrenzbar sind und sich auch bei Patienten mit sehr vielen Clark-Naevi fast immer de novo entwickeln. Kittler wies auch auf die Fehlbarkeit der histopathologi-

► *Angeregte Gespräche beim Gesellschaftsabend der 18. ADH-Jahrestagung in Tübingen …*

► *… Da gab es den ein oder anderen Fingerzeig (Stefan Hörster und Wolfgang Weyers, Freiburg) …*

► *… und manche neue Perspektive (Martin Winzer, Westerstede, und Michael Tronnier, Hildesheim).*

◄ *Der Leiter der Tübinger Hautklinik, Martin Röcken, bei einer Ansprache am Gesellschaftsabend der 18. ADH-Tagung im Tübinger »Kelter«.*

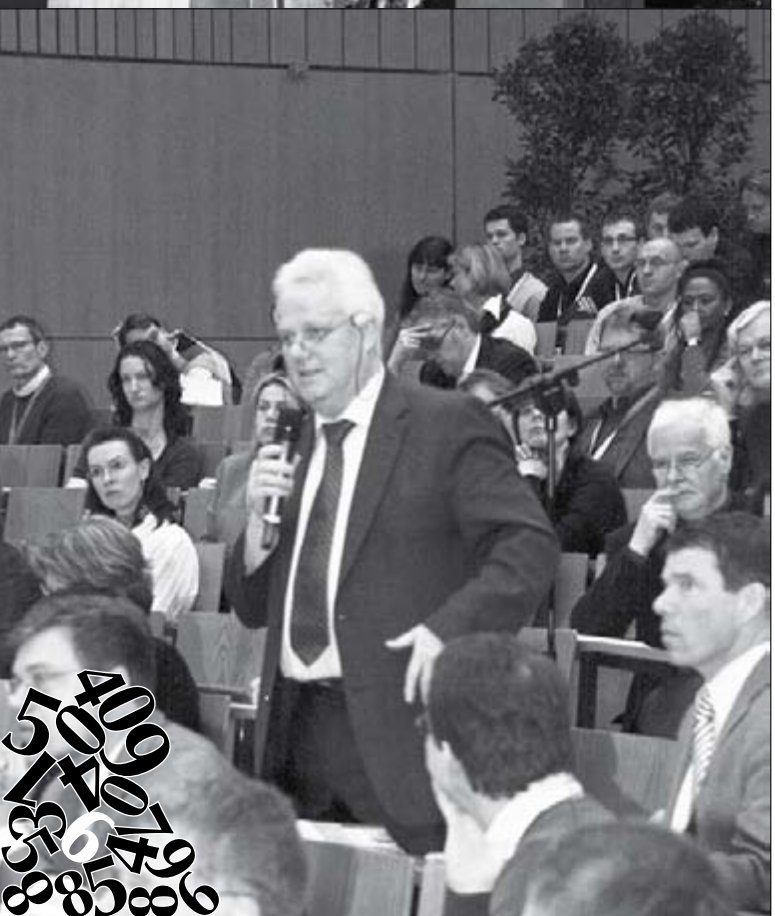
(Bilder: Ingomar Kiehlmann)

schen Diagnostik hin, so dass bei hohem Melanomverdacht im Falle einer Befunddiskrepanz die Rücksprache mit dem Histopathologen immer lohnend sei, um unter Berücksichtigung von Klinik, Dermatoskopie und Histopathologie zu einem abschließenden Urteil zu gelangen.

Erstmals gab es auf der ADH-Jahrestagung ein Assistentenforum, das jüngeren Kollegen die Gelegenheit bot, interessante und lehrreiche Fälle vorzustellen. Nicht mehr neu, aber auch noch nicht alt war das von Wolfgang Weyers (Freiburg) und Leo Schärer (Friedrichshafen) organisierte interaktive Diagnose-Quiz. Wie schon bei der letzten ADH-Tagung in Friedrichshafen traten drei Zweier-Teams in freundschaftlichem Wettstreit gegeneinander an, diesmal Teams der Universitäts-Hautklinik Homburg (C. Müller, A. Wagner), der Universitäts-Hautklinik Würzburg (H. Kneitz, E.-B. Bröcker) sowie zwei spontan gefundene »Saal-Kandidaten« (D. Dill-Müller, Lüdenscheid; B. Zelger, Innsbruck). Aus einer Tafel mit sieben Themenrubriken (Klinik, Geschichte, entzündliche Dermatosen, infektiöse Dermatosen, Tumore, Haariges und Potpourri) und acht Schwierigkeitsgraden, für die es 10 bis 80 Punkte gab, mussten sich die Teams Fälle wählen. Wenn die Wahl getroffen war, wurde ein erstes Bild gezeigt, und das Team hatte zehn Sekunden Zeit, eine Diagnose zu stellen, ehe der Fall mit Aufblättern eines weiteren Bildes an das nächste Team überging. Für richtige Antworten wurden Punkte vergeben, für falsche abgezogen. Außerdem gab es Joker, die 100 Glückspunkte brachten und für die Dorothee Dill-Müller ein besonderes glückliches Händchen hatte, so dass die Saal-Kandidaten lange in Führung lagen, ehe das Würzburger Team auf ein Risikofeld kam, alle Punkte auf eine Karte setzte und schließlich noch vorbeizog.

Die Punkte waren natürlich nebensächlich. Ziel des Ganzen war, Kenntnisse unterhaltsam zu vermitteln, und alle Fälle wurden im Anschluss kurz besprochen. Die Fälle waren vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg und der Dermatopathologie Friedrichshafen mit dem Ziel zusammengestellt worden, dem Publikum, das ja im Stillen mitraten sollte, jeweils eine "take-home-message" auf den Weg zu geben, von der Gefahr, das pseudovaskuläre Plattenepithelkarzinom als Angiosarkom fehlzudeuten (B. Paredes, T. Mentzel) bis hin zu locker verteilten neutrophilen Granulozyten in der Epidermis als Clue für einen Pemphigus vulgaris (S. Hörster).

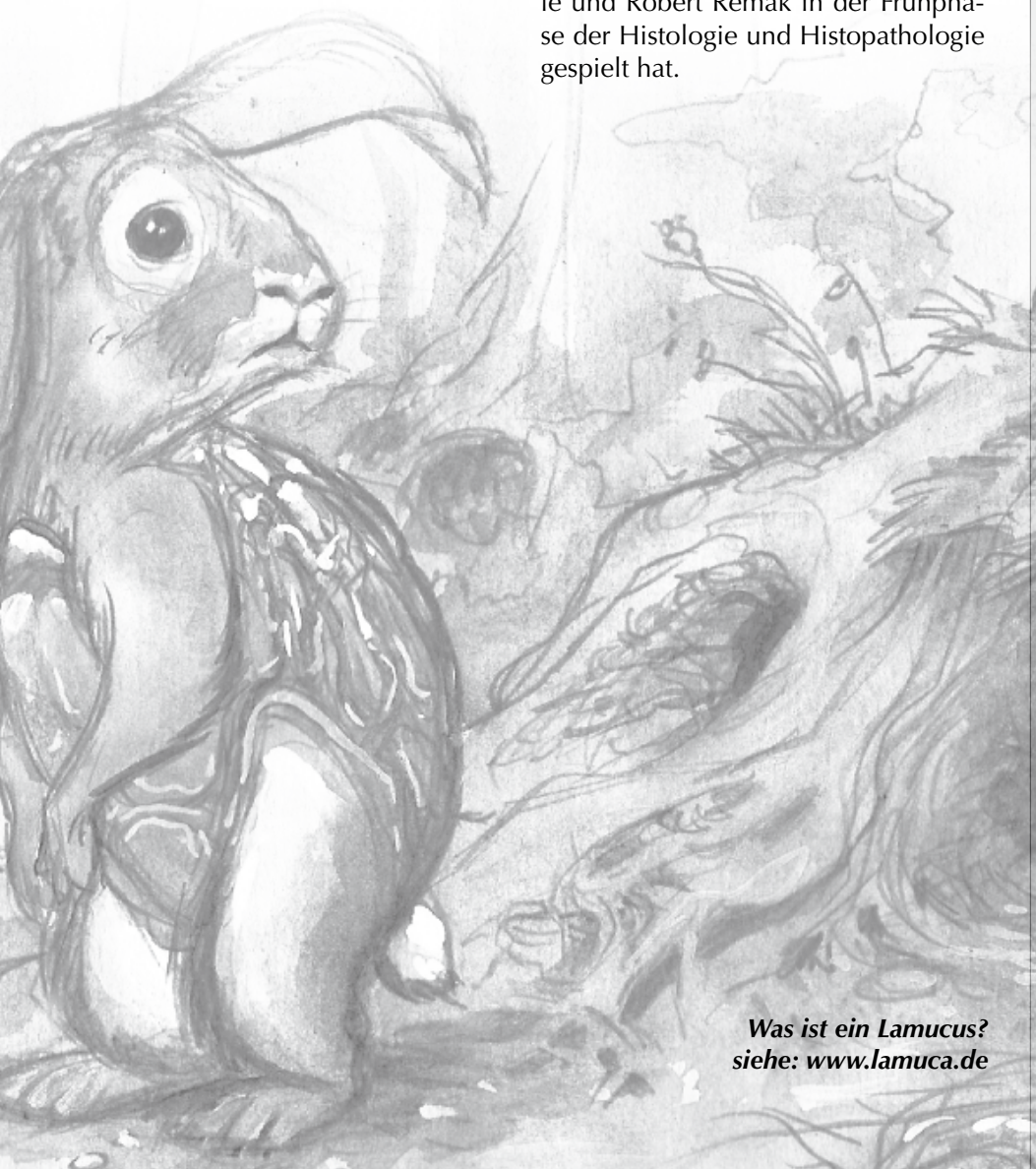
◀ *Die Organisatorin der ADH-Tagung, Gisela Metzler (Tübingen) bei ihrem Vortrag über Melanome am Stamm älterer Menschen, die oft vorwiegend aus Nestern bestehen und dadurch einen Naevus simulieren. Ein wichtiger Hinweis auf die Diagnose ist die ungewöhnliche Größe der Nester.*



◀ *Der Präsident der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie, Dieter Metze (Münster), dankte dem Tübinger Team für die gelungene Tagung.*

Selbst in der Rubrik »Geschichte«, in der es um Irrtümer bei Erstbeschreibungen ging und in der anhand von Bildern aus Originalartikeln die Namen der Autoren zu erraten waren, gab es solche "take-home-messages", formuliert vom Dichter Friedrich Rückert. Zum Beispiel hielt Jean Darier die Dyskeratosis follicularis zunächst für eine Parasitose, Paul Langerhans die nach ihm benannten Zellen in der Epidermis für Nervenzellen und Eduard Spiegler Zylindrome für Tumore des Gefäßendothels. Friedrich Rückert meinte unter anderem dazu: *»Von Wahrheit einen Kern schließt jeder Irrtum ein, und jede Wahrheit kann des Irrtums Same sein.«* Oder auch: *»Ein Irrtum weggeräumt gibt einen wahren Satz; so durch Irrtümer selbst wächst stets der Wahrheit Schatz.«*

Da von Dichtung die Rede ist, sei an dieser Stelle auf zwei Bücher hingewiesen, die keinen Bezug zur Dermatopathologie haben. Im Freiburger Rombach-Verlag erschien vor wenigen Monaten **Der Auszug der Lamuca,** ein Fabel-Epos für Kinder und Erwachsene von Wolfgang Weyers, das in Versform die Abenteuer jener kleinen, hasenähnlichen Fabelwesen schildert, begleitet von 25 Lamuca-Liedern, einem pro Kapitel, die die Erlebnisse aufgreifen und dem Buch auf zwei CDs beigefügt sind (siehe auch: www.lamuca.de). Noch jüngeren Datums ist ein völlig anderes Buch von Wolfgang Weyers, ebenfalls im Rombach-Verlag erschienen: **Die Schöpfung**, eine Zeitgeschichte in Versen, die von der Entstehung der Materie über erste Lebensformen und die Entwicklung des Bewusstseins bis in die Gegenwart reicht. Und schließlich sei noch ein weiteres Buch erwähnt, das im vergangenen Herbst beim Verlag Ardor Scribendi in New York erschienen ist: **Alexander von Humboldt – Patron Extraordinary of Histology and Histopathology,** in dem die bemerkenswerte Rolle geschildert wird, die dieser größte Mentor der Geschichte durch Förderung von Männern wie Johannes Müller, Jacob Henle und Robert Remak in der Frühphase der Histologie und Histopathologie gespielt hat.



Was ist ein Lamucus?
siehe: www.lamuca.de

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

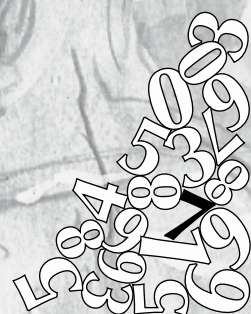
Satz, Gestaltung, Titelbild, Layoutfotografie:
kwasibanane, Freiburg
www.kwasibanane.de

Auflage: 5.300

pink & blue erscheint 1 bis 2 mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
3. 6. 2010

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



Für Sie referiert

In einer Gemeinschatsarbeit mehrerer renommierter Melanomexperten unter Federführung der Grazer Hautklinik wurden 57 histopathologisch schwierige melanozytäre Tumore untersucht, bei denen die **»Diagnose des MELTUMP«**, also eines »melanozytären Tumors von unsicherem malignen Potential« gestellt worden war. Alle Läsionen wiesen Ähnlichkeiten zum Spitz-Naevus, zum zellulären blauen Naevus oder zum deep penetrating nevus auf und waren mindestens fünf Jahre nachbeobachtet worden. Die Tumordicke lag bei mindestens 1,1 mm und das Alter der Patienten schwankte zwischen 1 und 70 Jahren. Bei sieben Tumoren, die zum Tode geführt hatten, und bei 19 Fällen mit viszeralen Metastasen oder Makrometastasen in den Lymphknoten wurde der Verlauf als »ungünstig« bezeichnet, bei 17 Tumoren ohne weitere Manifestationen als »günstig«, und 14 Fälle mit Mikrometastasen in den Lymphkoten wurden als Grenzfälle eingestuft. Für die Abgrenzung der Läsionen mit schlechtem Verlauf von denen mit günstigem Verlauf erwiesen sich nur drei Kriterien als statistisch signifikant, nämlich das Vorhandensein von Mitosen, Mitosen nahe der Basis und eine Entzündungsreaktion. Wie bei dem stark selektierten Material diagnostisch schwieriger Fälle nicht anders zu erwarten, waren die Diagnosen der Untersucher oft diskrepant und korrelierten nur ungenau mit dem weiteren Verlauf. Immerhin wurden 73 % der Tumore mit ungünstigem Verlauf von der Mehrheit der Untersucher als maligne eingestuft, und dass einige mehrheitlich als maligne erachtete Läsionen trotz günstigen Verlaufs wirklich bösartig waren, ist anzunehmen. Dennoch kamen die Autoren zu dem Schluss, die Unterschiede zwischen Läsionen mit günstigem und ungünstigem Verlauf seien so gering, dass *»diese zwei Gruppen keine diagnostischen, sondern prognostische Kategorien darstellen und dass diese Läsionen als eine ... Gruppe niedrig-maligner melanozytärer Tumore anzusehen sind, die sich vom konventionellen Melanom unterscheidet ..., eine Gruppe melanozytärer Tumore, die die Fähigkeit haben, Lymphknoten zu befallen (sogar mit großen Metastasen), die aber selten zu Fernmetastasen oder zum Tode führt.«* Diese gewichtige Schlussfolgerung steht in einem krassen Missverhältnis zu den Schwächen der vorliegenden Arbeit. Da wird die Existenz eines neuen Tumortyps postuliert, ohne Kriterien zu nennen, anhand derer dieser Tumortyp erkannt werden kann. Man erfährt nur, dass es sich um schwierige *»dicke, vor allem dermale Tumore«* handelt. Einer Tabelle kann man Befunde entnehmen, die bei den in Frage stehenden Läsionen erhoben wurden, aber der einzige Befund, den alle gemeinsam hatten, war das Vorhandensein atypischer Melanozyten. Der nächsthäufige gemeinsame Befund war eine fehlende Ausreifung zur Tiefe. Diese Befunde weisen aber die meisten Melanome und manchmal auch harmlose Naevi auf. Sie eignen sich nicht zur Definition eines neuen Tumortyps. Auch das »konventionelle Melanom«, von dem sich der neue Tumortyp unterscheiden soll, wird nicht definiert. Wie aber kann man Aussagen zur Prognose machen, wenn man kein Bild der Läsion entwirft, für die die Prognose gelten soll? Immerhin sieben von 57 Tumoren, die in die Studie eingegangen sind, haben innerhalb von sechs Jahren zum Tode geführt. Neun weitere Patienten lebten bei Abschluss der Untersuchung noch, wiesen aber Metastasen auf. Rechtfertigt dies die Einstufung als Tumor mit niedrigem malignem Potential? Die Behauptung einer besonders günstigen Prognose wurde durch eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve illustriert, aber da möglicherweise auch gutartige Läsionen in die Studie eingegangen sind, ist die Aussagekraft der Kurve höchst fragwürdig. Fragwürdig ist auch der Sprachgebrauch. Einerseits wird von der *»Diagnose des MELTUMP«* gesprochen, andererseits aber erklärt, MELTUMP sei *»keine spezifische Diagnose per se.«* Und so kommt es letztlich wieder dahin, dass ein Name als Pseudodiagnose geprägt, aber nicht definiert wird, so dass man alles mit ihm bezeichnen kann, dass diese unspezifische Pseudodiagnose immer dann offeriert wird, wenn sich Pathologen ihrer Sache nicht sicher sind, und dass, um diesen Umstand zu verschleiern, die Pseudodiagnose allmählich in den Rang einer Diagnose erhoben wird. Um auf dem Gebiete melanozytärer Tumore einen neuen Tumortyp abzugrenzen, ist sehr viel mehr vonnöten, und jeder Versuch muss auf klar definierten Kriterien gründen, die erfüllt sein müssen, um von diesem Tumortyp sprechen zu können (Cerroni L et al.; Am J Surg Pathol 2010; 34: 314–326).

Lymphknoten weisen nicht selten kleine Ansammlungen von Melanozyten auf, meist im Bereich der Kapsel, manchmal jedoch auch im Parenchym. Die Abgrenzung solcher nodaler Naevi von Melanommetastasen kann schwierig sind. Zwar sind Melanommetastasen in Lymphknoten leicht zu erkennen, wenn es sich um große Zellverbände im Parenchym handelt, wenn die Lymphknotenarchitektur aufgehoben ist und wenn grobe Kernatypien vorliegen, doch bei kleinen Metastasen ohne Kernatypien, die womöglich noch in der Kapsel gelegen sind, tut man sich schwer. Eine amerikanische Arbeitsgruppe ging der Frage nach, ob in solchen Fällen die FISH-Diagnostik eine Abgrenzung ermöglicht. Mit vier Sonden zur Erkennung melanomtypischer Aberrationen wurden Melanommetastasen und nodale Naevi untersucht. Bei den Metastasen konnten in 83 % der Fälle Aberrationen festgestellt werden, nicht jedoch bei nodalen Naevi, mit Ausnahme eines Falles, der jedoch wegen des Nachweises multipler Aberrationen als Metastase reklassifiziert wurde. Die **FISH-Diagnostik kann für die Unterscheidung von Melanommetastasen in Lymphknoten und nodalen Naevi hilfreich sein** (Salton SR et al.; Am J Surg Pathol 2010; 34: 231–237).

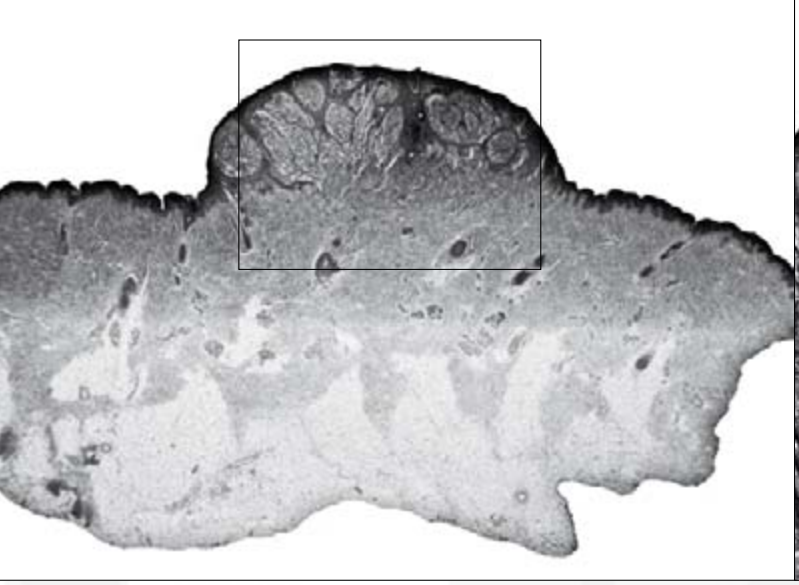
Das **Klarzellsarkom** ist ein bösartiger melanozytärer Tumor, der ursprünglich im Bereich von Sehnen und Aponeurosen beschieben wurde, aber auch primär in der Haut auftreten kann, vor allem im Fuß- und Knöchelbereich junger Patienten. Als melanozytärer Tumor ist das Klarzellsarkom immunhistochemisch nicht vom malignen Melanom abzugrenzen, weist aber eine charakteristische reziproke Translokation t(12;22) (q13;q12) mit Ausbildung eines EWS-ATF1-Fusionsgens auf. In einer Studie der Dermatopathologie Friedrichshafen wurde diese Translokation durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung in allen zwölf untersuchten Fällen nachgewiesen. Histopathologisch unterschieden sich die Klarzellsarkome vom Melanom vor allem durch Dominanz von Spindelzellen und epitheloiden Zellen mit klarem oder blass eosinophilem Zytoplasma, ein sehr uniformes faszikuläres Wachstumsmuster, ein hyalinisiertes sklerotisches Stroma, fehlende Epidermisbeteiligung und fokalen Nachweis mehrkerniger Riesenzellen mit kranzartig in der Peripherie angeordneten, recht monomorphen Nuclei in zwei Dritteln der Fälle (Hantschke M; Am J Surg Pathol 2010; 34: 216–222).

