

Das maligne Melanom

State of the Art der Diagnostik

Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt seit mehr als zwei Jahrzehnten schneller als die anderer Tumoren. Nach Angaben des nationalen Tumorregisters werden in der Schweiz zirka 1500 neue Melanomfälle pro Jahr registriert. Da der «schwarze Hautkrebs» sehr oft spät erkannt wird und metastasiert, ist er für über 90 Prozent der durch Hautkrebs verursachten Todesfälle verantwortlich. Die Frühdiagnose ist daher essenziell. Im Folgenden werden die aktuell empfohlenen Untersuchungsmethoden und viel versprechende Verfahren im Experimentalstadium erläutert.

RALPH P. BRAUN, LARS FRENCH, JEAN-HILAIRE SAURAT

Das maligne Melanom ist ein von den melaninbildenden Zellen (Melanozyten) ausgehender maligner Tumor. Zu den am weitesten verbreiteten Untersuchungsmethoden zählen die klinische Untersuchung, die Dermoskopie und die (digitale) Ganzkörperübersichtsfotografie. Zudem existieren eine Reihe von bildgebenden Verfahren, die sich augenblicklich noch in experimentellen Stadien befinden und speziellen Zentren vorbehalten sind.

Die Frühdiagnose ist aus zwei Gründen essenziell:

- ▲ Bei einem malignen Melanom im Frühstadium (beziehungsweise bei einer Tumordicke nach Breslow unter 1 mm) liegt die Zehnjahres-Überlebensrate nach Behandlung zwischen 90 und 97 Prozent. Wird die Diagnose jedoch in einem späteren Stadium gestellt, liegt die Fünfjahres-Überlebensrate nur noch bei 10 bis 15 Prozent (1, 2).
- ▲ Das Melanom ist fast zu 100 Prozent der Fälle primär an der Haut lokalisiert und somit einer einfachen klinischen Untersuchung zugänglich.

Klinische Untersuchung

In den Sechziger- und Siebzigerjahren beruhte die klinische Diagnose des Melanoms auf Symptomen wie Blutung, Juckreiz oder Ulzeration. Zu dieser Zeit erfolgte die Diagnostik fast ausschliesslich in sehr fortgeschrittenen Tumorstadien, in denen es zu dieser Symptomatik kommt.

Die klinische Untersuchung hat nach wie vor einen sehr hohen Stellenwert in der Melanomdiagnostik. Zur Verbesserung der Diagnosegenauigkeit haben diagnostische Hilfen wie die ABCD-Regel und das

«Zeichen des hässlichen jungen Entleins» massgeblich beigetragen. Als Grundregel gilt, dass die klinische Untersuchung stets unter guten Beleuchtungsverhältnissen und am entkleideten Patienten erfolgen soll. Die Verwendung einer speziellen Lupe mit optimaler Ausleuchtung (optimaler Beleuchtung) mit 8- bis 10facher Vergrösserung bietet beste Voraussetzungen. Um nichts zu übersehen, ist es zudem sehr wichtig, systematisch vorzugehen. Besondere Sorgfalt sollte den Körperstellen gewidmet werden, die vom Patienten nicht selbst überwacht werden können, wie zum Beispiel Fusssohlen, Zehenzwischenräumen, Retroauricular-Region und Rücken. Solche Stellen werden erfahrungsgemäss auch bei einer ärztlichen Routineuntersuchung leicht übersehen werden, was leider immer wieder dazu führt, dass ein Melanom in diesen Regionen erst in fortgeschrittenen Stadien gesehen wird.

ABCD-Regel

In den Achtzigerjahren wurde von einer Dermatologengruppe um Professor Kopf in New York die klinische ABCD-Regel beschrieben. Diese massgebliche Regel beruht auf der Erkennung rein klinisch-morphologischer Kriterien wie der Asymmetrie einer Läsion, der unregelmässigen Begrenzung, der Anzahl vorhandener Farben (Color) und einem Durchmesser von mehr als 5 mm.

Die *Abbildung 1* (stark vergrössert) zeigt das klinische Bild eines malignen Melanoms (Breslow 0,8 mm, Clark III) in der Lendengegend eines 67-jährigen Patienten. Die Läsion ist asymmetrisch in zwei Achsen und hat

eine unregelmässige Randbegrenzung. Es finden sich die Farben schwarz, hell- und dunkelbraun, weiss, rot sowie blaugrünlich. Der Durchmesser beträgt in diesem Fall deutlich mehr als 2 cm.