Die **Wachstumsgeschwindigkeit von Melanomen** ist sehr unterschiedlich. In einer Studie der Hautklinik in Málaga wurde die Beziehung der anamnestisch ermittelten Wachstumsgeschwindigkeit zu anderen Tumormerkmalen untersucht. Erwartungsgemäß wiesen Melanome, die sich anamnestisch um mehr als 0,4 mm pro Monat vergrößert hatten, eine im Mittel größere Dicke, einen höheren Clark-Level und eine höhere Mitoserate auf. Sie waren häufiger ulzeriert, wurden häufiger als noduläres Melanom klassifiziert und öfter bei Männern und im höheren Lebensalter beobachtet. Darüber hinaus erwies sich eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit in der vorliegenden Studie als unabhängiger, ungünstiger prognostischer Parameter (Tejera-Vaquerizo A et al.; JEADV 2010; 24: 147–154).

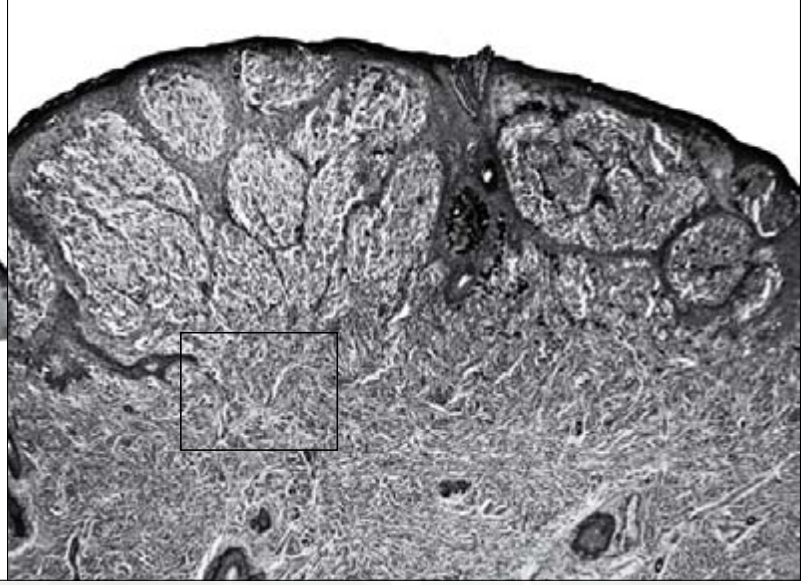
Die Frage, wie viele melanozytäre Naevi nach unvollständiger Entfernung rezidivieren, wurde an der University of Utah untersucht. Bei klinischen Nachkontrollen wurden Nävus-Rezidive nur in 3,6 % der Fälle festgestellt. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens zwei Jahre. Nävus-Rezidive traten vor allem nach Shave-Biopsien auf und waren unabhängig vom Naevustyp. Angesichts der **Seltenheit von Naevus-Rezidiven nach unvollständiger Entfernung** wurde von Nachexzisionen abgeraten (Goodson AG et al.; J Am Acad Dermatol 2010; 62: 591–596).

In einer Studie aus Kalifornien wurde die Rezidivrate bei Basalzellkarzinomen und frühen spinozellulären Karzinomen untersucht, bei denen im Anschluss an eine Teilbiopsie auf eine Nachexzision verzichtet worden war. Bei einer Nachbeobachtungszeit von über zwei Monaten betrug die Rezidivrate 7,2 % (Basalzellkarzinome 9 %, spinozelluläre Karzinome in situ 4,6 %) und war noch geringer, wenn nur eine fokale Randbildung an einem Schnittrand vorlag (5,6 %). Auch bei längerer Nachbeobachtung blieb die Rezidivrate gering (nach einem Jahr 9 %, nach zwei Jahren 13 %). Leicht erhöhte Rezidivraten wurden bei Tumoren an Kopf und Hals, bei großen Tumoren und bei superfiziellen Basalzellkarzinomen festgestellt. Angesichts der **geringen Redizivrate bei fokaler Randbildung von Basalzellkarzinomen und frühen spinozellulären Karzinomen** hielten die Autoren den Verzicht auf eine Nachexzision bei Durchführung klinischer Kontrollen für vertretbar (Rieger KE et al.; J Cutan Pathol 2010; 37: 59–67).

Der Tumor des follikulären Infundibulums gilt als gutartige epitheliale Neoplasie mit follikulärer Differenzierung. Er wird oft zufällig entdeckt, meist als Nebenbefund in der Nähe eines Basalzellkarzinoms. In einer Studie des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg wurden 24 Tumore des follikulären Infundibulums untersucht. Viele wiesen, manchmal nur fokal, Veränderungen auf, die für Basalzellkarzinome typisch sind, wie z. B. eine Palisadenstellung am Rande von Tumorzellverbänden, Spalträume um Tumorzellverbände, Einzelzellnekrosen und ein muzinöses Stroma. Fünf Fälle waren mit Basalzellkarzinomen assoziiert, und zwei davon wiesen kontinuierliche Übergänge zwischen beiden Tumoranteilen auf. Außerdem wurden Rezidive von Basalzellkarzinomen beobachtet, wenn zuvor Zellverbände mit Merkmalen des Tumors des follikulären Infundibulums am Schnittrand nachweisbar waren. Diese Befunde führten zur Einschätzung, dass der **Tumor des follikulären Infundibulums als Variante des Basalzellkarzinoms aufzufassen** sei (Weyers W et al.; Am J Dermatopathol 2009; 31: 634–641).



▲ *Kleiner, symmetrisch aufgebauter und scharf begrenzter Pigmentzelltumor, der vornehmlich aus Nestern von Melanozyten besteht. Der Gesamtaufbau und die Epithelhyperplasie passen gut zu einem Spitz-Naevus.*



▲ *Die Melanozyten sind vorwiegend spindelig und zeigen eine Ausreifungstendenz zur Tiefe. Auch dies passt zu einem Spitz-Naevus. Ungewöhnlich sind allerdings die ausgeprägte Nesterkonfluenz und die asymmetrische Pigmentverteilung.*

Der besondere Fall

»MELTUMP« oder Melanom? – Spitzoider Tumor bei einem Kleinkind

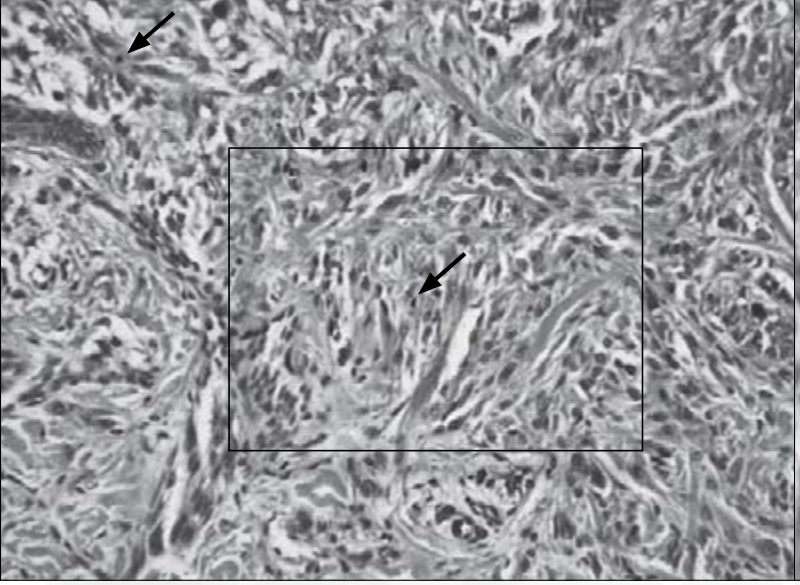
vorgestellt von
Wolfgang Weyers (Freiburg)

Bei einem zweieinhalbjährigen Jungen wurde am linken Oberarm ein kleiner Pigmentzelltumor exzidiert, der innerhalb weniger Wochen entstanden war. Histopathologisch fand sich ein melanozytärer Tumor in Epidermis und oberer Dermis, der symmetrisch aufgebaut und scharf begrenzt war. Sein größter Durchmesser betrug etwa 4 mm. Die Melanozyten waren vornehmlich in Nestern an der dermoepidermalen Junktion und im oberen Korium gelegen. Sie waren gleichmäßig verteilt und zeigten eine Ausreifungstendenz zur Tiefe. Suprabasale Melanozyten fehlten. Die Epidermis wies eine deutliche Hyperplasie und eine Hyperkeratose auf. All dies waren Veränderungen, die sehr gut zu einem Spitz-Naevus passten. Zwar fanden sich einige Mitosen, aber dies ist bei Spitz-Naevi ein erwarteter Befund.

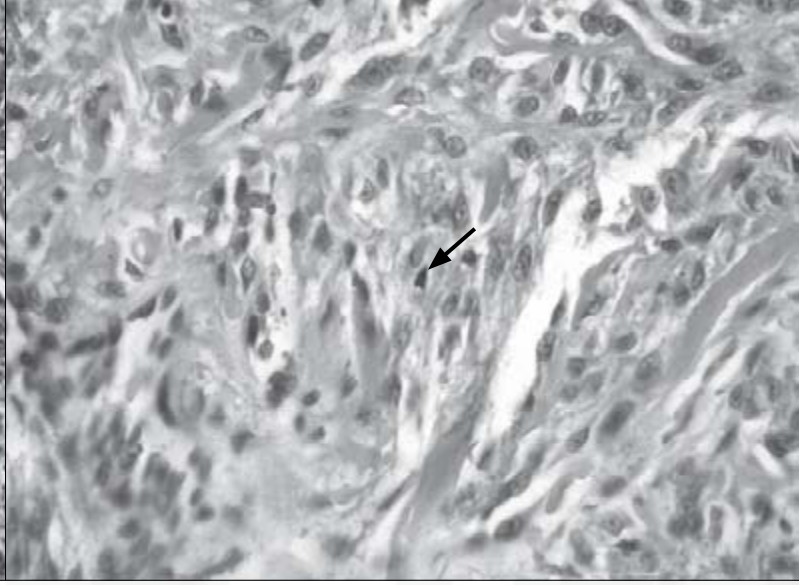
Ungewöhnlich waren allerdings die teilweise tiefe Lokalisation der Mitosen in der unteren Tumorhälfte, ein recht hoher Proliferationsgrad und eine deutliche Nesterkonfluenz, die fokal zur Ausbildung größerer zusammenhängender Zellverbände führte. Außerdem fanden sich Melanozyten innerhalb von Gefäßräumen. Zur Sicherung dieses Befundes wurden immunhistochemische Zusatzuntersuchungen mit Melanozyten- und Endothelzell-Markern durchgeführt. Dabei ließ sich der Befund intravasaler Melanozyten zweifelsfrei bestätigen, so dass nach Abwägung aller Kriterien schließlich die Diagnose eines Melanoms gestellt wurde. Eine wegen des ungewöhnlichen Bildes und des Alters des Patienten eingeholte konsiliarische Stellungnahme führte zur gleichen Interpretation.

War diese Interpretation aber richtig? Bei all unseren Diagnosen können wir uns nur auf eigene Erfahrungen und auf die Erfahrungen anderer Untersucher berufen, die uns im persönlichen Kontakt oder über die Literatur vermittelt werden. Im vorliegenden Fall waren viele Kriterien für einen Spitz-Naevus erfüllt, und trotz der ausgeprägten Nesterkonfluenz und der vereinzelten Mitosen hätte man diese Diagnose wahrscheinlich gestellt, wären da nicht die Melanozyten innerhalb von Gefäßräumen gewesen. Der Einbruch von Tumorzellen in Gefäßräume gilt allgemein als verlässlicher Hinweis auf Malignität. Wer aber sagt einem, dass Spitz-Naevi bei Kleinkindern in einem sehr frühen Entwicklungsstadium nicht auch Tumorzellen in Gefäßen aufweisen können? Vielleicht werden diese Zellen sogar verschleppt und siedeln sich in anderen Organen an, ohne zu einer unbegrenzten Vermehrung befähigt zu sein, wie dies für maligne Tumorzellen gilt. Diese Fragen wurden nie untersucht, und eine verlässliche Antwort ist daher nicht möglich.

In solch schwierigen Fällen können molekulare Untersuchungen zur Diagnose beitragen. Melanome sind genetisch instabil und zeigen eine Reihe typischer Aberrationen, die sich z. B. mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nachweisen lassen. Der vorliegende Tumor war jedoch sehr klein und durch die vorangegangenen Schnitte bereits aufgebraucht. In fünf Sentinel-Lymphknoten aus der linken Axilla waren zunächst keine Tumorzellen nachweisbar, aber in immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen wurden dann doch einzelne Melanozyten im Randsinus eines Lymphknotens gefunden. Nach dem neuen AJCC-Staging-System für maligne Melanome reicht dies zur Diagnose von Lymphknotenmetastasen aus.[1] Allerdings ist die Signifikanz des Nachweises einzelner Melanozyten im Lymphknoten umstritten, da auch Nävi in Lymphknoten vorkommen können.[2]



▲ *Der Tumor besteht aus spindeligen und epitheloiden Melanozyten mit pleomorphen, teilweise hyperchromatischen Kernen. Fokal finden sich Mitosen (Pfeile).*



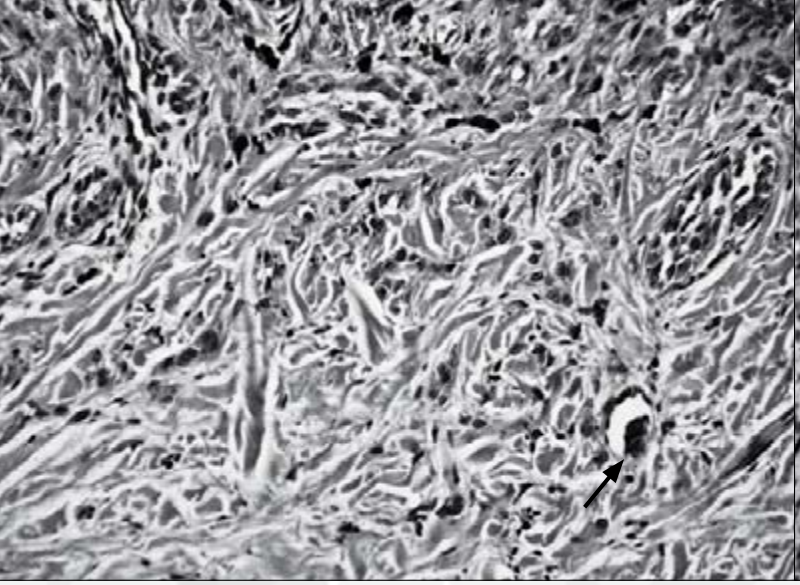
▲ *Mitose in der Nähe der Tumorbasis (Pfeil).*

So brachte auch die Lymphknoten-Exstirpation keine definitive Klärung der Dignität des Tumors und keine Aufschlüsse bezüglich des weiteren Vorgehens. Den Eltern des Patienten wurde teils eine komplette Lymphknotenausräumung der linken Axilla empfohlen, teils ein Verzicht auf weitere therapeutische Maßnahmen. Fast allen Studien zufolge geht die komplette Lymphadenektomie nicht mit einer Verlängerung der Überlebenszeit einher, was gut verständlich ist, da Patienten nicht an Lymphknotenmetastasen, sondern an Metastasen in inneren Organen sterben.[3] Letztere sind bei Entfernung des Primärtumors in der Regel schon angelegt und werden von einer Lymphknotenentfernung nicht berührt. Wegen der Restzweifel an der Dignität des Tumors und des nicht nachgewiesenen therapeutischen Nutzens der Lymphknotenausräumung entschieden sich die Eltern des Patienten, zunächst nur klinische Kontrollen durchführen zu lassen.

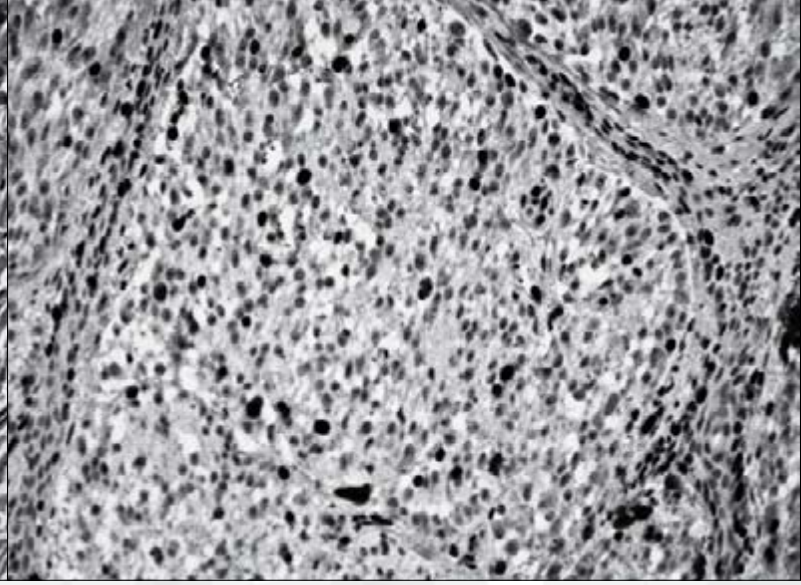
Der geschilderte Fall illustriert die Probleme, die bei der Beurteilung melanozytärer Neoplasien auftreten können. In der Regel erlauben zahlreiche Kriterien eine zuverlässige Einordnung, aber manchmal sind die Befunde widersprüchlich und letzte Zweifel an der Diagnose nicht auszuräumen. Vor allem bei Kindern neigt man dazu, Befunde, die gegen ein Melanom sprechen, überzubewerten, da Melanome im Kindesalter selten sind. In den letzten Jahren wurden aber wiederholt Melanome im Kindesalter beschrieben, die metastasiert oder sogar zum Tode geführt hatten, so dass deren Malignität außer Frage stand. So berichteten Mones und Ackerman 2003 über elf primäre Melanome bei Patienten zwischen 1 und 10 Jahren, die sich vom üblichen Bild des malignen Melanoms deutlich unterschieden: sie waren etwa symmetrisch aufgebaut, recht scharf begrenzt und wiesen keine suprabasalen Melanozyten auf. Da sie außerdem vornehmlich aus großen epitheloiden oder spindeligen Melanozyten bestanden, waren sie Spitz-Naevi sehr ähnlich. Mit anderen Worten ließen die üblicherweise verwendeten Melanomkriterien keine Diagnose zu, und man musste zur Unterscheidung von Spitz-Naevi andere Kriterien heranziehen. Als wichtigste Malignitätskriterien nannten Mones und Ackerman eine ausgeprägte Konfluenz von Nestern und Faszikeln mit Ausbildung großflächiger Tumorzellverbände, bizarr geformte Tumorzellverbände, die Ausdehnung des Tumors auf die Subkutis, perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate (vor allem bei Vorhandensein an der Basis der Läsion), starke Schwankungen in Kern- und Zytoplasmagröße der Tumorzellen sowie vermehrt Mitosen (vor allem bei Vorhandensein im unteren Tumoranteil).[4]

Die bisher größte Zusammenstellung von Fällen dieser Art wurde vor kurzem unter dem Titel "Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential" publiziert (siehe auch »für Sie referiert).[5] Unter den 59 Patienten waren viele Kinder, aber auch Erwachsene aller Altersstufen. Nicht alle Tumore hatten metastasiert, so dass möglicherweise auch gutartige Läsionen in die Studie eingingen. Die Tumore, die zu Makrometastasen in Lymphknoten, viszeralen Metastasen oder zum Tode geführt hatten, unterschieden sich von denen mit gutartigem Verlauf durch eine Entzündungsreaktion und das vermehrte Vorhandensein von Mitosen, vor allem von basisnahen Mitosen, waren ihnen aber insgesamt so ähnlich, dass die Autoren zum Schluss kamen, es handele sich bei allen Fällen um Beispiele eines eigenständigen Tumortyps mit niedrigerem malignen Potential als beim »konventionellen Melanom«.

Was aber ist ein »konventionelles Melanom«? Melanome sind sehr unterschiedlich. Keine zwei Melanome sind gleich, und Versuche, Melanome anhand bestimmter Befundkonstellationen in distinkte Gruppen einzuteilen, wie sie zum Beispiel Clark vornahm, waren nie überzeugend, da alle Kombinationen vorkommen und fließende Übergänge möglich sind.[6] Manche Melanome fallen aus dem Rahmen. Beim desmoplastischen Melanom fehlt zum Beispiel oft jede epidermale Beteiligung, und für die Erkennung sind Kriterien wichtig, die gewöhnlich keine Rolle spielen, wie sich überkreuzende Spindelzellfaszikel, perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate und Bindegewebswirbel um periphere Nerven. Doch selbst das



▲ *Auch an der Basis des Tumors finden sich noch große Melanozyten. Fokal sieht man Melanozyten, die sich in ein Gefäßlumen hineinzuwölben oder in diesem zu liegen scheinen (Pfeil).*



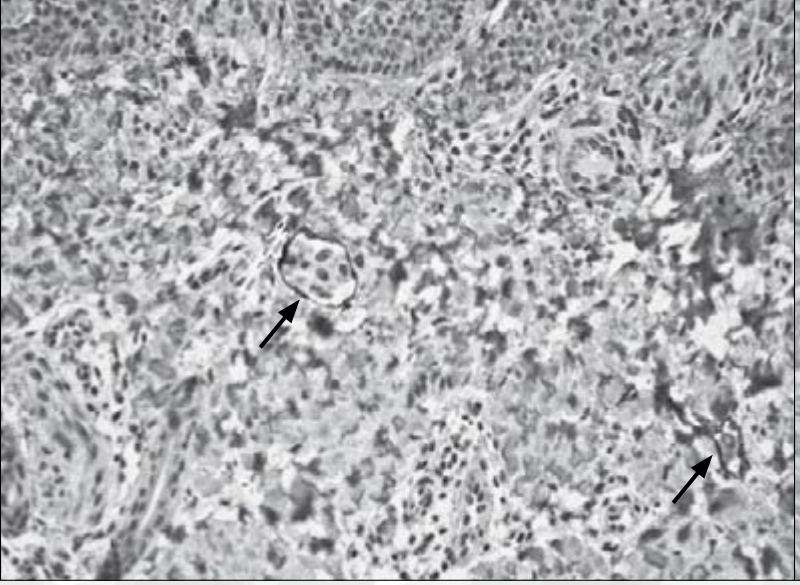
▲ *In der Mib-1-Färbung hoher Proliferationsgrad mit über 10 % markierter Melanozyten (in der Schwarz-Weiß-Abbildung schlecht erkennbar). Die Signifikanz des Befundes ist nicht klar, da auch Spitz-Naevi in frühen Stadien eine sehr hohe Proliferation zeigen können.*

desmoplastische Melanom wird nicht als eigenständiger Tumortyp, sondern als Variante des Melanoms aufgefasst, und dies zurecht, da es häufig mit Zeichen eines »Lentigo-maligna-Melanoms« kombiniert ist und aus diesem hervorzugehen scheint. Auch Befunde, wie sie bei spitzoiden Melanomen des Kindesalters beschrieben wurden, sind nicht selten mit denen »konventioneller Melanome« kombiniert, zum Beispiel ein dermaler Knoten epitheloider Zellen mit typischen Zeichen eines Melanoma in situ im Randbereich. Dies spricht gegen die Annahme, dass die so genannten MELTUMPs, die "Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential", einen eigenständigen Typ melanozytärer Neoplasien darstellen.

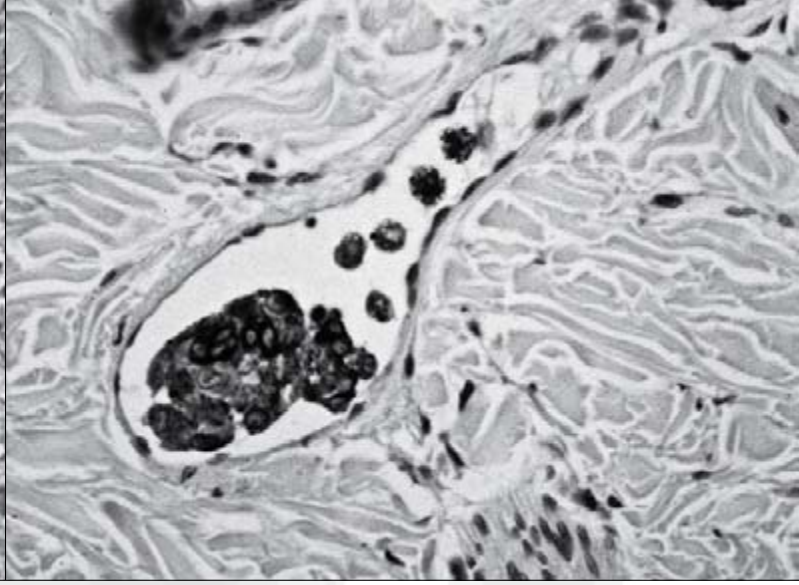
Sollte die Annahme aber richtig sein und es sich bei den MELTUMPs wirklich nicht um eine Melanom-Variante, sondern um einen eigenständigen, »neuen« Tumortyp handeln, wäre die Bezeichnung "Melanocytic Tumor of Certain Malignant Potential" zutreffender, denn wenn von 59 Patienten 7 (12 %) am Tumor sterben, 19 (32 %) viszerale Metastasen oder Makrometastasen in Lymphknoten aufweisen und 14 (24 %) kleinere Absiedlungen in den Lymphknoten, dann dürfte das maligne Potential außer Frage stehen. Die Behauptung, die Prognose sei günstiger als beim »konventionellen Melanom«, ist höchst fragwürdig, denn erstens muss man gerade beim Melanom mit Spätmetastasen rechnen, die auch nach zehn oder zwanzig Jahren auftreten können, zweitens gingen möglicherweise gutartige Läsionen in die Studie ein, und drittens müsste man, um die Frage zu beantworten, beide Tumorformen klar definieren. An solchen Definitionen fehlt es aber. Tatsächlich wurden in der genannten Arbeit keine Kriterien genannt, die die »neue« Tumorart vom »konventionellen Melanom« abgrenzen, nicht einmal die, die bereits von Mones und Ackerman erwähnt wurden. Wesentlich bedeutsamer aber ist das Fehlen von Kriterien zur Abgrenzung des »neuen« Tumortyps vom gewöhnlichen Spitz-Naevus, an dessen Gutartigkeit kein Zweifel besteht.

Und genau da liegt das Problem. Die Protagonisten des MELTUMPs als eines eigenständigen, niedrig malignen melanozytären Tumors stellen nicht die Gutartigkeit gewöhnlicher Spitz-Naevi in Abrede. Angesichts der langjährigen Erfahrungen mit Spitz-Naevi und der Tatsache, dass auch nach unvollständiger Entfernung Rezidive von Spitz-Naevi äußerst selten sind, wäre dies schlecht möglich.[7,8] Wenn die Diagnose aber schwierig wird, werden diese Schwierigkeiten nicht eingeräumt, sondern hinter einem Acronym versteckt. Das Acronym beinhaltet zwar den Hinweis auf das »unsichere maligne Potential«, aber es wird so getan, als handele es sich hier nicht um eine diagnostische, sondern um eine biologische Unsicherheit, als sei die Diagnose klar, nämlich die eines MELTUMPs, und als sei nur das maligne Potential des MELTUMPs unsicher, ungeachtet der Tatsache, dass den eigenen Studien zufolge nicht wenige Patienten an solchen MELTUMPs sterben. Kriterien zur Unterscheidung zwischen gut und böse werden nicht erarbeitet, wie dies durch Mones und Ackerman geschah, sondern Läsionen mit gutartigem Verlauf und Fehlen aller signifikant mit Metastasen assoziierter Veränderungen werden ausdrücklich in den »neuen Tumortyp« mit einbezogen. Dies führt zwangsläufig zu einer Neubewertung von Tumoren, die bisher als gutartig galten und es zumindest teilweise auch sind. Um die Konsequenzen etwas abzuschwächen, wird den Tumoren ein nur geringer Malignitätsgrad attestiert, aber die Patienten brauchen nur ins Internet zu schauen, um zu erfahren, dass weit mehr als ein Drittel der betroffenen Personen innerhalb weniger Jahre Makrometastasen entwickeln oder am Tumor sterben.

Die »Diagnose des MELTUMP« mag manchem Pathologen als willkommener Ausweg aus einem diagnostischen Dilemma dienen, geht aber am Interesse der Patienten vorbei. Patienten brauchen Diagnosen, keine Pseudodiagnosen, und wenn bei potentiell lebensbedrohlichen Tumoren trotz Abwägung aller Befunde keine zuverlässige Diagnose möglich ist, haben sie einen Anspruch darauf, die Schwierigkeiten erläutert zu bekommen. Im vorliegenden Fall war die Diagnose schwierig, da viele Kriterien für einen Spitz-Naevus erfüllt waren. Mehrere



▲ *In der D2-40-Färbung werden Endothelzellen von Lymphgefäßen dargestellt. Man sieht mehrere klar markierte Gefäßräume, in denen Melanozyten nachweisbar sind (Pfeile).*



▲ *In der HMB45-Färbung Darstellung von Melanozyten im Lumen eines Lymphgefäßes.*

Befunde sprachen jedoch gegen einen Spitz-Naevus, und unter diesen war der Nachweis von Tumorzellen in Gefäßräumen der wichtigste. Für sich genommen hat dieser Befund keine Beweiskraft. Melanozyten in Gefäßräumen werden manchmal auch bei Naevi gesehen. Meistens werden sie dann als anschnittbedingtes Artefakt interpretiert, als Vorwölbung extravasal gelegener Melanozytenverbände in ein Gefäßlumen, in dem sie schnittbedingt zu liegen scheinen. Manche Naevi weisen aber frei liegende Melanozyten in mehreren Gefäßlumina auf, so dass man an ein Schnittartefakt nicht glauben kann. Wie mit dem Nachweis intravasaler Tumorzellen verhält es sich auch mit allen anderen Befunden. Keiner hat für sich allein Beweiskraft, alle müssen im Zusammenhang bewertet werden. Manchmal kann man eine Diagnose daher nur mit Vorbehalt stellen, aber besser eine Diagnose mit Vorbehalt als eine Pseudodiagnose, die nichts ist als ein inhaltsloser Begriff, der nie klar definiert wurde.

Diagnosen gehen stets aus der Bewertung verschiedener Faktoren hervor. Sie mögen schwierig und manchmal falsch sein, sind aber zuverlässiger als jeder Einzelbefund. Ebenso wie wir einen Menschen anhand von Körpergröße, Gesichtsform, Frisur und Augenfarbe erkennen und beim Namen nennen, anstatt uns nur nach der Frisur zu richten, beziehen wir bei der Diagnosestellung viele Befunde mit ein und machen dann die Diagnose zur Grundlage aller weiteren Entscheidungen. Niemand käme zum Beispiel auf die Idee, bei einem dermalen Spindelzelltumor Aussagen zur Prognose und Therapie von der Zahl der Mitosen abhängig zu machen, ohne vorher die Frage geklärt zu haben, ob es sich um ein Dermatofibrom oder ein Dermatofibrosarcoma protuberans handelt. Bei spitzoiden Tumoren wurde dieses Prinzip jedoch in Frage gestellt. So wurde angeregt, *»Spitz-Tumore auf dem Boden der Akkumulation abnormer Befunde in Niedrig-, Mittel, und Hoch-Risikokategorien einzuteilen«*, ohne zuvor zwischen Spitz-Naevus und Melanom zu unterscheiden.[9] Das wäre für Pathologen natürlich sehr bequem, denn wer nur vage Risikoabschätzungen vornimmt, der liegt niemals falsch. Wer keine Diagnosen stellt, stellt auch keine Fehldiagnosen.

Wenn man aber schon bei der Diagnose Schwierigkeiten hat, wie will man sich dann zur Prognose äußern, die ja nicht allein vom Tumor, sondern von vielen anderen, teilweise unbekannten Faktoren abhängig ist? Gefäßeinbrüche von Tumorzellen gelten als prognostisch schlechtes Zeichen.[10,11] Gilt dies auch im vorliegenden Fall? Welchen Einfluss hat das Alter des Patienten? In der genannten Studie über MELTUMPs traten Todesfälle überwiegend im mittleren oder höheren Lebensalter und nur bei zwei Jugendlichen im Alter von 14 und 19 Jahren auf, obwohl 11 von 59 Patienten unter 12 Jahre alt waren.[5] Spricht dies im vorliegenden Fall für eine günstige Prognose? Welche Rolle spielt das Immunsystem? Basalzellkarzinome und spinozelluläre Karzinome bilden sich nicht selten spontan zurück. Nach Probebiopsien sind dann häufig keine Tumorreste nachweisbar, und Rezidive bleiben aus.[12] Gilt dies auch für Melanome?

In den letzten Jahrzehnten hat die Häufigkeit maligner Melanome stark zugenommen. In der Literatur war die Rede von einer Melanomepidemie und der *"incredibly increasing incidence of malignant melanoma."*[13,14] Tatsächlich ist diese Zunahme »unglaublich«. Eine infektiöse Erkrankung kann sich epidemisch verbreiten, weil ein Patient den anderen ansteckt, aber eine solide Neoplasie? Als Ursache der »Melanomepidemie« wird oft eine verstärkte UV-Exposition genannt, aber auch vor 50 Jahren haben sich die Menschen der Sonne exponiert und hatten kurze Badehosen und Bikinis. Eine etwas stärkere Sonnenexposition und das Ozonloch mögen eine gewisse Zunahme erklären, aber einen Anstieg der Melanominzidenz *»um das 15fache in den letzten 60 Jahren« oder sogar um »über 150% in 10 Jahren«*?[15,16] Offenkundig ist die so genannte »Melanomepidemie« in erster Linie darauf zurückzuführen, dass sich Diagnosekriterien und Exzisionsgewohnheiten geändert haben. Es werden eben mehr Pigmentzelltumore entfernt und dann, häufiger als früher, als Melanom erkannt. Wenn dies aber

so ist, was geschah früher mit Tumoren, die nicht exzidiert und als Melanom erkannt wurden? Einige Patienten mögen an ihrem Melanom gestorben sein, ohne dass die Diagnose gestellt wurde, aber dies ist sicher die Ausnahme, denn spätestens bei Vorliegen einer ausgedehnten Metastasierung kommt man an der Diagnose kaum vorbei. Manche Patienten mögen aus anderen Gründen gestorben sein, so dass sie nie von ihrem Melanom erfahren haben. Angesichts des oft langsamen Wachstums von Melanomen wäre dies nicht verwunderlich. Und schließlich kann sich ein Teil der Melanome spontan zurückgebildet haben.

Was für Melanome im Allgemeinen schon seit Jahrzehnten gilt, das fängt bei Melanomen im Kindesalter eben erst an. In der Vergangenheit galten Melanome bei Kindern vor Eintreten der Pubertät als extreme Rarität und wurden hauptsächlich auf dem Boden kongenitaler Riesennaevi beschrieben. Wegen dieser vermeintlichen Rarität wurden Pigmentzelltumore bei Kindern nur selten entfernt, und wenn sie entfernt wurden, dann neigten Pathologen in diagnostisch schwierigen Fällen stets dazu, sie als Naevus einzuordnen. In den letzten Jahren wurde aber häufiger über Melanome im Kindesalter berichtet, die Diagnosekriterien wurden verbessert, Melanome wurden häufiger als solche erkannt, und dies führte wiederum dazu, dass Pigmentzelltumore im Kindesalter inzwischen öfter exzidiert werden. Insofern kann es nicht überraschen, dass das maligne Melanom zusammen mit dem Hepatoblastom als der maligne Tumor des Kindesalters gilt, dessen Inzidenz am stärksten zunimmt,[17] und da dem Melanom im Kindesalter erst seit kurzem größere Aufmerksamkeit zuteil wird, ist eine weitere Zunahme abzusehen. Wir selbst haben in den letzten zwei Jahren mehr Melanome im Kindesalter gesehen als in den zehn Jahren zuvor.

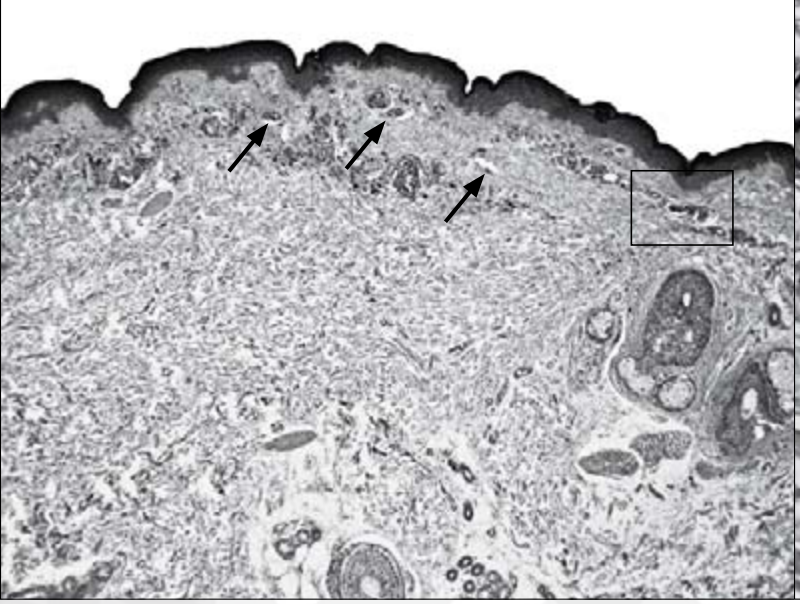
Ein echter Inzidenzanstieg kann dies kaum sein. Bei Erwachsenen mögen schwere Sonnenbrände oder eine langjährige Sonnenexposition die Zunahme zum Teil erklären, nicht jedoch bei Kindern. Wenn aber die steigende Melanominzidenz im Kindesalter vor allem Folge veränderter Exzisionsgewohnheiten und Diagnosekriterien ist, was geschah früher mit Tumoren, die nicht exzidiert und als Melanom erkannt wurden? Dass die Patienten aus anderen Gründen starben, ehe das Melanom sich manifestieren konnte, ist wegen ihres geringen Alters unwahrscheinlich. Am ehesten ist anzunehmen, dass sich einige der Melanome bei kleinen Kindern, die es ja auch früher gegeben haben muss (und vermutlich nicht viel seltener als heute), spontan zurückgebildet haben. Wäre das verwunderlich? Immerhin wird bei Melanommetastasen in etwa 5 bis 10% kein Primärtumor gefunden, was in den meisten Fällen auf die komplette Regression eines primär kutanen Melanoms zurückzuführen ist.[18,19] Wenn man Melanome manchmal nur noch anhand von Metastasen entdeckt, wie hoch ist wohl die »Dunkelziffer« von Melanomen, die sich vollständig zurückbilden, ohne je Metastasen gesetzt zu haben, und die man nie registrieren würde, würde man sie nicht vor Abschluss der kompletten Regression entfernen?

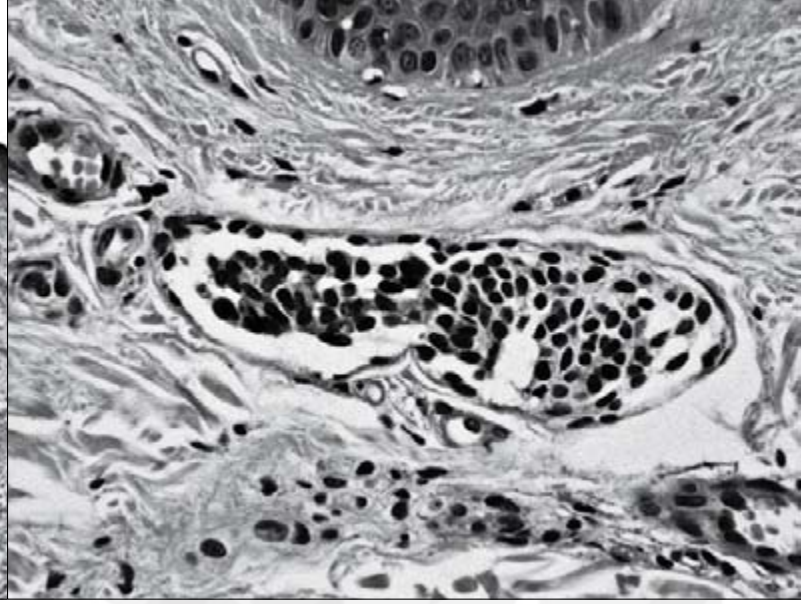
Diese Überlegungen gelten für alle Melanome, für die von Kindern und von Erwachsenen, für »konventionelle« und »unkonventionelle«. Anhand einer Momentaufnahme, gemacht zum Zeitpunkt der Exzision, können wir Melanome erkennen. Wir wissen, dass Neoplasien dieser Art manchmal metastasieren und zum Tode führen, und schreiben das gleiche Potential Tumoren zu, die dieselben morphologischen Merkmale aufweisen. Wie sich ein Tumor wirklich entwickelt hätte, den wir vollständig entfernt haben, werden wir nie wissen; Mutmaßungen zur Prognose bleiben stets spekulativ. Über die Befunde der Momentaufnahme braucht man nicht zu spekulieren. Ebenso wie wir ein Tier anhand eines statischen Bildes mit großer Sicherheit erkennen und einer Entität zuordnen, ohne ein sicheres Urteil über dessen Verhalten abgeben zu können, geschieht dies bei Neoplasien. Anhand morphologischer Merkmale können wir sie einer Entität zuordnen. Wie bei jeder von Menschen ausgeübten Tätigkeit kommen dabei Fehler vor. Bernard Ackerman fragte einmal: *»Wenn Tiger Woods einen Putt über fünf Inches nicht 1000mal hintereinander ins Loch bringt, wie kann man von einem Histopathologen verlangen, 1000mal in Folge zwischen einem Spitz-Naevus und einem spitzoiden Melanom zu unterscheiden?«*[20] Wenn wir aber Fehldiagnosen stellen, liegt dies meist daran, dass wir Befunde übersehen oder falsch bewertet haben. Wenn wir uns selbst gegenüber ehrlich sind, sind die Gründe für unseren Fehler im Nachhinein meist erkennbar. Nur selten ist dies nicht der Fall, und solche Fälle müssen wir nutzen, um bessere Kriterien zu entwickeln. Stattdessen ein Kontinuum zwischen gut und böse zu postulieren und alle darin auftauchenden Fälle einer Risiko-Stratifizierung zu unterwerfen, die wegen der Unsicherheit aller prognostischer Aussagen selbst für den harmlosesten Fall die Möglichkeit fataler Konsequenzen bereithält, nutzt niemandem.