Die ABCD-Regel ist der weltweit wohl am meisten verbreitete Algorithmus. Er hat eine akzeptable Sensibilität (65–80%, je nach Untersuchung), aber nur eine relativ geringe Spezifität, was bedeutet, dass auch eine grosse Anzahl gutartiger Muttermale falsch-positiv als Melanom diagnostiziert und ungerechtfertigt chirurgisch entfernt werden. Als Weiterentwicklung ist die so genannte ABCD-E-Regel beschrieben worden. Diese berücksichtigt auch noch etwaige Veränderungen eines Muttermals (Evolution). Die ABCD-Regel hat Schwächen in der diagnostischen Treffsicherheit, vor allem bei frühen Tumorstadien sowie bei Patienten mit einer grossen Anzahl atypischer Muttermale, wie in *Abbildung 2* (dysplastisches Nävus-Syndrom) sichtbar.

«Zeichen des hässlichen jungen Entleins»

Eine ebenfalls weit verbreitete Form der klinischen Diagnostik ist das «Zeichen des hässlichen jungen Entleins». Dieses Zeichen wurden von einer französischen Gruppe um Jean-Jacques Grob beschrieben (3). In Analogie zum Märchen von Hans Christian Andersen handelt es sich um ein Muttermal, welches sich von denen der eigenen und der Geschwister des Patienten unterscheidet und aus diesem Grund (unabhängig von den ABCD-Kriterien) die Aufmerksamkeit des Untersuchers auf sich zieht (vgl. *Abbildung 3*). Beispiele: Bei einem Patienten mit eher grossen und hellen Muttermalen ist ein kleines und dunkles Muttermal auffällig. Dagegen wird bei einem Patienten mit familiären zahlreichen kleinen und stark pigmentierten Muttermalen ein relativ helles und grösseres Muttermal dem Untersucher auffallen. Diese Methode hat den Vorteil, dass die Untersuchung sehr schnell erfolgt und keinerlei Vorkenntnisse erfordert. Es existieren aber keine Daten zur Genauigkeit dieser diagnostischen Methode. Es scheint vielmehr, dass frühe Melanome leicht übersehen werden, wenn sich vorwiegend auf dieses Kriterium gestützt wird.

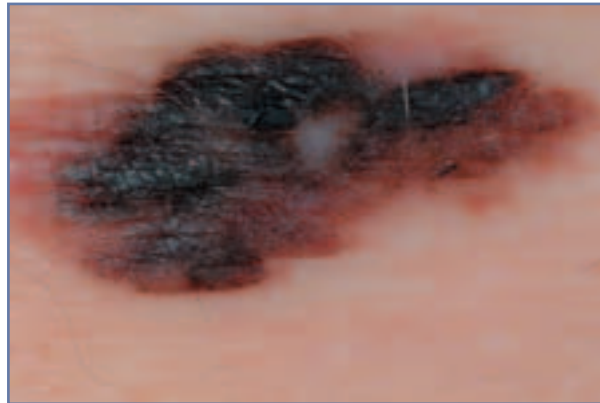


Abbildung 1: Klinisches Bild eines Melanoms (Breslow 0,8 mm, Clark III) in der Lendengegend eines 67-jährigen Patienten. Asymmetrische Läsion in 2 Achsen mit unregelmässiger Randbegrenzung, Farben von schwarz bis weiss und einem Durchmesser von mehr als 2 cm.



Abbildung 2: Übersichtsaufnahme des Rückens eines Patienten mit einem dysplastischen Nävus-Syndrom.



Abbildung 3: Übersichtsaufnahme des Rückens einer Patientin mit einem dysplastischen Nävus-Syndrom. Diese Abbildung illustriert das «Zeichen des hässlichen jungen Entleins», denn die Läsion ähnelt zwar anderen Muttermalen, auch denen der Geschwister, unterscheidet sich jedoch deutlich von diesen durch seine Grösse und Form.