Im vorliegenden Fall war aufgrund der Momentaufnahme, die uns die Exzision geliefert hat, die Diagnose eines Melanoms möglich. In einem etwas früheren Stadium, vor dem Eindringen von Tumorzellen in Gefäße, hätten wir wahrscheinlich einen Naevus diagnostiziert, in einem etwas späteren Stadium wahrscheinlich noch deutlichere Zeichen eines Melanoms, vielleicht aber auch gar nichts mehr gesehen. Für unsere Entscheidung haben wir aber nur die Momentaufnahme. Die Diagnose ergibt sich daraus meist gradlinig, mit einem einzigen Blick in den Bruchteilen einer Sekunde, manchmal jedoch nur auf verschlungenen Wegen, da wir jeden einzelnen Aspekt am Wegesrand beachten müs-

► *Kongenitaler dermaler melanozytärer Naevus bei einem Erwachsenen. An mehreren Stellen sieht man Melanozytennester, die sich in ein Lymphgefäß hineinzuwölben scheinen (Pfeile) und fokal Melanozyten inmitten eines Gefäßlumens.*

►► *Die Melanozyten des Naevus scheinen im Lumen eines Lymphgefäßes zu liegen. Auch in Serienschnitten war kein Kontakt zum angrenzenden Bindegewebe darstellbar. Der Befund gleicht dem, der im hier beschriebenen Fall erhoben wurde.*





sen. Die Diagnose ebnet dann den Weg zur weiteren Behandlung, und auch dieser Weg ist nicht immer gradlinig, sondern kann verschlungen sein. Wenn er dies ist, sollten die Patienten – oder in diesem Fall die Eltern des Patienten – mitentscheiden. Die Eltern des Patienten sind weite Wege gegangen, haben verschiedene Ärzte konsultiert, verschiedene Empfehlungen angehört und sich schließlich zu einem Vorgehen entschieden, der dem vorliegenden Tumor wahrscheinlich am besten gerecht wird.

Literatur:

1 Balch AM, Gershenwald JE, Soong S et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27: 6199–6206.

2 LeBoit PE. What sentinel node biopsy in patients with melanoma (or patients whose doctors worry that they could have melanoma) might and might not do. Clin Dermatol 2009; 27: 588–593.

3 Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update. Part II. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 737–748.

4 Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in prepubescent children. Review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. Am J Dermatopathol 2003; 25: 223–238.

5 Cerroni L, Barnhill R, Elder D et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential. Results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. Am J Surg Pathol 2010; 34: 314–326.

6 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.

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

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

9 Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhill RL. Spitz tumors in children. A grading system for risk stratification. Arch Dermatol 1999; 135: 282–285.

10 Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM et al. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. Arch Dermatol 2001; 137: 1169–1173.

11 Petersson F, Diwan AH, Ivan D et al. Immunohistochemical detection of lymphovascular invasion with D2-40 in melanoma correlates with sentinel lymph node status, metastasis and survival. J Cutan Pathol 2009; 36: 1157–1163.

12 Swetter SM, Boldrick JC, Pierre P et al. Effects of biopsy-induced wound healing on residual basal cell and squamous cell carcinomas: rate of tumor regression in excisional specimens. J Cutan Pathol 2003; 30: 139–164.

13 Rigel HD Jr. Malignant melanoma – a new epidemic. J Okla State Med Assoc 1990; 83: 214–216.

14 Kopf AW. The incredibly increasing incidence of malignant melanoma in the USA. Schrift Marchionini-Stiftung 1985; 9: 29–34.

15 Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. N Engl J Med 1999; 340: 1341–1348.

16 Sides BA. The melanoma epidemic. Figures have risen by over 150% over 10 years. Br Med J 1996; 312: 1362–1363.

17 Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). Cancer 2008; 112: 416–432.

18 O'Neill JK, Khundar R, Knowles L et al. Melanoma with an unknown primary – a case series. J Plast Reconstr Aesthet Surg, epub, 24. 3. 2010.

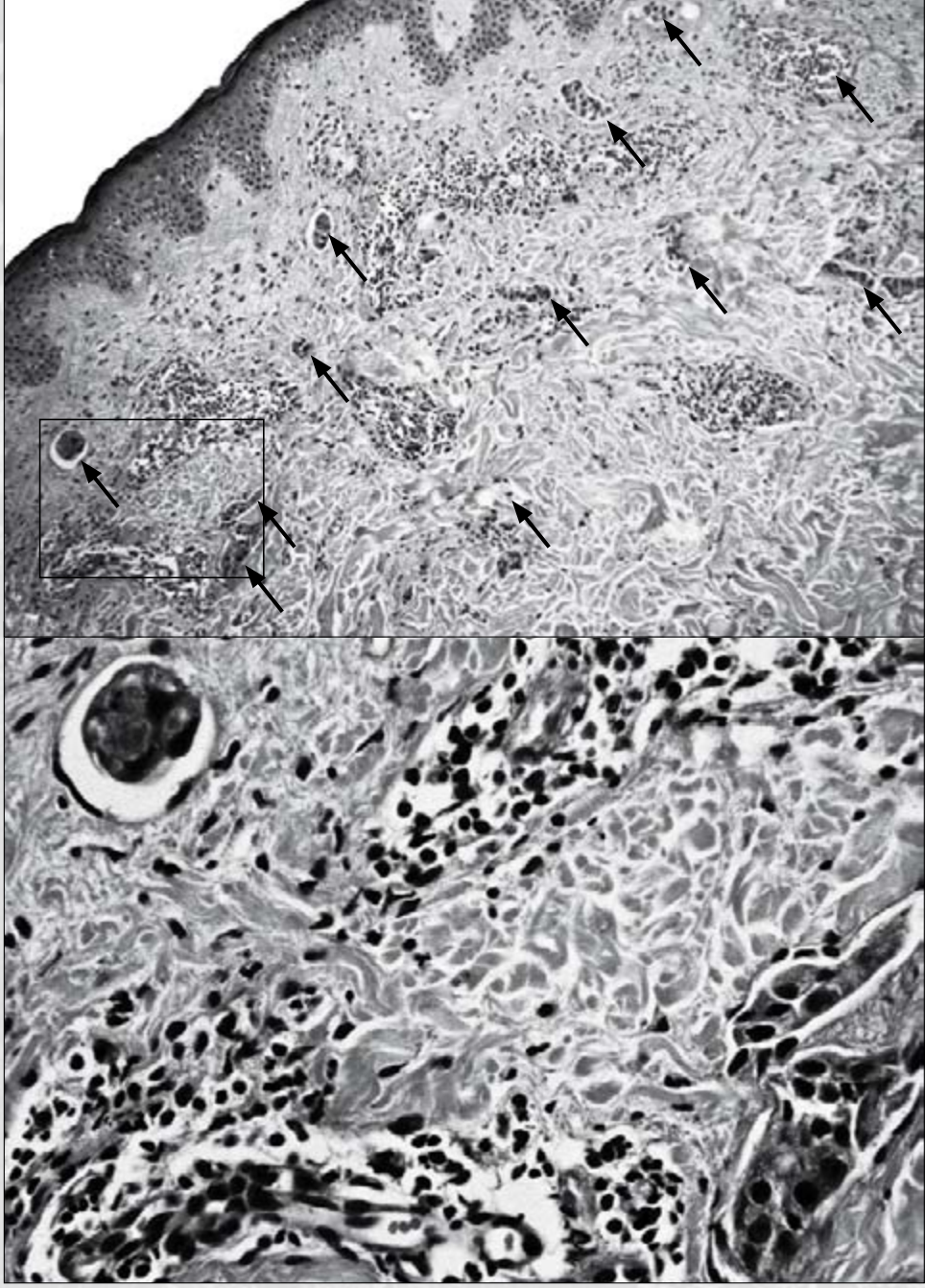
19 Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP et al. Melanoma of unknown primary site: presentation, treatment, and prognosis – a single institution study. Cancer 1997; 79: 1816–1821.

20 Ackerman AB. A philosophy of practice of surgical pathology. Dermatopathology as a model. Philadelphia: Ardor Scribendi, 1999, p. 350.

Das ist es!

Es handelt sich um ein Erysipelas carcinomatosum infolge eines Mamma-Karzinoms. Auf diese Diagnose weisen bereits die Lokalisation im Bereich von Sternum und linker Mamma sowie die große Narbe an der rechten Mamma hin. Dem Erysipelas carcinomatosum liegt eine Spreitung von Tumorzellen in Lymphgefäßen zugrunde, die oft weit über den Sitz des Primärtumors hinausreicht. Die Lokalisation auf der kontralateralen Seite des zugrunde liegenden Mamma-Karzinoms ist für ein Erysipelas carcinomatosum nicht ungewöhnlich.

Das klinische Bild zeigt mehrere dicht nebeneinander gelegene gerötete Patches, die recht scharf begrenzt und bizarr konfiguriert sind. Eine solch bizarre Konfiguration ist meist Folge von toxischen Einflüssen, Gefäßverschlüssen oder Ausdruck eines neoplastischen Geschehens. Gegen eine toxische Kontaktdermatitis sprechen die fehlende Epidermisbeteiligung und die Form und Lokalisation der Läsionen, die nur schwer durch einen direkten toxischen Einfluss erklärbar wäre. Zahl, Lokalisation und Konfiguration der Läsionen wären gut mit dem Patch-Stadium einer Mycosis fungoides vereinbar. Gegen diese Möglichkeit sprechen jedoch die intensive Rötung und die fehlende Epidermisbeteiligung. Die letztgenannten Befunde lassen differenzialdiagnostisch an ein Erysipel oder ein Erythema chronicum migrans denken. Das Erysipel weist nicht selten unregelmäßige Ausläufer auf und ist dann ebenfalls bizarr konfiguriert, zeigt jedoch nie mehrere benachbarte, gut voneinander abgrenzbare Herde. Beim Erythema chronicum migrans kommen mehrere Läsionen vor, diese sind jedoch nicht bizarr konfiguriert. Die bizarr konfigurierten Rötungen, die bei punktuellen Gefäßverschlüssen auftreten, wie bei der Livedo racemosa, der Calciphylaxie oder der reaktiven Angioendotheliomatose, sind meist kleiner, gleichmäßiger angeordnet und stehen miteinander in Verbindung. Aus den genannten Gründen lässt sich im vorliegenden Fall bereits anhand des klinischen Bildes mit hoher Sicherheit ein Erysipelas carcinomatosum diagnostizieren.



▲▲ *Erysipelas carcinomatosum bei Mamma-Karzinom: in fast allen Lymphgefäßen sind Tumorzellen nachweisbar (Pfeile).*

▲ *Erysipelas carcinomatosum: in den Lymphgefäßen finden sich epitheliale Tumorzellen mit großen, hyperchromatischen Kernen.*

► *Erysipelas carcinomatosum: recht scharf, aber unregelmäßig begrenzte Rötung ohne epidermale Beteiligung (Ausschnitt des klinischen Bildes auf Seite 2).*

►► *In der oberen Dermis sieht man Tumorzellen in zahlreichen erweiterten Lymphgefäßen sowie ein mäßiggradiges perivaskuläres und interstitielles Entzündungsinfiltrat.*

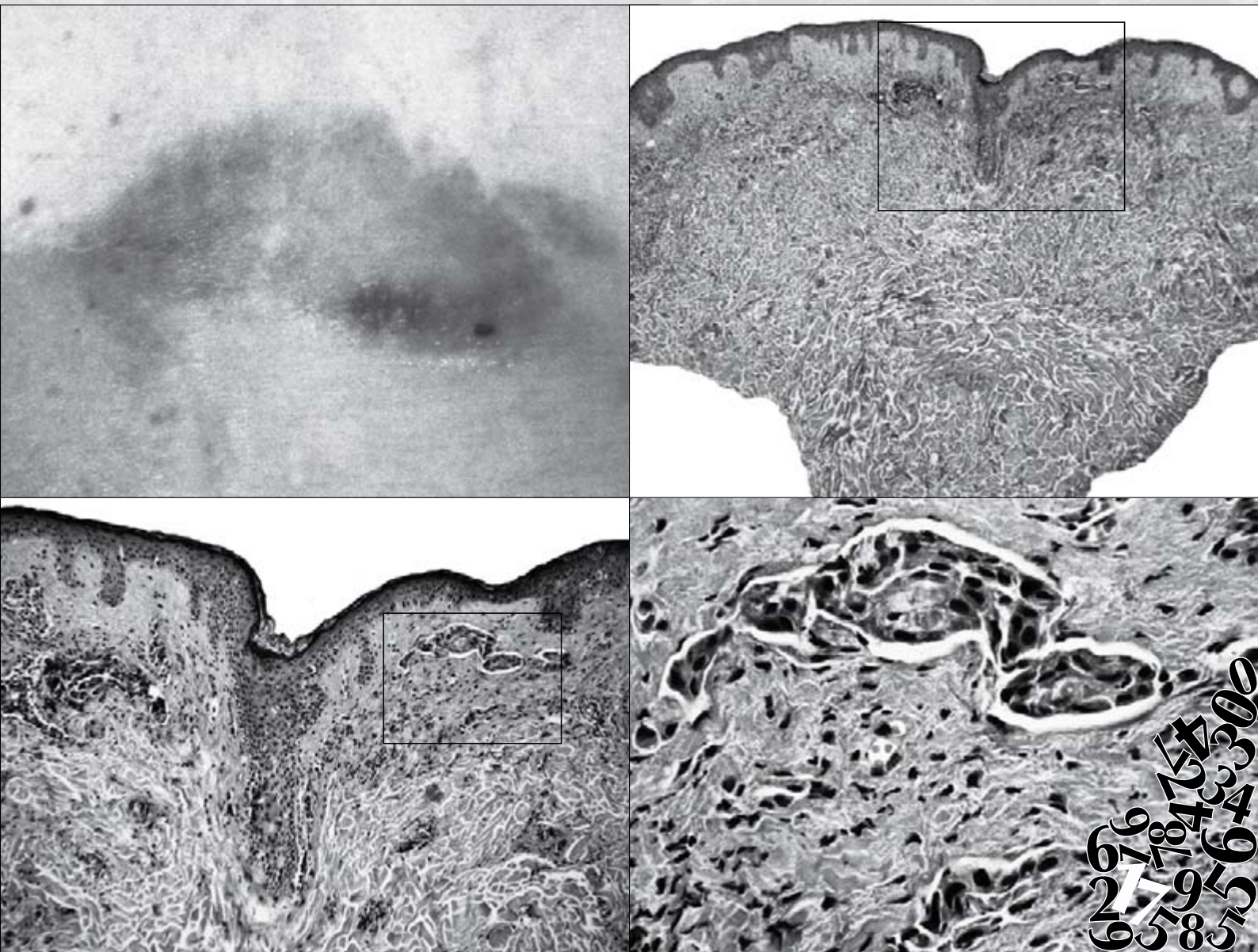
► *Das Entzündungsinfiltrat besteht vornehmlich aus Lymphozyten. Der im Vordergrund stehende Befund sind jedoch Tumorzellen in den Lumina von Lymphgefäßen.*

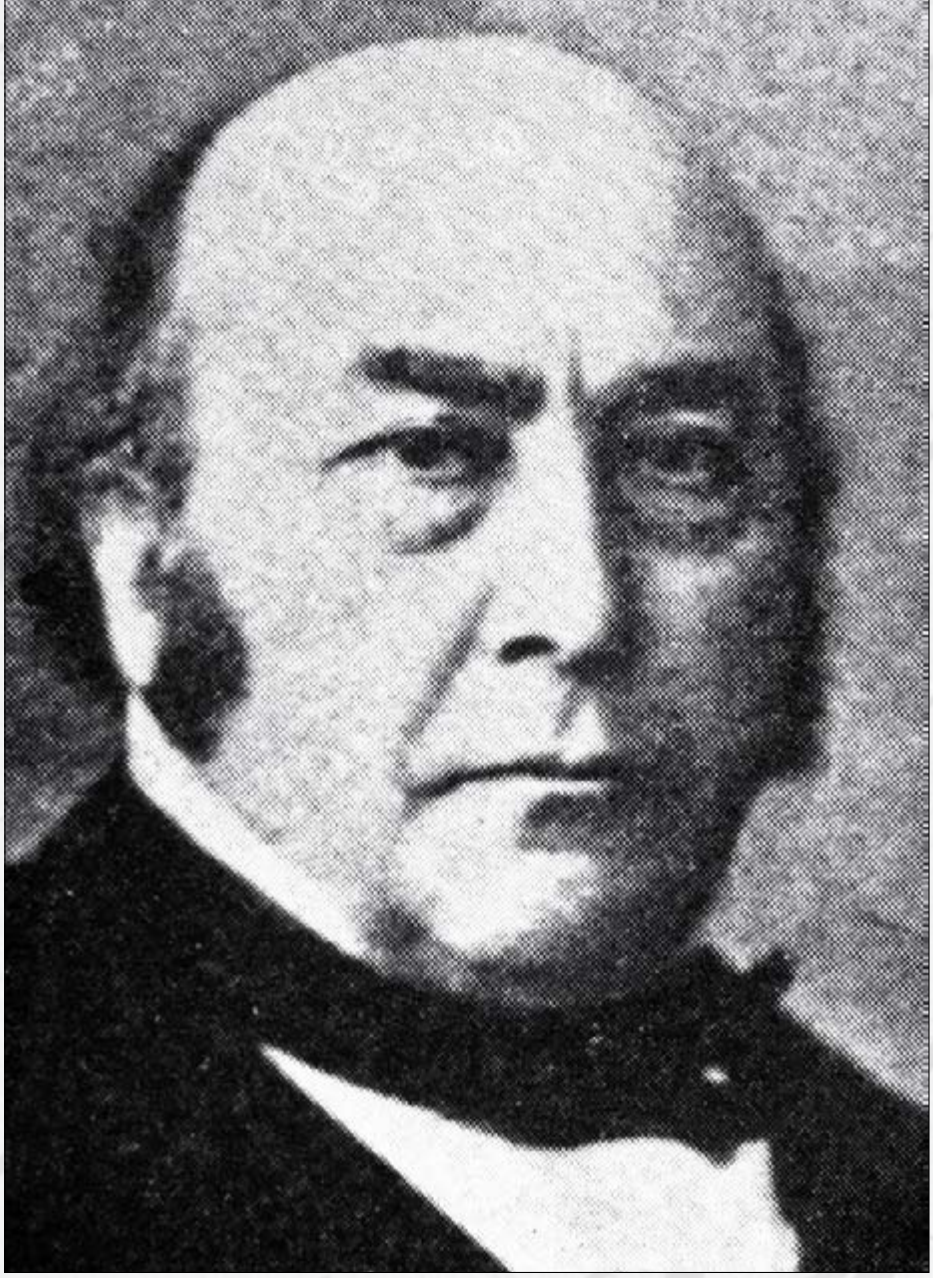
►► *Die Lumina der Lymphgefäße werden durch kompakte Tumorzellaggregate okkludiert.*

Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

Das Erysipelas carcinomatosum ist eine seltene, aber charakteristische Manifestation maligner Neoplasien, die durch Tumorzellen in Lymphgefäßen gekennzeichnet ist. Es wird meist bei Mamma-Karzinomen beobachtet, wurde jedoch auch bei Karzinomen anderer Organe, wie Magen, Lunge, Uterus und Prostata, und beim malignen Melanom beschrieben. Die Bezeichnung »Erysipelas carcinomatosum« (und Synonyme wie »Carcinoma erysipeloides«) bezieht sich auf die Ähnlichkeit zum Erysipel. Ebenso wie dieses geht das Erysipelas carcinomatosum mit einer intensiven Rötung einher, oft assoziiert mit einer leichten Schwellung und leichten Überwärmung. Rötung, Schwellung und leichte Überwärmung sind Hinweise auf ein entzündliches Geschehen. So wurde das Erysipelas carcinomatosum ursprünglich als »Hautentzündung« über Mamma-Karzinomen beschrieben, die eine schlechte Prognose anzeige. Die erste größere Studie wurde unter dem Titel "inflammatory carcinoma of the breast" publiziert (Lee BJ, Tannenbaum NE. Surg Gynecol Obstet 1924; 39: 580), und noch heute wird das Erysipelas carcinomatosum oft als »inflammatorische Manifestation« eines Karzinoms bezeichnet (z. B. J Am Acad Dermatol 1994; 30:304; Hautarzt 2000; 51: 950).

Ein entzündliches Geschehen liegt dem Befund aber nicht zugrunde. Zwar findet sich in der Regel ein mäßig ausgeprägtes Entzündungsinfiltrat, doch dies ist für den klinischen Aspekt nicht entscheidend. Das Wesen des Erysipelas carcinomatosum liegt nicht in einer gegen den Tumor gerichtete Entzündungsreaktion, sondern in der Obliteration von Lymphgefäßen durch die Tumorzellen. Die Gefäßverschlüsse durch Tumorzellen führen offensichtlich zu einer reaktiven Erweiterung und vielleicht auch Proliferation von Venolen der Umgebung. Ein ähnliches Phänomen findet man bei anderen Erkrankungen, die mit einer Obliteration kleiner Gefäße einhergehen, wie zum Beispiel bei der reaktiven Angioendotheliomatose. Auch diese äußert sich klinisch in einer Rötung, ohne dass dem ein entzündliches Geschehen zugrunde liegt.





◀ *David Gruby (1810–1898)*

Memories

David Gruby – 200 Jahre

Es gibt immer wieder Menschen, denen es gelingt, aus einfachsten Verhältnissen heraus einen imposanten Lebensweg einzuschlagen, aus eigener Kraft alle Handicaps zu überwinden, als Spross der hintersten Provinz in den großen Metropolen Karriere zu machen, Kultur oder Wissenschaft zu bereichern und sich so vom hässlichen Entlein zum stolzen Schwan zu mausern. Zu diesen Menschen zählte David Gruby.

Gruby wurde am 20. August 1810 in Kis-Kér, einem kleinen Dorf in einer abgelegenen Provinz der Habsburger Monarchie im südlichen Ungarn, geboren. Sein Vater war ein jüdischer Bauer und Händler, der gerade genug verdiente, um seine neun- oder zehnköpfige Familie am Leben zu erhalten. In der Schule der jüdischen Gemeinde lernte Gruby hebräische religiöse Texte und dadurch auch Lesen und Schreiben, aber wenig mehr. Das Glück wollte es, dass ein junger jüdischer Student als Hilfslehrer ins Dorf kam und im Hause der Grubys wohnte, wo er David Einblicke in die Welt des Wissens jenseits des Talmud eröffnete. Dies wurde bestimmend für Grubys Lebensweg. Anstatt im Dorf zu bleiben und bei der Landwirtschaft zu helfen, zog es ihn in die Stadt, ins große Pest (einen Teil des späteren Budapest). Dank der Fürsprache des Hilfslehrers wurde ihm dies gestattet, und so verließ David Gruby, etwa vierzehnjährig und mit nur 50 Kreutzern und einem Laib Brot in der Tasche, seine Familie und das Dorf seiner Kindheit.

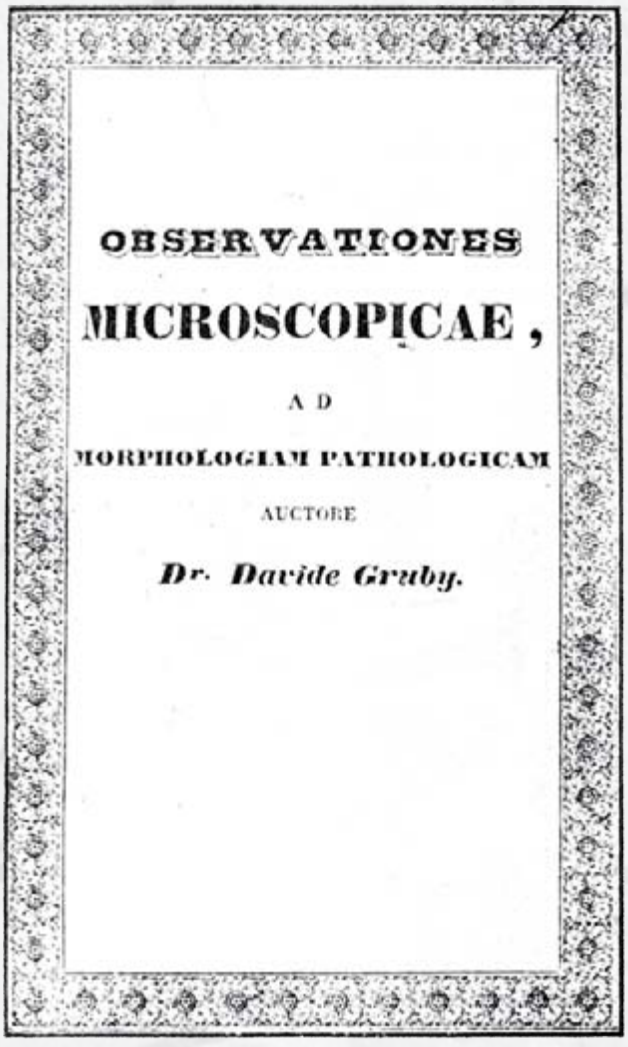
In Pest kam Gruby in einer kleinen jüdischen Gastwirtschaft unter, deren Besitzer mit seinem Vater bekannt war. Dort führte abends die Bücher

und half, zu bedienen. Tagsüber beschäftigte er sich mit seinen Studien, allerdings nicht an einer Schule, denn um Gebühren zu bezahlen, hatte er kein Geld. Immerhin erhielt er ab und zu Unterricht von seinem früheren Mentor, dem Hilfslehrer, der nun wieder in Pest studierte, und ging auch regelmäßig zum Gymnasium, um, an der Klassentür stehend, dem Unterricht zu lauschen. Dabei wurde er eines Tages von einem der Lehrer entdeckt, der Gruby, beeindruckt von dessen Wissensdurst und Willenskraft, in die Schule aufnahm. Schon bald war Gruby fähig, sein mageres Budget durch Nachhilfeunterricht für andere Schüler aufzubessern, und legte 1828 die Abschlussprüfung ab.

Im gleichen Jahr begab er sich nach Wien, um dort Medizin zu studieren. Auch dazu fehlten ihm die Mittel, und so dauerte es bis 1831, ehe er sich an der Universität einschreiben konnte. Die Wiener medizinische Fakultät genoss einen sehr guten Ruf, obwohl die Zeit der ersten Wiener Schule um Van Swieten, Boer und Johann Peter Frank vorbei und die zweite Wiener Schule gerade erst im Entstehen war. Ihr wichtigster Vertreter, Carl Rokitansky, wurde 1831 Assistent des Pathologen Johann Wagner, und im gleichen Jahr kam Josef Berres aus Lemberg nach Wien, um den Lehrstuhl für Anatomie zu übernehmen. Gruby wurde von beiden gefördert und in deren Forschungsarbeit eingebunden. Er war ein guter, aber kein herausragender Student, was auch daran gelegen haben mag, dass er seinen kärglichen Lebensunterhalt durch Nachhilfestunden in Chemie und Anatomie verdienen musste und außerdem großen Gefallen am städtischen Leben fand. Gruby schätzte die neuen Klänge von Johann Strauss senior und war ein hervorragender Walzertänzer.

Nach Abschluss des Medizinstudiums im Jahre 1836 erhielt Gruby eine Assistentenstelle beim Urologen und Chirurgen Joseph Wattmann. Außerdem setzte er zum Erwerb des Doktortitels seine Forschungen unter Berres und Rokitansky fort, bei denen er histologische Techniken erlernte und deren Mikroskope er benutzen durfte. Im Jahre 1839 legte er seine Dissertation vor, die ein Jahr später unter dem Titel »Observationes Microscopicae ad Morphologiam Pathologicam« als Buch erschien. Unter dem Einfluss der humoralpathologischen Ideen seiner Lehrer beschäftigte sich Gruby darin vornehmlich mit Flüssigkeiten wie Schleim, Eiter, Urin und Speichel. Dabei betonte er, dass alle Flüssigkeiten Zellen enthielten, die er als »Globuli« bezeichnete, und er teilte dazu Beobachtungen mit, zum Beispiel die im Zeitverlauf wechselnde Zusammensetzung der Globuli bei Harnwegsinfektionen. Er schilderte auch die Bewegung von Granula im Innern der Globuli und beschrieb *»kleine lebende Objekte (animalcula conoidea) im Eiter der Pocken.«* Als eine der ersten Monographien über die Histopathologie des Menschen fand Grubys Buch große Beachtung, wenngleich die zeitgleich von Theodor Schwann in Berlin vorgestellte Zelltheorie sehr viel weiter reichte. Die Dominanz der Berliner Schule auf dem Gebiet der Zellforschung trug wahrscheinlich dazu bei, dass Gruby seinen Plan weiterer Bände zur mikroskopischen Pathologie fallen ließ.

Nichtsdestotrotz hatte sich Gruby schon damals den Ruf eines herausragenden Forschers erworben. Die Wiener Universität bot ihm eine Professur an, allerdings nur unter der Bedingung, dass er zum katholischen Glauben überträte, was für Gruby nicht in Frage kam. Als der Chefarzt der Chirurgie am Hôtel-Dieu in Paris, Philibert Joseph Roux, während eines Besuchs in Wien vorschlug, Gruby möge nach Paris kommen, wo die Mikroskopie gerade erst Fuß fasse, ergriff Gruby die günstige Gelegenheit und zog in die französische Hauptstadt, die viel liberaler war als jede deutsche Stadt und deren medizinische Fakultät die beste der Welt war. Gruby kam zunächst mit dem Ziel, sich fortzubilden, vor allem auf den Gebieten der Neonatologie und der Hautkrankheiten, wurde aber schon bald gebeten, selbst Kurse in mikroskopischer Anatomie zu geben, die von so herausragenden Forschern wie Claude Bernard, Marie-Jean-Pierre Flourens, François Magendie und Henri Milne Edwards besucht wurden.


OBSERVATIONES

MICROSCOPICAE,

AD

MORPHOLOGIAM PATHOLOGICAM

AUCTORE

Dr. Davide Gruby.

◀ *»Observationes Microscopicae ad Morphologiam Pathologicam« – diese 1840 publizierte Monographie von David Gruby war eines der ersten Bücher über die Histopathologie des Menschen.*

Gruby arbeitete vornehmlich am Hôpital des Enfants-Trouvés, an dem er auch die Aufgaben der Pathologischen Anatomie versah. Ab 1841 betrieb er zudem ein privates Forschungslabor, in dem er sich zunächst vor allem mit Pilzkrankheiten der Haut beschäftigte. Unabhängig von Robert Remak und Johann Lucas Schönlein beschrieb Gruby im Juli 1841 den Erreger des Favus und wies dessen ätiologische Bedeutung durch Inokulationen bei Menschen und Tieren nach. Seine Beschreibung war genauer als die Schönleins, aber da sie zwei Jahre zu spät kam, fand sie nur geringe Aufmerksamkeit. Ein Jahr später beschrieb Gruby Candida albicans als Erreger des Soor, und dann folgten vier Arbeiten über die Erreger der Sycosis barbae und der Tinea capitis, die Gruby unter anderem anhand ihrer Sporengröße und des exo- oder endotrichen Wachstums unterschied. Hervorzuheben ist dabei die Erstbeschreibung der Microsporie und die genaue Charakterisierung von Microsporum audouini. Gruby war es auch, der diesen Erreger nach dem kurz zuvor verstorbenen französischen Naturforscher Jean-Victoire Audouin benannte. So wurde Gruby innerhalb von nur drei Jahren zum wichtigsten Pionier der Dermatomykologie.

Außerdem untersuchte Gruby zu jener Zeit das Venensystem des Frosches. Dabei entdeckte er 1843 im Blut einen schmalen, gewundenen Parasiten, der ihn an einen Bohrer oder Korkenzieher erinnerte. Aus den griechischen Wörtern »tryp-« für »durchbohren« und »soma« für »Körper« bildete er den Begriff »Trypanosoma«. Der von Gruby gefundene Parasit, Trypanosoma sanguinis, war die erste entdeckte Spezies einer großen Gattung, die noch heute den von Gruby geprägten Namen trägt.

Regelmäßig fuhr Gruby zwei Stunden in das südöstlich von Paris gelegene Maisons-Alfort, an dessen berühmter veterinärmedizinischer Schule er die Mikroskopie in die Diagnostik einführte und Kurse gab. Mit einem Professor dieser Schule, O. Delafond, verband ihn eine enge Freundschaft, die sich auch in gemeinsamen Forschungsvorhaben niederschlug, zum Beispiel in Studien zur Histologie der Darmzotten des Hundes oder zur Parasitenflora im Magen höherer Tiere. Im Jahre 1843 beschrieben Gruby und Delafond erstmals Mikrofilarien im Blut eines Säugetiers. Sie ergänzten dies durch experimentelle Untersuchungen, zum Beispiel durch Abkühlung der Mikrofilarien, die sich auch bei 15°C noch als lebensfähig erwiesen, oder durch Bluttranstransfusionen von infizierten auf nicht infizierte Hunde, dem ersten Nachweis einer Übertragung ansteckender Krankheiten durch Transfusionen.

Trotz all dieser wichtigen Beiträge blieb Gruby in der Welt der Wissenschaft ein Außenseiter. Das lag zum Teil an eigenen Fehlern. Zum Beispiel erklärte er bei seiner Erstbeschreibung von Microsporum audouini, dieser »Parasit« sei der Erreger der »Porrigo decalvans.« Gruby, der über keine fundierten dermatologischen Kenntnisse verfügte, hatte zwar den Erreger korrekt beschrieben, aber die Krankheit falsch bezeichnet, denn der Begriff »Porrigo decalvans« wurde damals für die Alopecia areata gebraucht. Als andere Forscher Fälle von Alopecia areata auf den Pilz untersuchten, fanden sie entweder nichts oder – schlimmer – behaupteten, den Pilz tatsächlich gefunden zu haben, so dass Grubys wertvoller Beitrag in allgemeiner Konfusion unterging. Ein anderer Grund für die fehlende Anerkennung Grubys war seine Forschungsrichtung. Die Befunde der Mikroskopie wurden gerade in Paris noch oft als Illusionen oder Artefakte abgetan. So erklärte zum Beispiel Alphée Cazenave zu Grubys Beschreibung von Microsporum audouini: *»Ich für meine Teil zögere nicht, die Doktrin des Monsieur Gruby abzulehnen, eine Doktrin, die schon seit einiger Zeit ... existiert, ohne von einem anderen Forscher oder anderen Beobachtungen gestützt zu werden.«* Und er ergänzte: *»Das Wort Illusion ... mag inakzeptabel sein, aber man erlaube mir wenigstens zu sagen, dass diese Dinge nichts sind als Erscheinungen im Gesichtsfeld eines Mikroskops.«*

Der wichtigste Grund für Grubys Außerseiterrolle war aber der, dass er ein Außenseiter war. Der junge jüdische Arzt, der aus Ungarn stammte und aus Wien zugereist war, hatte in Paris keine Lobby. Er gehörte keiner »Schule« an, deren Vertreter ihn hätten unterstützen und Missverständnisse verhindern oder aufklären können. Gruby, der französisch zeitlebens mit starkem Akzent sprach, wurde in Frankreich als Deutscher, in England als Österreicher, in Österreich als Franzose angesehen. Seine Versuche, eine Affiliation mit der Pariser Universität zu erreichen, schlugen fehl, und anstelle der angestrebten französischen Staatsbürgerschaft erhielt Gruby zunächst nur eine Aufenthaltsgenehmigung.

Infolge dieser Enttäuschungen wandte sich Gruby der praktischen Medizin zu und begann, Patienten zu behandeln. Da er über keine französische Lizenz verfügte, war die Ausübung des ärztlichen Berufes in Paris im Grunde illegal. Als ihn aber ein Arzt, dessen Therapie er umgestellt hatte, bei den Behörden anzeigte, traten beim anschließenden Gerichtsverfahren so viele Patienten und Kollegen, einschließlich des Dekans der medizinischen Fakultät, für Gruby ein, dass das Verfahren schließlich eingestellt und ihm 1854 die französische Lizenz zuerkannt wurde.

Gruby war als praktizierender Arzt sehr erfolgreich. Binnen kurzem zählten vor allem viele Künstler zu seinen Patienten, wie zum Beispiel Alexandre Dumas, Fréderic Chopin, Alphonse Daudet, George Sand, Moritz Hartmann und Heinrich Heine. Die besondere Affinität der Pariser Intelligenz zu David Gruby mag teilweise an dessen extravaganter Lebensweise gelegen haben. Gruby war vielseitig interessiert und unterhielt einen eigenen Salon, wo er zu exzellenten ungarischen Weinen Gulasch-Partys gab und neben Politikern, Musikern, Malern und Dichtern auch viele Studenten aus seiner Heimat empfing. Darüber hinaus war Gruby ein guter Zuhörer und psychologisch geschult. Dies machte er sich bei der Therapie zunutze. Zum Beispiel heilte er eine Patientin von chronischen Schmerzen in der Kehle, indem er ihr vorschrieb, täglich in einem bestimmten Geschäft spanische Trauben zu kaufen und diese im Garten des Königlichen Palastes

exakt um zwölf Uhr zu verspeisen, je eine Traube bei jedem Schlag der Turmuhr.

Die manchmal bizarre Ausnutzung der Suggestion führte dazu, dass Gruby bei vielen Kollegen als Quacksalber in Misskredit geriet, während seine Patienten auf ihn schwörten. Grubys Erfolg lag jedoch nicht nur an seinen suggestiven Fähigkeiten. In einer Zeit, in der nur wenige wirksame Therapieverfahren zur Verfügung standen, hielt er sich mit der Verschreibung von Medikamenten sehr zurück, was den Patienten zugute kam. Stattdessen achtete er auf eine gesunde Lebensweise, griff in Tagesabläufe, Wohnverhältnisse und die Nahrung seiner Patienten ein, prüfte die Qualität landwirtschaftlicher Produkte, die er ihnen empfahl, und kannte sich auf den Pariser Märkten ebenso genau aus wie in den Schlachthäusern. Gruby war es auch, der in Frankreich die Verwendung von Wundauflagen und Tamponaden aus Baumwolle popularisierte, wodurch die Wunden weniger irritiert wurden und rascher heilten als mit den zuvor üblichen Mullverbänden.

Obwohl Gruby in seiner Rechnungsstellung sehr moderat war, sonntags kostenlose Sprechstunden für mittellose Patienten abhielt und vor allem Studenten aus seiner Heimat finanziell unterstütze, erwarb er ein großes Vermögen. Er nutzte dies zum Erwerb mehrerer Häuser, die er mit Büchern, anatomischen Präparaten und mancherlei Kuriositäten vollstopfte. In seinem Haus in Montmatre gründete er eine Klinik mit vierzig Betten, der er als leitender Arzt vorstand, und richtete außerdem ein Observatorium mit exzellenten Teleskopen ein, um seinem Hobby der Meteorologie nachzugehen. Auch wissenschaftlich war er weiter aktiv. Nach dem ersten Bericht über eine erfolgreiche Äther-Narkose durch Morton am Massachussetts General Hospital im Jahre 1846 führte Gruby systematische Tierexperimente durch und berichtete 1847 und 1848 in mehreren Arbeiten erstmals über Wirkungen und Nebenwirkungen von Chloroform und Äther bei unterschiedlichen Dosierungen, über die Veränderungen von Respiration, Herztätigkeit und Muskelkontraktilität, über Warnsignale vor Eintritt des Todes und Möglichkeiten, diesen bei Überdosierung zu verhindern. Außerdem beschäftigte er sich mit kriegsmedizinischen Problemen, konstruierte verschiedene Sitze und Liegen zur Schnellversorgung auf dem Schlachtfeld und richtete ein großes Krankenhauszelt ein, das auch bei Epidemien in Friedenszeiten Verwendung fand. Nachdem Gruby 1848 französischer Staatsbürger geworden war, wurde er 1890 in Anerkennung seiner Verdienste in die Ehrenlegion aufgenommen.

Die letzten Jahre seines Lebens verbrachte Gruby, der nie geheiratet und eine Familie gegründet hatte, in zunehmender Abgeschiedenheit, teilweise in Räumen, zu denen er selbst seinem Sekretär den Zutritt versagte. Bis zu seinem achtundachtzigsten Lebensjahr sah er noch regelmäßig Patienten, dann blieben auch diese aus. Während Gruby sehr auf sein Äußeres achtete, herrschten in seinen Häusern chaotische Zustände, denn seine Sammelleidenschaft steigerte sich in einen extremen Fall seniler Disposophobie. Gruby starb am 14. November 1898, und als die Dienerschaft gewaltsam in das abgeschlossene Schlafzimmer eindrang, fand sie ihn, am Boden liegend, umgeben von unzähligen Sammelstücken, Büchern, Pflanzen, Haustieren und verdorbenen Speisen, in einem Raum ohne Bett. Offenbar hatte Gruby jahrelang in einem Sessel oder auf dem Boden geschlafen.

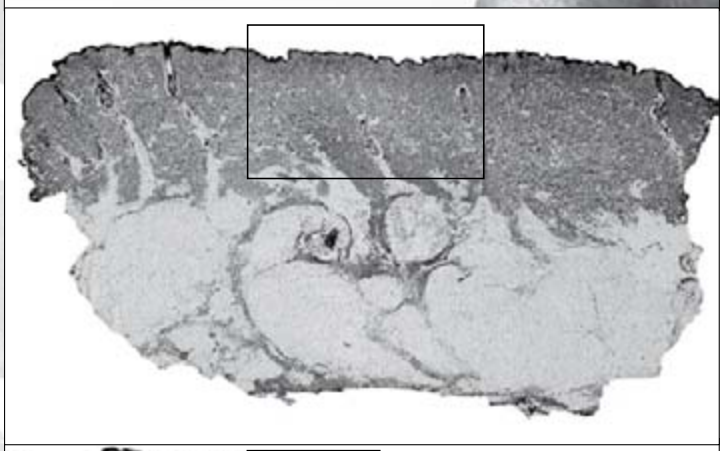
Grubys beste Zeit war damals schon lange vorbei. Dennoch fand sein Tod ein großes Echo; Nachrufe und Kurzbiographien erschienen in zahlreichen medizinischen Fachzeitschriften. Schon zu Lebzeiten war Grubys erstaunliche Karriere mehrfach beschrieben worden, zunächst in jüdischen und ungarischen Zeitschriften, später auch in Frankreich. Zehn Jahre nach seinem Tod veröffentlichte sein früherer Sekretär ein Buch, in dem er Grubys Leben schilderte. Seitdem erschienen Jahrzehnt für Jahrzehnt weitere Biographien in Frankreich, Deutschland, Ungarn, Polen, Kroatien, Kolumbien und den USA. Dennoch fand Gruby in mehreren aktuellen Büchern zur Geschichte der Dermatologie keine oder nur beiläufige Erwähnung. Sein 200. Geburtstag ist ein guter Anlass, an diesen Pionier der Mikroskopie und Dermatomykologie zu erinnern.