Grenzen der klinischen Untersuchungsregeln

Die beiden beschriebenen klinischen Untersuchungskriterien sind vor allem für die Diagnostik früher Tumorstadien sowie für Patienten mit einer grossen Anzahl atypischer Muttermale (dysplastisches Nävus-Syndrom) relativ ungenau. Denn auch kleine, frühe Melanome können symmetrisch sein, eine regelmässige Form und homogene Farbe besitzen und einen Durchmesser von unter 5 mm haben. Diese frühen Melanomstadien lassen sich

klinisch nicht von den anderen Muttermalen des Patienten unterscheiden.

Dysplastische (bzw. atypische) Nävi sind Muttermale, die als potenzielle Melanomvorstufen angesehen werden (4). Patienten mit solchen dysplastischen Nävi haben ein deutlich erhöhtes Risiko, im Leben ein Melanom zu entwickeln. Zu beachten: Häufig werden die Begriffe dysplastisch und atypisch synonym gebraucht. Unserer Meinung nach sollte der Term dysplastischer Nävus für die Histopathologie reserviert bleiben (5, 6, 7).

Bei atypischen Nävi handelt es sich um Muttermale, die klinische Merkmale von Melanomen haben und bei denen aufgrund der klinischen Untersuchung ein Melanom nicht ausgeschlossen werden kann. Histologisch finden sich in diesem dysplastischen Muttermalen ebenfalls Zeichen der Atypie sowie bereits einige diskret ausgeprägte Melanomkriterien. Patienten mit einem dysplastischen Nävus-Syndrom haben häufig mehrere Hunderte solcher atypischer Muttermale (vgl. *Abbildung 2*). Wegen der oft schwierigen klinischen Diagnostik empfiehlt sich bei diesen Patienten eine multidisziplinäre dermatologische Betreuung, welche eine regelmässige klinische und dermoskopische Untersuchung beinhalten sollte.

Ganzkörperübersichtsfotografie (Total Body Photography)

Die Ganzkörperübersichtsfotografie wird in den Vereinigten Staaten bereits seit mehreren Jahrzehnten neben der standardmässigen klinischen Untersuchung eingesetzt (8–11). In Europa wird diese Technik erst in einigen wenigen Zentren routinemässig eingesetzt, wird aber auch hier immer beliebter (12). Das Verfahren: Es wird eine Serie standardisierter und reproduzierbarer Übersichtsfotografien angefertigt. Hierzu werden die Patienten in definierte Positionen gebracht, welche die Inspektion der grösstmöglichen Hautoberfläche zulassen. Diese Fotografien werden während der Konsultation entweder auf einem Diaprojektor oder einem Computerbildschirm angesehen (*Abbildung 4*) und direkt mit der Körperoberfläche des Patienten verglichen. Auf diese Weise können solche Muttermale, die sich in Form, Farbe und Grösse verändert haben, identifiziert werden. Die Digitalfotografie ist dabei besonders vorteilhaft, da die Bilder einfach vom Computer abrufbar sind und Details beliebig auf dem Bildschirm vergrössert werden können (vgl. *Abbildung 5*). Ein weiterer Pluspunkt dieser Methode ist, dass die Bilder auch direkt ausgedruckt und dem Patienten zur Selbstuntersuchung mitgegeben werden können. Alternativ können die digitalen Bilder auch auf eine CD-Rom übertragen und dem überweisenden Arzt zugesandt werden.



Abbildung 4: Bildschirmmausschnitt eines Systems für digitale Ganzkörperübersichtsfotografie, wie wir es in unserer Spezialsprechstunde verwenden.



Abbildung 5: Digital vergrösserte Detailaufnahme eines Muttermals (rechts). Diese Abbildung verdeutlicht die Vorteile eines digitalen Systems gegenüber der Ganzkörperübersichtsfotografie.

Differenzialdiagnostik bei pigmentierten Läsionen

Die schwierige Diagnostik pigmentierter Hautläsionen erfordert die Kenntnis der Differenzialdiagnosen bei diesem klinischen Bild.

Zur Gruppe der Hauttumoren gehören neben den Melanomen auch die pigmentierten *Basaliome* (Basalzellkarzinome). Innerhalb der Gruppe der Melanome werden unterschieden (v.a.):

- ▲ das oberflächlich spreitende Melanom (SSM)
- ▲ das noduläre Melanom (NNM)
- ▲ die Lentigo maligna melanoma (LMM)
- ▲ das akrolentiginöse Melanom (ALM) sowie
- ▲ das amelanotische Melanom (nicht pigmentiert!)

Weiterhin existiert die grosse Gruppe der *pigmentierten melanozytären Nävi* (Kompo und Nävus, Junktionsnävus etc.)

und nicht zuletzt eine Gruppe von *benignen Läsionen* wie zum Beispiel die *pigmentierten seborrhoischen Keratosen* und *vaskuläre Läsionen* (Angiome, Angiokeratome).

Wegen der oben beschriebenen Grenzen der klinischen Untersuchung mit dem «unbewaffneten Auge» werden in der Praxis viele gutartige Läsionen als Melanom missdiagnostiziert, was zu unnötigen chirurgischen Eingriffen (und Kosten) führt. Auf der anderen Seite werden aber auch Melanome nicht als solche erkannt, beziehungsweise die Diagnose wird erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt. In der Tat kann gerade die Melanomdiagnostik sehr schwierig sein, da einige Melanome (glücklicherweise eine Minderheit) gutartige Läsionen quasi imitieren können.

Als Lösung aus diesem Dilemma könnte man – theoretisch – bei Risikopatienten systematisch *alle* Muttermale chirurgisch



Abbildung 6: Dermoskopie: Nach Auftragen eines Tropfens Immersionsflüssigkeit wird die Handlupe auf die Haut aufgesetzt und die Läsion durch die Optik untersucht.

entfernen, was wegen der grossen Anzahl der Muttermale unrealistisch und sehr kostspielig wäre. Zudem weiss man aus Erfahrungen in den USA, wo noch bis in die Achtzigerjahre systematische «Nävektomien» (Entfernung aller Muttermale) bei Risikopatienten durchgeführt worden sind, dass ein hoher Anteil solcher Patienten im weiteren Verlauf dennoch ein Melanom entwickelte. Dies erklärt sich aus der inzwischen bekannten Erkenntnis, dass etwa 60 Prozent aller Melanome aus vorbestehenden Muttermalen und zirka 30 bis 40 Prozent «de novo» (in unbefallener Haut) entstehen. Mittlerweile sind Nävektomien vollständig aufgegeben worden.

Aus diesem Grund braucht man eine nichtinvasive diagnostische Methode, die es ermöglicht, eine grosse Anzahl von Pigmentläsionen der Haut zu untersuchen, und deren Diagnosegenauigkeit deutlich über der der klinischen Untersuchung liegt.

Dermoskopie

Bei der Dermoskopie handelt es sich um ein nichtinvasives mikroskopisches Verfahren zur Differenzialdiagnostik von pigmentierten Läsionen der Haut sowie zur Frühdiagnostik des Melanoms (13, 14). Das Prinzip: Unter Normalbedingungen reflektiert Licht an der Hautoberfläche und dringt nur sehr wenig in die Haut ein. Das Auftragen eines Immersionsmediums (Alkohol, Öl oder Wasser) zwischen Hautoberfläche und Dermatoskop lässt die Hornschicht transparent erscheinen (ermöglicht eine optische Ankopplung von Glasplatte und Haut). Das Licht kann

in die Haut eindringen und die tieferen Hautschichten ausleuchten. Mit Hilfe eines optischen Vergrösserungssystems können Strukturen bis in die retikuläre Dermis eingesehen werden.

Die meisten Dermatologen verwenden einfache Handlupen (Dermoskope mit 10- bis 20facher Vergrösserung, vgl. *Abbildung 6*). Diese dermoskopischen Strukturen wurden zu Beginn der Achtzigerjahre hauptsächlich von Morphologen aus Deutschland und Österreich beschrieben mit Kriterien wie Pigmentnetz, Globuli, Punkte, Pseudopodien, blauweisslicher Schleier. Die histopathologische Korrelation der dermoskopischen Kriterien ist sehr genau bekannt, sodass die dermoskopische Untersuchung einer Pigmentläsion direkte Rückschlüsse auf deren Histopathologie zulässt (15, 16).

Die präzise Analyse von Farben ist sehr wichtig in der dermoskopischen Diagnostik, denn sie liefert nicht nur Informationen über die Natur der sichtbaren Struktur, sondern auch über deren genauen Lokalisation.