Bilderbuch der Biopsie

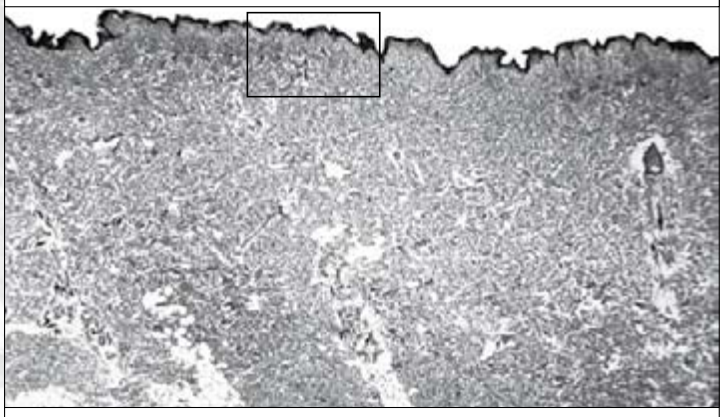
Die Größe der Verpackung muss zum Inhalt passen. Das gilt für Schuhe und Jacketts ebenso wie für Versandgefäße. Wenn man seine Füße in zu kleine Schuhe zwängt, führt dies zu Hühneraugen. Wenn ein Jackett zu eng ist, geht über dem sich wölbenden Bauch der letzte Knopf nicht zu. Wenn man ein großes Exzidat in ein zu kleines Versandgefäß quetscht, führt dies zu Artefakten.

Schon das Hineinquetschen des Exzidates geht mit einer mechanischen Schädigung einher. Schwieriger ist es noch, das Präparat durch den Hals des Versandgefäßes wieder herauszuziehen, und auch dabei werden Artefakte gesetzt. Die wichtigste Folge zu kleiner Gefäße ist jedoch eine mangelhafte Fixierung des Gewebes. Das Volumenverhältnis von Formalin zum Gewebe sollte im Versandgefäß etwa 5:1 bis 10:1 betragen. Nur dann ist gewährleistet, dass die Fixierlösung das Präparat durchsetzt. Ist dieses Zahlenverhältnis geringer oder womöglich auf den Kopf gestellt, wird das Gewebe nicht ausreichend fixiert. Dies schlägt sich zum einen in Artefakten nieder, die die Beurteilung erschweren, zum anderen in einer reduzierten Gewebeschrumpfung. Wird zum Beispiel ein Melanom mit Sicherheitsabstand exzidiert und dann in ein kleines Versandgefäß mit zu wenig Formalin gezwängt, muss man damit rechnen, dass die Tumordicke um einige Zehntelmillimeter größer gemessen wird, als dies bei einer kleineren Exzision und einem Gefäß mit ausreichend Formalin der Fall gewesen wäre.

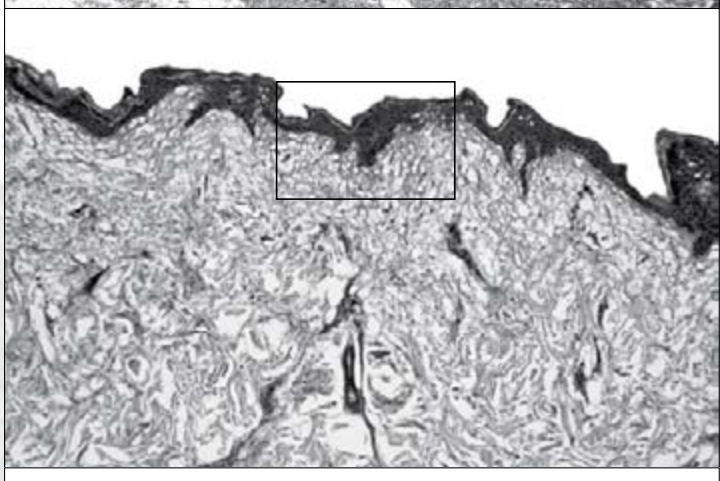
► *Im Verhältnis zum Versandgefäß zu großes Biopsat: eine mangelhafte Fixierung und daraus resultierende Artefakte sind die Folge.*



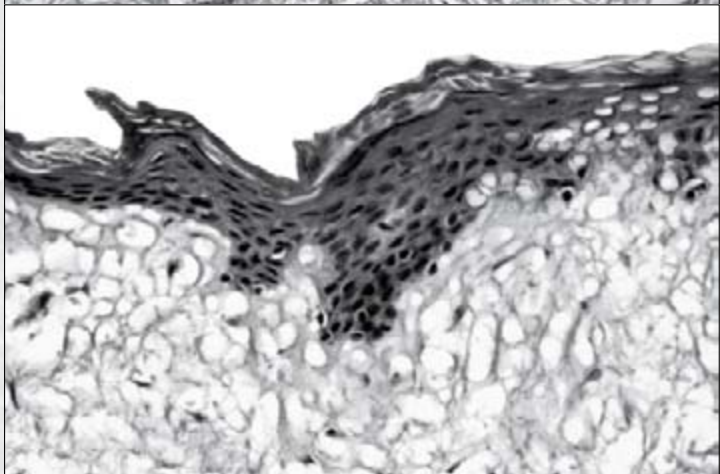
► *Großes Hautexzidat vom Stamm.*



► *Hautexzidat mit lokalisationsbedingt breitem Stratum reticulare.*



► *Infolge der mangelhaften Fixierung sind die Kollagenfasern der Dermis verquollen.*



► *Artefiziell bedingte Vakuolen im Bindegewebe und in Keratozyten der Epidermis.*

Dermatologie – einmal anders

Die Kabbalistik des malignen Melanoms

Wenn wir uns einem Raubtier nähern, gibt es zwei Fragen, die uns beschäftigen: Um welches Raubtier handelt es sich und wie wird es sich vermutlich verhalten? Die erste Frage ist wichtiger, denn ist das Raubtier kein Hund, sondern ein Eichhörnchen, dann hat sich die zweite erübrigt. Sollte es sich aber um einen Hund handeln, tun wir gut daran, sein voraussichtliches Verhalten abzuschätzen. Ein Welpe, der freundlich mit dem Schwanz wedelt, ist anders einzuschätzen als ein ausgewachsener Bullterrier mit gebleckten Zähnen und gesträubtem Nackenhaar.

Die gleichen Fragen stellen sich bei malignen Tumoren. In erster Linie geht es um die Diagnose, um das Erkennen der biologischen Entität. Wenn die Diagnose gestellt ist und es sich bei dem Tumor nicht um ein Eichhörnchen, sondern um einen Hund oder gar einen Löwen handelt, dann sollten wir sein voraussichtliches Verhalten bestimmen, sein Entwicklungsstadium und seine Aggressivität. Dies ist jedoch sehr viel schwieriger als die Diagnosestellung, denn letztere beruht auf einer Konstellation zahlreicher Befunde, die sich in der Regel nicht oder nur wenig verändern, während die Variablen, die der Prognoseabschätzung dienen, meist sehr begrenzt, vieldeutig und veränderlich sind. Ein Hund wedelt eben nicht immer mit dem Schwanz, und das Schwanzwedeln zeigt nicht durchweg freundliche Absichten an, sondern ist ein Zeichen erhöhter Erregung, die auch in einen Angriff umschlagen kann. Zudem sind von vielen Parametern, die das Verhalten beeinflussen, nur wenige bekannt. Wir wissen nichts über Erziehung und mögliche traumatische Erfahrungen eines bellenden Hundes, der uns auf der Straße begegnet, und nichts über Allgemeinbefinden und Immunstatus des Patienten, dessen Tumor unter dem Mikroskop zur Ansicht kommt.

Nichtsdestotrotz gibt es Forscher in vielen Bereichen der Wissenschaft, die sich intensiv mit der Prognoseabschätzung beschäftigen. So fanden italienische Tierpsychologen kürzlich für Hunde heraus, dass der Schwanz beim Wedeln nach links tendiert, wenn die Hunde sich zurückziehen, und nach rechts, wenn sie sich annähern wollen. Sie erklärten dieses statistisch signifikante Phänomen mit einer unterschiedlichen Verankerung von Verhaltensmustern in beiden Hirnhälften, räumten allerdings ein, die Unterschiede seien gering und nur in Videoaufnahmen nachzuweisen (Current Biology 2009; 17: 199). Dies schränkt die praktische Nutzbarkeit freilich ein, denn wer macht schon Videoaufnahmen, wenn er einem wild bellenden Hund gegenübersteht?

Das gleiche Problem gibt es in der Medizin. Es reicht nicht, dass sich ein Parameter zur Prognoseabschätzung als statistisch signifikant erweist. Um ihn praktisch nutzen zu können, muss er auch leicht zu erheben, zuverlässig nachzuweisen und von hoher Aussagekraft sein. Nur dann macht es Sinn, ihn für therapeutische Entscheidungen zu nutzen. Dies ist besonders beim malignen Melanom zu bedenken, denn unter allen soliden Tumoren ist das Melanom Weltrekordhalter im Hinblick auf prognostische Parameter. Hunderte wurde inzwischen beschrieben, und jedes Jahr kommen neue hinzu, allein in diesem Jahr zum Beispiel eine erhöhte Freisetzung des Kollagenepitops HU177 (J Transl Med 2010; 8: 19), Überexpression des Chromatin Assembly Factor-1 (BMC Cancer 2010; 10: 63) und Expression von Nestin, einem Marker für Stammzellen des Haarfollikels (Eur J Dermatol, Epub 15. 2. 2010).

Die meisten beschriebenen Prognosemarker haben eine kurze Halbwertszeit. Manche werden einmal erwähnt und zieren anschließend nur noch die Publikationsliste ihrer Autoren. Andere werden aufgegriffen, in neuen Studien überprüft, in ihrer Wertigkeit bestätigt oder eingeschränkt und geraten dann in Vergessenheit, ohne je eine therapeutische Entscheidung beeinflusst zu haben. Wieder andere durchlaufen eine strahlende, aber kurze Karriere. Man denke nur an das **BANS-Konzept.** Wie viele andere Prognoseparameter wurde es 1982 von Mitarbeitern der Harvard University ins Leben gerufen (Day CL Jr, Mihm MC Jr, Sober AJ et al.; Ann Surg 1982; 195: 30). Bei einer Untersuchung von malignen Melanomen mittlerer Dicke (0,76–1,69 mm) fanden diese Autoren gehäuft Metastasen, wenn der Tumor am oberen Rücken, an der Rückseite des Armes, im Nacken oder am Hinterkopf lokalisiert war. Aus "back", "arm", "neck" und "scalp" wurde das Akronym BANS zusammengestellt, spielte in der Prognosedebatte für einige Jahre eine beherrschende Rolle und ging auch in viele therapeutische Entscheidungen ein (meist zum Nachteil der Patienten, da damals noch große Exzisionen und elektive Lymphknoten-Dissektionen an der Tagesordnung waren). Die Validität des BANS-Konzeptes wurde mehrfach überprüft und von den Autoren selbst bestätigt (Br J Dermatol 1988; 119: 559), während andere Gruppen ihm nur für Melanome in anderen Stadien Relevanz bescheinigten (Arch Surg 1991; 126: 486; Melanoma Res 1992; 2: 157) und wieder andere keinen signifikanten prognostischen Einfluss erkennen konnten (Am J Surg 1985; 150: 452; Cancer 1986 57: 441; Am Surg 1994; 60: 362). Die letztere größere Arbeit über das BANS-Konzept stammt aus dem Jahre 1994, danach ist es von der Bildfläche verschwunden.

Auch andere Prognoseparameter, die lange Zeit fest verankert schienen, spielen heute keine Rolle mehr. Dazu zählt der **Tumortyp** nach Clark. Seit Wallace H. Clark im Jahre 1969 verschiedene Melanomtypen beschrieb, galt als bösartigste Variante das noduläre Melanom, definiert als Melanom, bei dem die junktionale Komponente nicht mehr als drei

Reteleisten über die dermale hinausreicht (Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC; Cancer Res 1969; 29: 705). Die ungünstige prognostische Bedeutung dieses Tumortyps, unabhängig von der Tumordicke, wurde mehrfach statistisch »gesichert«. Dann war es damit vorbei, und inzwischen wird dem Tumortyp keine eigenständige prognostische Bedeutung zuerkannt. Das hätte man sich allerdings längst denken können, denn wie plausibel ist die Annahme, dass bei einem dicken Melanom die Prognose davon abhängt, ob die intraepidermale Komponente – das Melanoma in situ – drei oder vier Reteleisten über den dermalen Knoten hinausreicht?

Hinzu kommt, dass die Diagnose des nodulären Melanoms trotz der klaren Definition sehr willkürlich bleibt. Zum einen können ein paar Stufenschnitte, in denen sich junktionale Tumorzellen an einer zusätzlichen Reteleiste darstellen, ein noduläres Melanom in ein superfiziell spreitendes verwandeln, zum anderen wird die Definition des nodulären Melanoms von vielen Pathologen nicht beachtet, deren Diagnosen trotzdem in statistische Untersuchungen Eingang finden. Und was für das noduläre Melanom gilt, gilt für andere Melanomtypen, die nie klar definiert wurden, noch sehr viel mehr. Für die Abgrenzung des superfiziell spreitenden Melanoms und des Lentigo-maligna-Melanoms gibt es keine einheitlichen Kriterien. So fand die für manche Pathologen entscheidende solare Elastose als Zeichen chronischer Lichtschädigung in der ursprünglichen Definition durch Clark keine Erwähnung. Wenn von einem SSM oder LMM geredet wird, kann man nie wissen, was tatsächlich gemeint ist. Nicht anders verhält es sich mit der Diagnose des akrolentiginösen Melanoms, die von manchen Autoren grundsätzlich bei Melanomen in der Leistenhaut von Hand- und Fußinnenflächen gestellt wird, während andere Autoren nicht alle Melanome in Leistenhaut als ALM bezeichnen und andererseits diese Diagnose auch bei Lokalisation an Hand- und Fußrücken und anderen akralen Regionen stellen (siehe Weyers W et al.; Cancer 1999; 86: 288). Wie starke Kernatypien bei einem "borderline melanoma" erlaubt sind, wie weit der flache Anteil eines "minimal deviation melanoma" reichen darf, wie viel Desmoplasie für ein desmoplastisches Melanoms erforderlich ist, und ab wann ein Melanom als »spitzoid« bezeichnet werden darf – all das ist völlig unklar.

Entsprechend widersprüchlich sind Aussagen zur Prognose. Vom Lentigomaligna-Melanom behaupteten Clark und Mitarbeiter ursprünglich, es habe *»eine bessere Prognose als andere Formen des Melanoms«* (Am J Pathol 1969; 55: 39). Fünfzehn Jahre vergingen, bis die gleichen Autoren einräumten, *»das Lentigo Maligna Melanom hat keine bessere Prognose als andere Typen des Melanoms«* (J Clin Oncol 1984; 2: 994). Nicht anders verhielt es sich mit anderen Melanom-Varianten, die ursprünglich als prognostisch besonders günstig galten, wie dem *"minimal deviation melanoma"* und dem desmoplastischen Melanom. Von spitzoiden Melanomen hieß es ursprünglich, sie seien *»zur Metastasierung in regionäre Lymphknoten, aber nicht zu Fernmetastasen befähigt«* (Am J Surg Pathol 1989; 13: 931). Diese These einer auf die regionären Lymphknoten begrenzten Metastasierung wird selbst heute noch vertreten, obwohl bekannt ist, dass Blut- und Lymphgefäßsystem eng miteinander kommunizieren und inzwischen zahlreiche Fälle mit Fernmetastasen und Todesfolge beschrieben wurden.

Dass Melanome sehr heterogen sind und dass der Versuch lohnt, anhand von Unterschieden und Gemeinsamkeiten verschiedene Typen abzugrenzen, die sich möglicherweise auch im Verhalten unterscheiden, steht außer Frage. Solange diese Typen jedoch nicht klar definiert sind und zuverlässig diagnostiziert werden können, bleiben Aussagen zur Prognose invalide, vor allem wenn sie auf großen statistischen Erhebungen beruhen, in die Daten verschiedener Zentren eingeflossen sind.

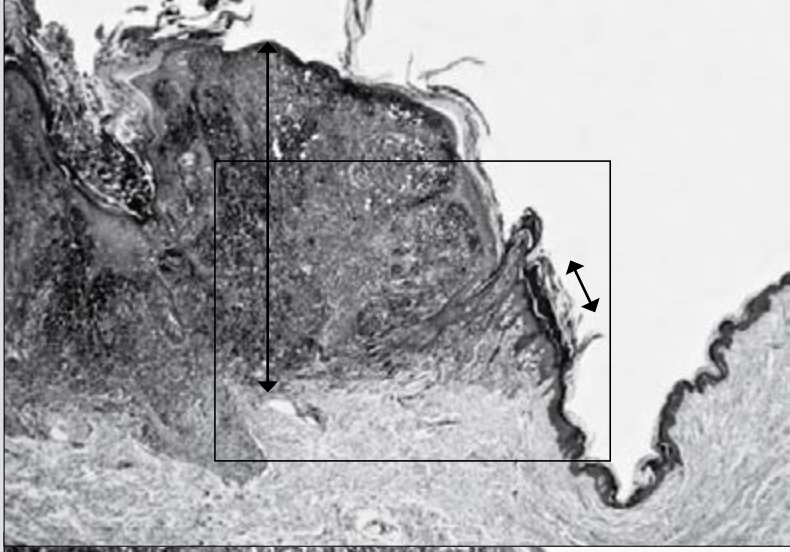
Im Vergleich zu Lokalisation und Tumortyp haben andere Prognoseparameter größere Bedeutung und werden daher auch zur TNM-Klassifikation maligner Melanome herangezogen. Für manche ist dies offensichtlich. Ebenso wie ein großer, kräftiger Hund mehr Schaden anrichten kann als ein kleiner Welpe, ist ein großes Melanom gefährlicher als ein Melanom im Anfangsstadium, das leuchtet ein. Zur Abschätzung des Entwicklungsstadiums maligner Melanome wurden unterschiedliche Parameter verwendet: der Durchmesser, der Clark-Level, die Tumordicke nach Breslow. Sie alle haben prognostische Bedeutung, aber da Melanome sich häufig lange Zeit intraepidermal ausdehnen, ohne in das gefäßführende Bindegewebe vorzudringen, ist die Bedeutung des Durchmessers gering. Die vertikale Ausdehnung ist wichtiger. 1965 wiesen Mehnert und Heard auf die Bedeutung der anatomischen Eindringtiefe als Prognosekriterium hin (Am J Surg 1965; 110: 168), und Clark beschrieb vier Jahre später die nach ihm benannten **Clark-Level:** Level I für das Melanoma in situ, Level II für Melanome mit Infiltration des Stratum papillare, Level III für Melanome, die das Stratum papillare ausfüllen und breit an das Stratum reticulare grenzen, Level IV für Melanome mit signifikanter Infiltration des Stratum reticulare und Level V für Melanome mit Infiltration der Subkutis (Cancer Res 1969; 29: 705).