Beispiel: Melanin in den obersten Hautschichten (Stratum corneum sowie den oberen Schichten der Epidermis) er-

scheint in der Dermoskopie schwarz. Befindet sich dasselbe Pigment etwas tiefer im Bereich der dermo-epidermalen Junktionszone, erscheint es hell- bis dunkelbraun. Befindet sich das Melaninpigment dagegen in der Dermis, erscheint es blau. Diese Effekte hängen mit den optischen Eigenschaften der Haut und der Tatsache zusammen, dass Licht verschiedener Wellenlängen dort gestreut wird.

Abbildung 7 zeigt eine pigmentierte Läsion der Haut, wie sie in der klinischen Untersuchung bei hoher Vergrösserung gesehen werden kann. Zum Vergleich zeigt *Abbildung 8* das dermoskopische Bild dieser Läsion mit verzweigten Streifen, einem unregelmässigen Pigmentnetzwerk, beginnendem blauweisslichem Schleier sowie im Zentrum unregelmässigen Punkten und Globuli.

Die dermoskopische Untersuchung gilt unter Dermatologen als der Standard in der Melanomdiagnostik und wird routinemässig in der Praxis eingesetzt. Die Methode erfordert spezifische Vorkenntnisse der Histopathologie der Haut und ein grosses Mass an Erfahrung. Untersuchungen einer österreichischen Arbeits-



Abbildung 7: Klinisches Bild eines schwer abgrenzbaren Melanoms (Breslow). Es handelt sich um eine relativ symmetrische Läsion mit einer regelrechten Begrenzung und homogen dunkelbrauner Färbung.

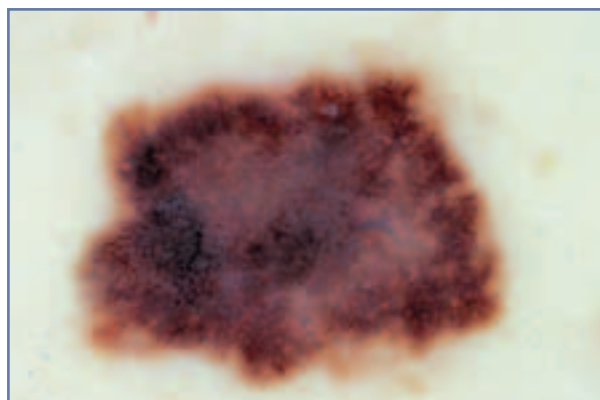


Abbildung 8: Dermoskopisches Bild der Läsion in *Abbildung 7*. Man erkennt verschiedene dermoskopische Strukturen, wie unter anderem verzweigte Streifen, ein unregelmässiges Pigmentnetzwerk, ein beginnender blauweisslicher Schleier sowie im Zentrum unregelmässige Punkte und Globuli.

gruppe konnten zeigen, dass bei unerfahrenen Untersuchern die Diagnosegenauigkeit schlechter als die der klinischen Untersuchung ist. Dagegen führt die Dermoskopie durch einen erfahrenen Untersucher zu einer hohen Treffsicherheit in der Melanomdiagnostik. Pehemberger et al. fanden in einer Studie für das oberflächlich spreitende Melanom eine Zunahme der Diagnosegenauigkeit von 54 Prozent (klinische Untersuchung) auf 91 Prozent (dermoskopische Untersuchung).

Verfahren im Experimentalstadium

Da die Haut von aussen einfach und schnell einer Untersuchung zugänglich ist, wurden in der Vergangenheit fast alle bildgebenden Verfahren auch auf die Haut angewandt. Speziell für die Melanomdiagnostik existieren augenblicklich zwei viel versprechende Ansätze, die sich allerdings noch im Versuchsstadium befinden:

Zum einen handelt es sich um *hochauflösenden Ultraschall* (> 20 Mhz) (17); bei dieser Frequenz beträgt die Eindringtiefe zirka 12 mm. Diese Technik erlaubt zwar keine direkte Diagnosestellung (da sich ein Melanom als eine unspezifische hypoechogene, schwarze Zone darstellt), doch erlaubt sie eine präoperative Abschätzung der Tumordicke, welche klare Konsequenzen für die Therapieentscheidung (ggf. Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten) hat. Die Abgrenzung von Tumor und entzündlichem Tumorfiltrat, wie es histologisch häufig beim Melanom gefunden wird, kann mitunter schwierig sein, sodass die Tumordicke eher überschätzt wird.

Ein weiterer sehr viel versprechender neuer Ansatz ist die *konfokale Mikrosko-*

pie (18, 19). Diese erlaubt eine horizontale Beurteilung einer Läsion bis in tiefen Schichten der Dermis, was ihr den Namen «optische Biopsie» verliehen hat. Aufgrund der limitierten Eindringtiefe eignet sich die konfokale Mikroskopie schlecht für die präoperative Tumordickenbestimmung, dafür aber hervorragend für die Diagnostik, da man sehr deutlich atypische Melanozyten in der Epidermis erkennen kann (19).

Diese betrifft auch die histopathologischen Zeichen der pagetoiden Migration von atypischen Melanozyten in die Epidermis, welche typisch für das Melanom sind. Die Technik ist augenblicklich noch wenigen Zentren vorbehalten, doch wird die nächste Gerätegeneration, die wesentlich kleiner und handlicher als die bestehende sein wird, diese Technik vielleicht für die Praxen zugänglich machen. ▲

PD Dr. med. Ralph P. Braun
(Korrespondenzadresse),
Prof. Dr. med. Lars French,
Prof. Dr. med. Jean-Hilaire Saurat

Clinique et policlinique de dermatologie
et vénéréologie
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)
Rue Micheli-du-Crest 24
1211 Genève
E-Mail: braun@melanoma.ch

Quellen:

- Balch, C.M. et al.: Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19 (16): 3635–3648.
- Balch, C.M. et al.: Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19 (16): 3622–3634.
- Grob, J.J., Bonerandi, J.J.: The «ugly duckling» sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening [letter; comment]. *Arch Dermatol* 1998; 134 (1): 103–104.
- Seab, J.A.: Dysplastic nevi and the dysplastic nevus syndrome. *Dermatol Clin* 1992; 10 (1): 189–201.
- Elder, D.E. et al.: The dysplastic nevus syndrome: our definition. *Am J Dermatopathol* 1982; 4 (5): 455–460.

- Elder, D.E. et al.: a biography and annotated bibliography. *Hum Pathol* 1999; 30 (5): 491–497.
- English, D.R. et al.: The dysplastic naevus syndrome in patients with cutaneous malignant melanoma in Western Australia. *Med J Aust* 1986; 145 (5): 194–198.
- Kopf, A.W.: Techniques of cutaneous examination for the detection of skin cancer. *Cancer* 1995; 75 (2 Suppl): 684–690.
- Nehal, K.S. et al.: Use of and beliefs about baseline photography in the management of patients with pigmented lesions: a survey of dermatology residency programmes in the United States. *Melanoma Res* 2002; 12 (2): 161–167.
- Slue, W. et al.: Total-body photographs of dysplastic nevi. *Arch Dermatol* 1988; 124 (8): 1239–1243.
- Slue, W.E.: Total body photography for melanoma surveillance. *N Y State J Med* 1992; 92 (11): 494–495.
- Malvey, J., Puig, S.: Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol* 2002; 20 (3): 297–304.
- Braun, R.P., Rabinovitz, H., Oliviero, M., Kopf, A.W., Saurat, J.H., Thomas, L.: Dermatoscopie des lésions pigmentées. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129 (2): 187–202.
- Braun, R.P., Saurat, J.H., French, L.E.: Dermoscopy of pigmented lesions: a valuable tool in the diagnosis of melanoma. *Swiss Med Wkly* 2004; 134 (7–8): 83–90.
- Braun, R.P., Kaya, G., Masouye, I., Krischer, J., Saurat, J.H.: Histopathologic correlation in dermoscopy: a micropunch technique. *Arch Dermatol* 2003; 139 (3): 349–351.
- Yadav, S. et al.: Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy). *Am J Dermatopathol* 1993; 15 (4): 297–305.
- Happe, M. et al.: High resolution 20 Mhz ultrasound diagnosis in dermatology for noninvasive imaging of malignant melanomas. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 1997; 91 (4): 347–353.
- Ruocco, E., Argenziano, G., Pellacani, G., Seidenari, S.: Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg* 2004; 30 (2 Pt 2): 301–310.
- Charles, C.A. et al.: Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. *Skin Res Technol* 2002; 8 (4): 282–287.

Die Guidelines der FMH zu Behandlung und Follow-up des Melanoms befinden sich augenblicklich in Überarbeitung. Eine aktualisierte Version wird in Kürze erwartet.