Die Bestimmung des Clark-Levels ist nicht einfach, zum Beispiel die Unterscheidung zwischen Level I und II (scheinbar abgelöste Nester im Stratum papillare können in einer anderen Ebene mit Epidermis oder Adnexepithel in Verbindung stehen), Level II und III (ab wann grenzen Melanomverbände »breit« an das Stratum reticulare?) oder Level III und IV (was bedeutet »signifikante« Infiltration des Stratum reticulare?). Clark selbst trug zur Unklarheit erheblich bei, da er entgegen der eigenen Definition erklärte, ein Melanom könne auch dann noch als »Level II« klassifiziert werden, wenn *»eine gelegentliche Zelle oder auch ein Strang oder ein kleines Nest von Zellen in die retikuläre Dermis reichen.«* Nichtsdestotrotz dürften sich die Angaben verschiedener Pathologen zum Clark-Level in der Regel entsprechen, und da sie das Entwicklungsstadium reflektieren, las-

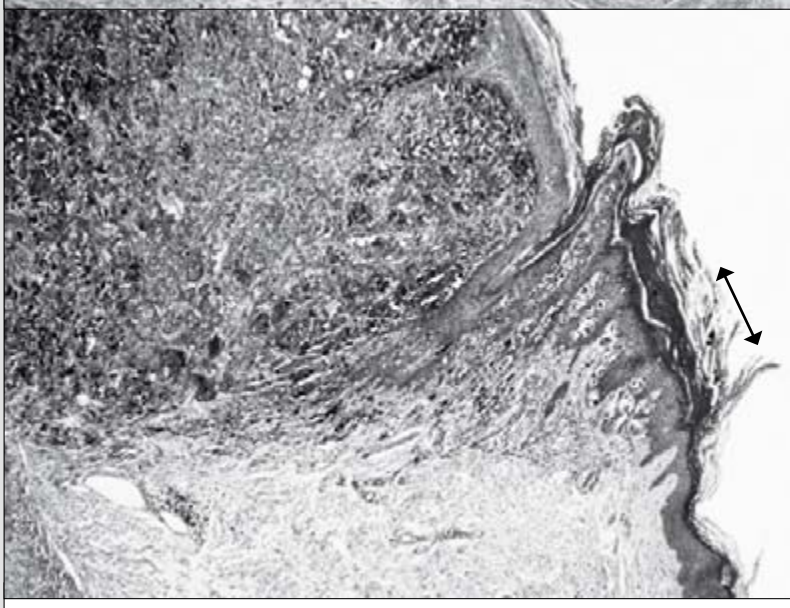
sen sie Rückschlüsse auf die Prognose zu. Das Entwicklungsstadium wird jedoch nur schlecht wiedergegeben. Dies liegt zum einen daran, dass sich die Haut in verschiedenen Regionen stark unterscheidet. Ein 0,5 mm dickes Melanom am Hals kann bereits die Subkutis infiltrieren, während ein 5 mm dickes Melanom am Rücken zumeist auf die Dermis beschränkt ist. Zum anderen ist das Stratum papillare sehr dehnbar. Dies zeigt sich vor allem bei exophytischen Melanomen, die manchmal 2 oder 3 mm dick sind, ohne breit an das Stratum reticulare zu grenzen. Wenn Melanome, deren Dicke sich um den Faktor 10 oder mehr unterscheidet, den gleichen Clark-Level aufweisen, kann man sich leicht ausrechnen, dass die prognostische Bedeutung der anatomischen Eindringtiefe nicht allzu hoch sein kann. Dies fanden nach jahrzehntelangen gegenteiligen Aussagen inzwischen auch die Statistiker heraus, die nicht der Logik, sondern der Magie der Zahlen folgen. So heißt es in der neuen Melanom-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC), *»nachdem der Clark-Level über 40 Jahre lang ein integraler Bestandteil des Melanom-Staging war, wird er als Staging-Kriterium nicht länger empfohlen«* (Balch CM et al.; J Clin Oncol 2009; 27: 6199).

Das Entwicklungsstadium von Melanomen wird durch die Messung der **Tumordicke nach Breslow** viel besser reflektiert (Ann Surg 1970; 172: 902). Diese Methode besticht durch ihre Einfachheit: gemessen wird die vertikale Ausdehnung des Melanoms von der Hautoberfläche (unter Ausklammerung der Hornschicht) bis zur tiefsten Zelle in der Dermis. Auch hier kann es Schwierigkeiten geben. Zum Beispiel ist manchmal unklar, ob tief gelegene periadnexielle Nester bei der Messung berücksichtigt werden sollten oder ob Zellen in der Tiefe zum Melanom gehören oder Reste eines assoziierten Naevus sind. Dennoch ist die Messung der Tumordicke viel reliabler und weniger willkürlich als die Bestimmung anderer Prognoseparameter, wie Clark-Level und Tumortyp.

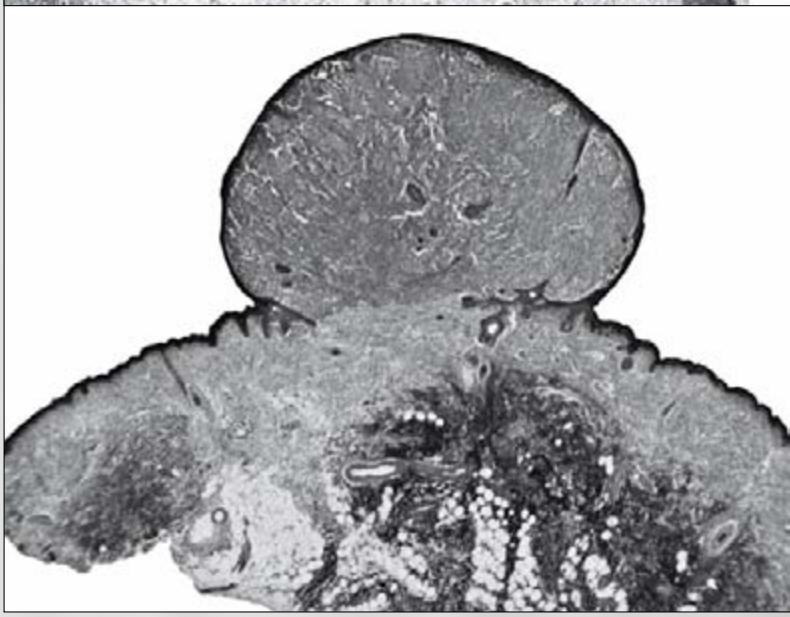
Die Einfachheit der Dickenmessung, die daraus resultierende geringe Fehleranfälligkeit und hohe Reliabilität sowie die gute Korrelation mit der tatsächlichen Tumormasse haben dazu geführt, dass sich die Tumordicke nach Breslow in allen Statistiken als zuverlässigster Prognoseparameter für primäre maligne Melanome erwiesen hat. Allerdings muss man die Grenzen der Methode kennen. Es macht einen Unterschied, ob ein Melanom 1 oder 2 mm dick ist. Es macht auch einen Unterschied, ob es 0,2 oder 0,8 mm dick ist. Aber es macht keinen Unterschied, ob ein Melanom 0,7 oder 0,8 mm dick ist, und schon gar nicht, ob es 0,75 oder 0,76 mm dick ist. Der Grund ist einfach der, dass



► *Melanom mit ausgedehnten Tumorzellverbänden in der Dermis. Die Prognose wird durch den dermalen Tumoranteil bestimmt (große Markierung) und nicht durch die Ausdehnung des Melanoma in situ im Randbereich (kleine Markierung).*



► *Die intraepidermale Komponente des Melanoms reicht mehr als drei Reteleisten über die dermale hinaus. Somit handelt es sich um ein superfiziell spreitendes Melanom und nicht um ein noduläres Melanom. Für die Prognose ist dies offensichtlich irrelevant.*



► *Exophytisches malignes Melanom. Obwohl dieses Melanom eine Tumordicke von über 3 mm aufweist, grenzt es nicht breit an das Stratum reticulare und müsste deshalb als Level-II-Melanom klassifiziert werden. Dies verdeutlicht, warum der Clark-Level nur schlecht mit der Prognose von Melanomen korreliert.*

sich die Größe des Gewebes im Zuge der Fixierung und Aufbereitung stark verändert, zu stark, um sinnvolle Maßangaben im Bereich von Zehntel- oder gar Hunderstelmillimetern zuzulassen. Ein Exzidat kann in Formalin um bis zu einem Drittel seiner Größe schrumpfen. Eine etwas längere oder kürzere Fixierungszeit hat daher Einfluss auf die gemessene Tumordicke, und auch ein leichter Schräganschnitt kann sich in einer Erhöhung der Tumordicke um ein oder zwei Zehntelmillimeter niederschlagen.

Über die Sinnhaftigkeit der Zehntelmillimeter-Angabe bei der Dickenmessung kann man streiten; die Angabe von Hunderstelmillimetern ist jedoch blanker Unfug. Dennoch wurde diese Angabe über Jahrzehnte hinweg gefordert. Der Verzicht auf die Nennung der zweiten Stelle hinter dem Komma galt unter Onkologen allgemein als ungenau, und es wurde sogar behauptet, dass sich Mutter Natur selbst in der zweiten Stelle nach dem Komma offenbare. Anhand von Überlebensstatistiken errechneten Melanomforscher der Harvard University *"natural break points for primary melanoma thickness"* (Day CL et al.; N Engl J Med 1981; 305: 1155). Sie behaupteten allen Ernstes, das Metastasierungsrisiko nähme mit dem Wachstum eines Melanoms nicht allmählich zu, sondern *»in Quantensprüngen«*, für die es klar festgelegte Grenzen gäbe, die *»entscheidende Ereignisse im natürlichen Wachstum primärer Melanome«* anzeigten. Diese natürlichen Grenzwerte lägen bei 0,84, 1,69 und 3,59 mm. Zum Beispiel sei der erste dieser Werte *»dem von Breslow eingeführten Wert von 0,75 mm überlegen,«* und die Behandlungsprotokolle für Patienten mit mittlerem Risiko sollten sich nicht an einer Dicke von 1,5 mm, sondern am *»natürlichen Bruchpunkt«* von 1,69 mm orientieren. Dass sich erwachsene Männer – nicht etwa verträumte Esoteriker, sondern renommierte Medizinprofessoren wie Martin Mihm, Alfred Kopf und Thomas B. Fitzpatrick – in solche Konzepte verstiegen, dass sie sie zur Grundlage therapeutischer Entscheidungen machten und in einer bedeutenden medizinischen Fachzeitschrift publizieren konnten, ist eine Machtdemonstration der Magie der Zahlen, die die Sinne verwirren und den Verstand umnebeln können.

Inzwischen hat sich der Wahn, die Entwicklung von Melanomen verlaufe *»in Quantensprüngen,«* die sich an der Tumordicke ablesen ließen, wieder verflüchtigt. Als im Jahre 2001 das American Joint Committee on Cancer (AJCC) sein neues Staging-System für Melanome vorlegte, wurden zur Definition des Tumorstadiums erstmals keine Dickenangaben im Hundertstelmillimeter-Bereich, sondern glatte Millimeter-Angaben verwendet (T1≤1 mm, T2 ≤ 2 mm, T3 ≤ 4 mm, T4 > 4 mm). Für diese Änderung waren jedoch nicht Vernunftgründe verantwortlich, wie man vielleicht hätte hoffen können, sondern statistische Berechnungen, nach denen glatte Millimeter-Angaben die Risikokategorien nicht schlechter wiedergäben als die zuvor verwendeten krummen Zahlen. Die Grenzen der Messgenauigkeit wurden mit keinem Wort erwähnt (Balch CM et al.; J Clin Oncol 2001; 19: 3635).

In der AJCC-Klassifikation von 2001 wurde neben Tumordicke und Clark-Level noch ein weiterer Parameter zur Definition des Tumorstadiums herangezogen: die **Ulzeration** des Primärtumors, definiert als *»Fehlen von intakter Epidermis über einem großen Teil des primären Melanoms.«* Allerdings gelte eine Ulzeration nur dann als solche, wenn sie nicht durch ein Trauma verursacht sei. Eine traumatische Ursache sei aber leicht zu erkennen, und zwar anhand von *»Hämorrhagien, Exsudation von hell eosinophilem Fibrin und einem Architektur-Defekt, der meist die Art des Traumas erkennen lässt, wie einen Insektenstich oder eine Exkoriation.«* Tatsächlich, so wurde versichert, sei *»die Interpretation der Melanomulzeration unter Pathologen einer der reproduzierbarsten von allen wichtigen histopathologischen Parametern.«*

Allein der Nachdruck, mit dem diese Beteuerung vorgebracht wurde, sollte Zweifel an ihrem Wahrheitsgehalt wecken. In Wirklichkeit ist die Ursache einer Ulzeration im histopathologischen Schnitt in der Regel nicht sicher erkennbar. Dies gilt vor allem dann, wenn die Ulzeration schon seit Tagen oder Wochen besteht. Zudem stellt ein Trauma bei fast allen Ulzerationen zumindest eine Teilursache dar. Dies gilt auch für fortgeschrittene Melanome, deren Ulzeration zum Beispiel durch Scheuern der Kleidung begünstigt wird. Gilt solch ein Scheuern der Kleidung als Trauma, so dass man die Ulzeration im Befund nicht berücksichtigen darf? Und was soll *»Fehlen von intakter Epidermis über einem großen Teil des primären Melanoms«* bedeuten? Ab wann kann man von einer *"major portion of the primary melanoma"* sprechen und wann ist ein Ulcus zu klein, um Berücksichtigung zu finden? Wie sollen anhand solch schwammiger Kriterien zwei Pathologen unabhängig voneinander zur gleichen Einschätzung gelangen? Und wie kann ein Kliniker wissen, was gemeint ist, wenn von einem ulzerierten Melanom gesprochen wird? Man braucht sich nur die Definition des American Joint Committee on Cancer anzusehen, um der so definierten Ulzeration ihre Bedeutung als Prognoseparameter im individuellen Fall abzusprechen, gleichgültig, in welch magisch glänzendem Zahlenkleid sie auch auftreten mag.

Bei der Festlegung des Tumorstadiums wurden vom American Joint Committee on Cancer im Jahre 2001 nur drei Parameter berücksichtigt: Tumordicke, Clark-Level und Ulzeration. Andere prognostische Parameter fielen unter den Tisch, obwohl ihre Relevanz in zahlreichen Studien belegt worden war. Am augenfälligsten ist dies für **Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäßen,** ein nicht häufiger, aber sehr wichtiger Befund, der ganz offensichtlich für eine bereits erfolgte hämatogene oder lymphogene Verbreitung von Tumorzellen spricht. Wahrscheinlich wurde dieser Befund an den Zentren, die das Datenmaterial für die AJCC-Klassifikation lieferten, nur im positiven Fall erwähnt. Ungeachtet seiner offensichtlichen Bedeutung fand er deshalb bei den Statistikern keine Beachtung, weder in der Klassifikation von 2001 noch in der neuen Klassifikation, die Ende letzten Jahres vorgestellt wurde. Mit anderen Worten schlägt sich eine kleine oberflächliche Ulzeration in einem höheren Tumorstadium nieder, nicht aber der Einbruch des Tumors in Blut- und

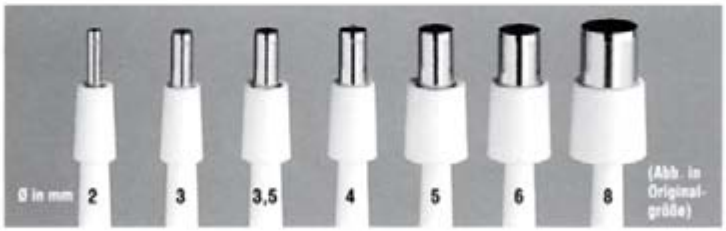
Lymphgefäße (siehe z. B. Arch Dermatol 2001; 137: 1169).

Wie schnell sich dies ändern kann, beweist die **Mitoserate**. Schon vor über 30 Jahren erklärte Schmoeckel, neben der Tumordicke sei die Zahl an Mitosen der wichtigste prognostische Parameter, und er empfahl als »prognostischen Index« das Produkt aus Tumordicke in Millimetern und Zahl an Mitosen pro mm^2 (Arch Dermatol 1978; 114: 871). In der AJCC-Klassifikation von 2001 blieb die Mitoserate unberücksichtigt. Dann wurde ihre Bedeutung in den USA und Australien wiederentdeckt, und in der neuen AJCC-Klassifikation aus dem Jahre 2009 wurde die Mitoserate als zweitwichtigster Prognoseparameter nach der Tumordicke bestätigt (natürlich ohne Schmoeckel zu zitieren). Fortan soll die Mitoserate bei dünnen Melanomen (≤1 mm) zur Festlegung des Tumorstadiums herangezogen werden (T1a = ohne Ulzeration oder <1 Mitose pro mm^2; T1b = mit Ulzeration oder ≥1 Mitose pro mm^2). Dafür fand der Clark-Level keine Berücksichtigung mehr, *»abgesehen von seltenen*

Biopsy Punch

Steriles Einmalinstrument zur präzisen und schonenden Hautbiopsie

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



STIEFEL Research in Dermatology

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

www.biopsypunch.de

MS-02-96-GY

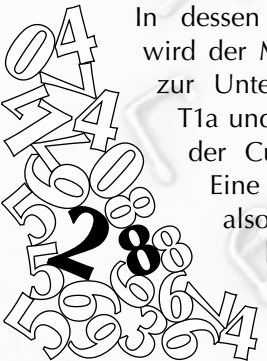
Fällen, in denen die Mitoserate nicht akkurat bestimmt werden kann« (Balch CM et al.; J Clin Oncol 2009; 27: 6199).

Und genau da liegt das Problem. Die Fälle, in denen die Bestimmung des Mitoseindex sehr willkürlich ist, sind keine Ausnahmen, sondern die Regel. Zwar ist es leicht, ein Melanom, das vor Mitosen wimmelt, von einem zu unterscheiden, in dem es sich nur vereinzelte oder gar keine Mitosen nachweisen lassen, doch es gibt keine zwei Gruppen von Melanomen, eine mit wenigen und eine mit vielen Mitosen. Bei dünnen Melanomen sind Mitosen selten, und man muss oft lange suchen, um eine oder zwei zu finden. Handelt es sich dann um ein T1a- oder T1b-Melanom? Nach den Vorgaben des American Joint Committee on Cancer soll die Bestimmung des Mitoseindex nach der »Hot-Spot-Methode« erfolgen. In einem *»Protokoll zur Untersuchung von Präparaten von Patienten mit Melanomen der Haut«* heißt es dazu, man solle *»zunächst das Areal in der vertikalen Wachstumsphase mit den meisten Mitosefiguren finden«* (wobei das Konzept der »Wachstumsphasen« selbst höchst fragwürdig ist). Anschließend solle man in der Nachbarschaft des "hot spots" nach Mitosen suchen, bis 1 mm^2 ausgezählt sei. Wenn es keinen "hot spot" gebe, solle man zufällig ausgewählte Felder absuchen, und wenn der invasive Tumoranteil kleiner als 1 mm^2 sei, solle *»der Versuch gemacht werden, die Rate pro mm^2 zu extrapolieren«* (Frishberg et al.; Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 1560).

Diese Empfehlungen machen deutlich, wie unsicher Angaben zum Mitoseindex sind. Eine gewisse Bedeutung hat die Mitoserate sicher, denn wenn viele Mitosen vorliegen, scheint die Prognose schlechter zu sein. Dies gilt jedoch nicht für den Cut-Off-Wert, der vom American Joint Committee on Cancer festgelegt wurde. In dessen neuem Staging-System wird der Mitoseindex nämlich nur zur Unterscheidung der Stadien T1a und T1b herangezogen, und der Cut-Off-Wert liegt bei 1. Eine einzige Mitose macht also den Unterschied, und bei einer einzigen kann man sich leicht irren. Zum Beispiel kann man Mitosen mit Kernpyknosen verwechseln. Wenn viele Mitosen vorliegen, dann berücksichtigt man solch fragliche Befunde einfach nicht. Aber wenn eine einzige Mitose den Unterschied ausmacht? In den Richtlinien des AJCC wird auch nicht spezifiziert, ob man nur Mitosen in Melanomzellen des invasiven Tumoranteils oder auch solche in der Epidermis mitzählen soll. Letztere sind nicht immer von den viel häufigeren Mitosen in Epithelzellen abzugrenzen. Auch in der Dermis kommen Mitosen anderer Zelltypen vor; nicht jede Mitose ist eine Tumorzellmitose. Eine einzige fehlgedeutete Mitose kann sich aber schon in einem anderen Tumorstadium niederschlagen, denn sobald in einem Melanom eine einzige Mitose gesehen wird, ist diese automatisch der "hot spot", von dem aus 1 mm^2 abzuzählen ist, und dann hat das Melanom zwangsläufig ≥1 Mitose pro mm^2 und muss demzufolge dem Tumorstadium T1b zugerechnet werden. Ob man zum Auffinden dieser einen Mitose zehn, hundert oder tausend Stufenschnitte absuchen muss, wurde vom American Joint Commitee of Cancer nicht festgelegt. Wer aber sagt einem, wenn man in den ersten zehn Stufenschnitten keine Mitose findet, dass man den "hot spot" nicht im hundertsten Schnitt entdecken würde?

In der Vergangenheit galten Mitosen in melanozytären Naevi (mit Ausnahme von Spitz-Naevi) als äußerst selten. In den letzten Jahren haben Studien gezeigt, dass man auch in »konventionellen« melanozytären Naevi nicht selten Mitosen findet, wenn man nur gründlich genug sucht (z. B. J Cutan Pathol 2007: 34: 713). Wenn jetzt verstärkt gesucht wird, wird man auch in dünnen Melanomen häufiger Mitosen finden. Die Gründlichkeit wird sich aber von Institut zu Institut, von Pathologe zu Pathologe, von heute auf morgen, von einem ruhigen zu einem arbeitsreichen Tag stark unterscheiden. Wenn das Tumorstadium aber von ein paar Stufenschnitten mehr oder einem anderen Gesichtsfeld abhängt, könnte man ebenso gut würfeln; dem Zufall sind Tür und Tor geöffnet.

Den Statistikern ist dies egal; sie wollen Zahlen, und so werden Zweifel an deren Validität systematisch heruntergespielt. Wichtiger als die Frage, wann ein Melanom als ulzeriert zu gelten hat oder ob mehr oder weniger als eine Mitose pro mm^2 vorliegt, ist ihnen die Datenaufbereitung. Diese erfolgt mittels multifaktorieller **Regressionsanalyse**, die es erlaubt, die Bedeutung verschiedener Parameter unabhängig voneinander zu erfassen. Das aktuelle Staging-System für Melanome beruht auf dem Cox-Modell, das als *»wichtigste methodologische Entwicklung auf dem Gebiet der Überlebensdaten-Analyse in den letzten drei Dekaden«* gefeiert wurde (Ding S et al.; J Biopharm Stat 2009; 19: 732). Das Cox-Modell ermöglicht eine Verweildaueranalyse in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren und wird in der Wirtschaft zum Beispiel zur Abschätzung der Verweildauer industrieller Produkte in einem Verkaufslager eingesetzt.



Im speziellen Fall des Melanoms dient es der Berechnung der Überlebenszeit in Abhängigkeit von klinischen und prognostischen Parametern nach der Formel:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)\exp[\beta_1(X_1 - x_1) + \beta_2(X_2 - x_2) + \ldots + \beta_\rho(X_\rho - x_\rho)],$$

wobei *»$X_1, X_2, \ldots, X_\rho$ die Werte von ρ gemessenen Patientencharakteristika (oder prognostischen Faktoren) sind, $x_1, x_2, \ldots, x_\rho$ Mittelwerte dieser Variablen, $\beta_1, \beta_2 \ldots, \beta_\rho$ von den Daten abgeleitete Regressionskoeffizienten und $\lambda_0(t)$ eine willkürliche Basis-Risikofunktion, bei der alle prognostischen Variablen ihre Durchschnittswerte aufweisen«* (Balch et al. Cutaneous melanoma, 2nd edition, Philadelphia: J.B.Lippincott, 1992).

Wenn man so schöne Gleichungen hat, dann braucht man Daten, die in sie einfließen, und unter dem Strich sieht es dann beinahe so aus wie exakte Wissenschaft. Offensichtlich besteht tatsächlich die Hoffnung, dass sich Abweichungen bei der Erhebung unklar definierter prognostischer Parameter im Quirl statistischer Berechnungen aufgrund der großer Datenmenge nivellieren, und in der neuen AJCC-Klassifikation wird stolz darauf verwiesen, dass das neue Staging-System auf Daten von fast 40.000 Melanomen beruht. Je größer jedoch die Fallzahl ist, desto heterogener ist die Befundqualität, und wenn man in den Quirl der Statistik oben Mist hineingibt, kommt unten gequirlter Mist heraus.

Das ist wie in der Astrologie. Um der Vorhersage der persönlichen Zukunft einen halbwegs seriösen Anstrich zu verleihen, reicht das Geburtsdatum nicht aus. Dazu muss man nach festgelegten Regeln auch noch den Aszendenten feststellen und das Haus, in dem die Venus steht. Das ist wie in der Kabbalistik. Je mehr mystische Bedeutung in die Buchstaben und Zahlen heiliger Schriften hineingelesen wird und je komplexer die Methoden sind, mit denen Interpretationen abgeleitet werden, desto beeindruckender erscheinen die geheimen Botschaften, die jene Schriften bergen sollen. Auch den Kabbalisten des Melanoms ist es um Komplexität zu tun. Deshalb wird im *»Protokoll zur Untersuchung von Präparaten von Patienten mit Melanomen der Haut«* von den Protagonisten des American Joint Committee on Cancer weiterhin die Nennung von Parametern empfohlen, die sehr umstritten sind und sich in den eigenen Statistiken als bedeutungslos erwiesen haben, wie die radiale oder vertikale Wachstumsphase und die Dichte der "tumor infiltrating lymphocytes" (Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 1560). Je mehr Daten in die Regressionsanalyse eingehen, je undurchsichtiger die Art ist, in der das Ritual vollzogen wird, überlagert von vage erhobenen Befunden ohne praktische Relevanz, desto besser wird die Tatsache verschleiert, dass die Hohepriester des Melanoms am Ende nichts anderes aussagen können, als dass die Prognose bei fortgeschrittenen Melanomen schlechter ist als bei Melanomen im Anfangsstadium. Und selbst dieses banale Ergebnis ermöglicht keine sichere Vorhersage der Entwicklung beim individuellen Patienten, den man vor sich hat.

Alles, was darüber hinaus geht, ist letztlich nur Brimborium, das den Kabbalisten dazu dient, bei Uneingeweihten Eindruck zu schinden. Und sie lassen sich gerne beeindrucken – Patienten ebenso wie behandelnde Ärzte. Wie armselig erscheint es, einem Patienten mit einem dünnen Melanomen nichts als die Exzision mit

▼ *Aus diesen Gleichungen soll sich die Melanomprognose errechnen lassen. Nach einer neuen Arbeit eignet sich das "generalized gamma model" noch besser als das "Cox model" zur Prognoseermittlung, so dass mit einer Flut neuer Studien aus altem Datenmaterial gerechnet werden kann (J Biopharm Stat 2009; 19: 732).*

If ε_i is the log-gamma distribution with the density function $g(\varepsilon)$ and survival function $G(\varepsilon)$ (Lee, 2003):

$$g(\varepsilon_i)=\begin{cases} \frac{|\delta|\left[\exp(\delta\varepsilon_i)/\delta^2\right]^{1/\delta^2}\exp\left[-\exp(\delta\varepsilon_i)/\delta^2\right]}{\Gamma(1/\delta^2)} & \delta\neq 0 \\ \frac{1}{\sqrt{2\pi}}\exp(-\frac{\varepsilon_i^2}{2}) & \delta=0 \end{cases}$$

$$G(\varepsilon_i)=\begin{cases} I\left[\frac{\exp(\delta\varepsilon_i)}{\delta^2},\frac{1}{\delta^2}\right] & \text{if } \delta<0 \\ 1-I\left[\frac{\exp(\delta\varepsilon_i)}{\delta^2},\frac{1}{\delta^2}\right] & \text{if } \delta>0 \\ 1-\Phi(\varepsilon_i) & \text{if } \delta=0 \end{cases} \qquad -\infty<\varepsilon_i<+\infty$$

Note: When $\delta\to 0$, log-gamma distribution reduces to log-normal distribution. then it can be shown that T has the GG distribution with the density function:

$$f(t_i,\alpha,\lambda_i,\gamma)=\frac{|\alpha|\gamma^\gamma\lambda_i^{\alpha\gamma}}{\Gamma(\gamma)}t_i^{\alpha\gamma-1}\exp[-\gamma(\lambda_i t_i)^\alpha] \quad t_i>0,\gamma>0,\lambda_i>0$$

When $\gamma\to\alpha$ (i.e. $\delta=0$), it becomes log-normal distribution with density function:

$$f(t_i,\lambda_i,\sigma)=\frac{1}{t_i\sigma\sqrt{2\pi}}\exp[-\frac{1}{2\sigma^2}(\log\lambda_i t_i)^2] \quad t_i>0,\sigma>2$$

anschließenden klinischen Kontrollen anzubieten. Wie viel besser klingt es, wenn Ärzte ihren Patienten erklären, wenn Patienten von ihren Ärzten hören können, man habe anhand großer internationaler wissenschaftlicher Studien unter Zugrundelegung zahlreicher prognostischer Parameter genau die therapeutische Strategie entwickelt, die für den Tumor des Patienten maßgeschneidert ist. Und wenn man ihnen dann womöglich noch, auf das Prozent genau, die Zehn-Jahres-Überlebenschance nennt, nach den neuesten Daten der Kabbalisten 95 % für T1a- und 88 % für T1b-Melanome, dann ist dies fast so schön wie der Blick in die Kristallkugel.

Und das Gute ist: die Prognosen treffen immer zu! Egal ob Astrologen im wöchentlichen Horoskop davor warnen, unvorsichtige Schritte könnten zu einem Unglück führen, egal ob Numerologen aus dem Geburtsdatum einen »takt- und verständnisvollen« oder »selbstlosen und fürsorglichen« Charakter ableiten, egal ob Kabbalisten der Onkologie aus einer Mitose in einem dünnen Melanom eine Verschlechterung der Zehn-Jahres-Überlebenschance um 7 % errechnen – sie haben immer Recht! Wenn man trotz mehrerer Mitosen gesund bleibt, dann entspricht dies den Erwartungen, und wenn man trotz Fehlens von Mitosen Metastasen entwickelt, dann gehört man eben zu den unglücklichen 5%! Die Prognose aber hat gestimmt! Darüber hinaus wird die Prognose leicht zur "self-fulfilling prophecy", denn wenn aufgrund vereinzelter Mitosen auch bei sehr dünnen Melanomen zunehmend Lymphknotenbiopsien erfolgen, und wenn man, den neuen Richtlinien des AJCC-Staging-Systems entsprechend, schon isolierte Melan-A- und HMB45-positive Zellen im Lymphknoten als Metastase interpretiert, dann wird man bei den so ausgewählten Melanomen immer wieder Lymphknotenmetastasen feststellen können.

Es ist nicht lange her, da hatten Könige ihre Hof-Astrologen, die die Sterne deuten und ihnen manchmal auch die Karten legen mussten. Keine wichtige Entscheidung wurde gefällt, ohne sie zu konsultieren. Heute halten sich Onkologen ihre Hof-Statistiker, ohne deren Berechnungen sie glauben, nicht auskommen zu können. Wenn aber die Kriterien, anhand derer Befunde erhoben werden, so schlecht definiert, wenn die Befunde, die den Berechnungen zugrunde liegen, so uneinheitlich sind, dann nutzen sie ebenso wenig wie der Blick in die Karten oder hinauf zum Sternenhimmel.

Aber schaden sie? Die vagen Vorhersagen der Zukunft schaden vor allem, wenn ihnen zu viel Bedeutung beigemessen wird. Wenn sich ein König aufgrund der Sternenkonstellation zum Krieg entschließt, obwohl alle rationalen Argumente dagegen sprechen, dann ist er schlecht beraten. Ebenso schlecht beraten wäre ein Patient mit einem sehr dünnen Melanom, der sich wegen einer isolierten Mitose in Dutzenden von Stufenschnitten unnötig große Sorgen machen und sich womöglich weiteren Eingriffen unterziehen würde. Leider ist es aber Sinn und Zweck der Vorhersagen, dass sie ernst genommen werden. Ein König vertraut deshalb seinem Hofastrologen, weil ihm dieser die Bürde der Entscheidung abnimmt. Aus dem gleichen Grunde vertrauen Onkologen den Statistikern. Sie lieben deren Zahlen und Klassifikationen, weil sie dann nicht über jeden Einzelfall nachdenken müssen, sondern sich nach Leitlinien richten können, die sie in ihren Taschenkompendien finden. Wenn man sich nicht nach der Klassifikation richtet, wozu dann die Klassifikation? Klassifikationen dienen dem Ziel, die Besonderheiten des Einzelfalles auszublenden und alles über einen Kamm zu scheren. Nur dies, so heißt es, lasse auch vergleichbare Studien zu. Wie vergleichbar aber können Studien sein, wenn die Grundlagen der Klassifikation invalide sind, so sehr vom Zufall abhängig wie der Nachweis einer einzigen Mitose?

Die Vorhersagen schaden aber auch, weil sie mit unnötigem Aufwand und Kosten verbunden sind. Ein Hofastrologe will bezahlt sein, und wenn er sich mit Zukunftsdeutung beschäftigt, anstatt sich ernsthaften astronomischen Studien zuzuwenden, dann sind Zeit und Geld verschwendet.

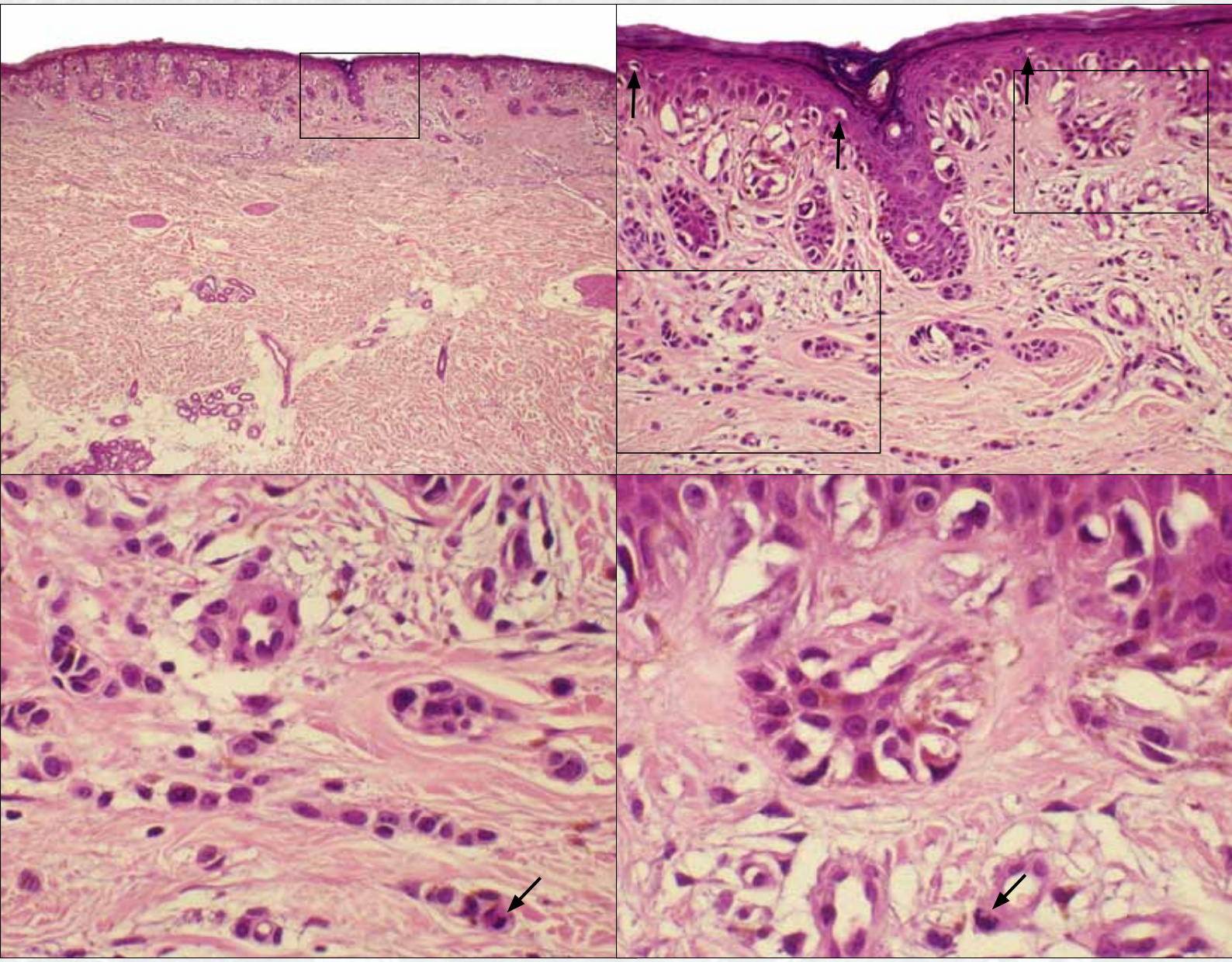
► *Malignes Melanom mit einer maximalen Tumordicke von 0,4 mm. Die Melanozytennester sind unregelmäßig verteilt und unterscheiden sich in Form und Größe.*

►► *Die Melanozyten weisen deutliche Kernatypien auf. Melanozyten finden sich fokal in höheren Epidermislagen (Pfeile) und recht tief in einem Schweißdrüsenausführungsgang.*

► *An der Basis des Melanoms findet sich ein Melanozyt in Mitose. Damit wäre dieses Melanom als T1b-Melanom zu klassifizieren, das nach Angaben des American Joint Committee on Cancer eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 88 % aufweist. Das hieße, dass mehr als jeder zehnte Patient mit einem solchen Melanom nach zehn Jahren tot wäre. Dies widerspricht allen Erfahrungen mit solch dünnen Melanomen.*

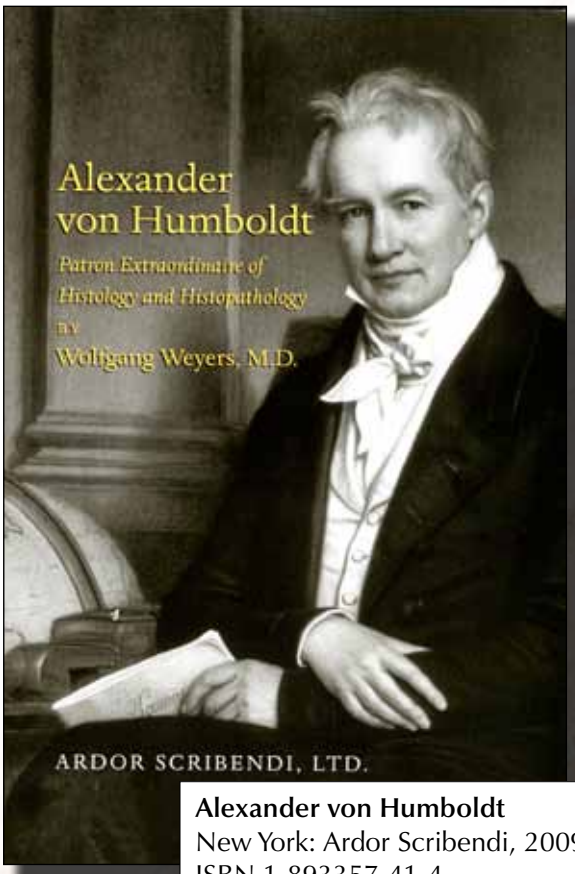
►► *Am Rande eines Gefäßes findet sich eine weitere Mitose, aber es ist nicht sicher, ob es sich bei dieser Zelle um einen Melanozyten oder vielleicht um eine Endothelzelle handelt. Manche Pathologen würden diese Zelle mitzählen, andere würden sie nicht berücksichtigen. Diese eine Zelle kann sich aber schon in einem anderen AJCC-Tumorstadium niederschlagen.*

Nicht anders ist dies, wenn man von Pathologen fordert, unbedeutende Parameter zu erheben, und von Onkologen, diese Parameter in Listen einzutragen. An die Folgekosten, die entstehen, die Kosten eines sinnlosen Krieges oder die einer sinnlosen Lymphknoten-Exstirpation und weiterer sich anschließender Maßnahmen, darf man gar nicht denken. Wenn die neue AJCC-Klassifikation Einzug in die Befundung maligner Melanome hält und man beginnt, bei dünnen Melanomen gezielt nach dermalen Mitosen zu suchen, dann wird die Zahl dünner Melanome im Stadium T1b in die Höhe schnellen. Wenn man der Empfehlung folgt, bei solchen Melanomen eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchzuführen, dann wird man in den Lymphknoten



immer wieder einzelne Melan-A- oder HMB45-positive Zellen nachweisen können. Wenn man solche Befunde gemäß den neuen Vorgaben des AJCC, nach denen *»die Klassifikation nodaler Metastasen allein auf dem Boden der immunhistochemischen Färbung mit Melanom-assoziierten Markern vertretbar«* ist, als Lymphknotenmetastase interpretiert, dann werden sich nicht selten vollständige Lymphadenektomien anschließen, obwohl diese mit einer erheblichen Morbidität einhergehen und ihr therapeutischer Nutzen nicht erwiesen ist. Aufwand und Kosten der Melanomtherapie werden unnötig vervielfacht.

Die Abschätzung der Prognose ist bei malignen Tumoren ein legitimes Anliegen, aber Aufwand und Ertrag sollten in einem vernünftigen Verhältnis stehen. Bei der Feststellung der Tumordicke von Melanomen ist dies der Fall, denn sie ist leicht zu messen, die Ergebnisse sind dementsprechend zuverlässig und haben, wenn man nicht im Hunderstelmillimeter-Bereich rechnet, eine gewisse prognostische Aussagekraft. Das gleiche gilt für Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäßen, auch wenn dieser Befund noch nicht durch ein Zahlenkleid veredelt ist. Das gilt auch für Mitosen, aber nur, wenn es sich um viele Mitosen handelt und nicht um die Unterscheidung zwischen einer oder keiner. Für die Kategorisierung nach den Maßgaben des American Joint Committee on Cancer ist jeder Aufwand übertrieben. Wenn man schon Aufwand betreibt, dann sollte dies zu brauchbaren Vorhersagen führen. Vielleicht kommt es bald dazu, wenn neue Parameter – wie etwa bestimmte molekulare Veränderungen – bessere Aussagen zur Prognose oder Therapie gestatten. Noch ist dies nicht der Fall, und solange sich Onkologen der Magie der Zahlen hingeben und sich von großen Datenmengen beeindrucken lassen, ohne über die Erhebung der Daten nachzudenken und deren Qualität zu hinterfragen, verdienen ihre Aussagen kaum mehr Beachtung als das Horoskop der Tageszeitung.



Alexander von Humboldt
New York: Ardor Scribendi, 2009;
ISBN 1-893357-41-4 $25

Drei Bücher von Wolfgang Weyers, die in den letzten Monaten erschienen sind:

◄ eine Beschreibung der wichtigen Rolle, die Alexander von Humboldt als Mentor führender Pioniere der Mikroskopie in der Frühphase der Histologie und Histopathologie gespielt hat,

► ein Versepos für Kinder und Erwachsene, in dem die Abenteuer der Lamuca geschildert werden, hasenähnlicher, durch einen Schildkrötenpanzer geschützter Fabelwesen, die in ihrer Existenz gefährdet werden, als ihre Todfeinde, die Bären, beginnen, im Rudel zu jagen,

▼ und eine Zeitgeschichte in Versen, die die Schöpfung vom Urknall bis in die Moderne behandelt, vom Beginn des Lebens mit Entstehung von RNA, DNA und Proteinen bis hin zum Homo sapiens, von der Entwicklung des Bewusstseins bis zur modernen Wissenschaft und zu Betrachtungen über Seele und Sinn.

Der Auszug der Lamuca
Freiburg: Rombach, 2009;
ISBN 978-3-7930-5060-5) 28 €

Die Schöpfung
Freiburg: Rombach, 2010;
ISBN 978-3-7930-5065-0 24 €