

## Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der „Stromareaktion“ beim malignen Melanom

### I. Vascularisation und Prognose\* \*\*

Otto P. Hornstein und F. Weidner

Dermatologische Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. O. P. Hornstein)  
und Arbeitsgemeinschaft „Malignes Melanom“ (Leiter: Prof. Dr. K. W. Kalkoff) Freiburg i. Br.

Eingegangen am 8. November 1972

### Investigations on the Prognostic Significance of the “Stroma Reactivity” to Malignant Melanoma

#### I. Vascularization and Prognosis

*Summary.* In histopathology there are many difficulties in the evaluation of the histological features of malignant melanoma and of the surrounding tissue reactivity with regard to prognosis.

As a contribution to this problem we studied the influence of stroma variations on the prognosis of malignant melanoma. We selected some defined histological criteria of vascularization and investigated their incidence in 100 melanoma patients with reference to either 5 years' survival free of symptoms or death or relapse, within this period.

Among 97 prognostically informative cases of malignant melanoma from 6 Dermatological Departments in W. Germany which co-operate as a special “Arbeitsgemeinschaft” for some years, the prognosis was “poor” in 55 and “good” in 42. The microscopic examination was carried out in several virtually defined “compartments” of the tumor section and thus yielded more differentiated results than a general survey on the melanoma as a whole.

In many cases we found vasodilatation and/or increased proliferation of vessels within the melanoma or surrounding it, only a varying proportion of them representing lymphatics. These criteria of vascularization were more often combined with a marked tendency to “poor” prognosis when localized in the superficial tumor area than when they were in the center or in the tumor's surrounding tissue. This may explain why even superficial irritations promote early metastasization of malignant melanoma cells. Furthermore tumor cells within blood vessels or lymphatics were observed being accompanied by a rather high incidence of “poor” prognosis. With regard to necrosis of tumor cells and/or hemorrhage into the tumor parenchyma similar but less distinct relations to impaired prognosis were detected.

*Zusammenfassung.* Es ist für den Histopathologen äußerst schwierig, beim malignen Melanom über die globale Malignität hinaus eine prognostische Aussage zu treffen. Wir griffen daher dieses Problem am Beispiel der Stromaveränderungen des malignen Melanoms erneut auf. Dabei untersuchten wir zunächst die prognostische Bedeutung einiger möglichst genau definierter histologischer Kriterien der Vascularisation anhand von 100 mindestens 5 Jahre klinisch nachbeobachteten Melanom-Fällen. Unter diesen Patienten aus 6 in der „Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom“ kooperierenden Dermatologischen Universitätskliniken hatten 55 im gleichen Zeitraum eine „schlechte“ und 42 eine „gute“ Prognose (3 waren prognostisch uninformativ).

\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

\*\* Herrn Professor Erich Müller, Erlangen, zum 70. Geburtstag gewidmet.

Anstelle einer globalen histologischen Beurteilung wurden die Tumorschnittfläche und ihre Umgebung in mehrere gedachte „Kompartimente“ unterteilt. Dabei fanden wir oft Vasodilatation und/oder quantitativ verstärkte Gefäßproliferation innerhalb oder unterhalb des Melanoms. Diese Kriterien der Vascularisation, die sich nur teilweise auf Lymphgefäße bezogen, waren besonders bei Auftreten am oberen Tumorpole, weniger deutlich auch im Zentrum oder außerhalb des Melanoms, mit ungünstiger Prognose korreliert. Damit wird der fördernde Einfluß bereits oberflächlicher äußerer Irritationen des malignen Melanoms auf dessen Frühmetastasierung unterstrichen. Des weiteren deuten intravasale Tumorzell-Einbrüche auf eine hohe, wenn auch nicht generelle Koinzidenz mit ungünstigem Verlauf hin. Ähnliche, prognostisch schwächere Tendenzen ergaben sich bezüglich des Vorkommens von partiellen Tumor-Nekrosen oder/und von hämorrhagischen Extravasaten.

Die frühe Metastasierungsneigung des malignen Melanoms hat verschiedene Autoren veranlaßt, den Einfluß seiner histologischen Strukturmerkmale auf die Prognose zu untersuchen (Allen u. Spitz, 1953; Lane *et al.*, 1958; Delacrétaux u. Jaeger, 1960; Mehnert u. Heard, 1965; Andrade, 1966; Bolgert u. Le Sourd, 1966; Clark *et al.*, 1966; Herzberg, 1967; Korting *et al.*, 1967; Nussbaumer, 1967; Williams *et al.*, 1968; Hardmeier *et al.*, 1968; Gertler u. Thormann, 1968; Jones *et al.*, 1968; Klostermann u. Heite, 1972; Gartmann, 1972; Gartmann u. Tritsch, 1972). Dabei wurde diese Frage auch hinsichtlich der „Stromareaktion“ geprüft (Andrade, 1966; Bolgert u. Le Sourd, 1966; Korting *et al.*, 1967; Hardmeier *et al.*, 1968; Williams *et al.*, 1968; Gartmann u. Tritsch, 1972; Gartmann, 1972), ohne daß bei den einzelnen Kriterien Übereinstimmung erzielt werden konnte. Obwohl unter tumorbedingter „Stromareaktion“ ein zell- und gefäßreiches Umgebungsmesenchym zu verstehen ist (Böhmig, 1930), haben bisher beim malignen Melanom die Kriterien der Vascularisation gegenüber der entzündlichen Infiltration nur ein untergeordnetes prognostisches Interesse gefunden. Ferner erschweren nicht selten ein zu kleines Patientengut, ungleiche Prognose-Gruppen oder mangelnde Nachprüfung des klinischen Status der Überlebenden mit „günstiger“ Prognose eine vergleichende Bewertung der histologischen Kriterien.

Da sich Aussagen zur Prognose nicht nur auf einzelne histologische Kriterien stützen lassen, haben Hardmeier *et al.* den Versuch einer „Mehrfaktorenanalyse“ unternommen. Dennoch erscheint uns die prognostische Relevanz einer globalen „Stromareaktion“ fraglich, wenn nicht zwischen den Einzelkriterien der Vascularisation einerseits und der entzündlichen Zellinfiltration andererseits unterschieden wird.

Wir haben daher das Problem neu aufgegriffen und in dieser Studie an einem größeren Untersuchungsmaterial einige histologische Kriterien der Vascularisation beim malignen Melanom in ihrer Beziehung zu dessen Prognose untersucht.

### Material und Methode

Als Untersuchungsmaterial standen uns im Rahmen der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten „Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom“ aus 6 Dermatologischen Universitätskliniken die histologischen Präparate von 100 Fällen mit gesicherten primären Melanomen zur Verfügung. Auswahlkriterium war eine mindestens 5jährige Nachbeobachtungszeit seit Behandlungsbeginn des Primärtumors. Andere Kriterien, z. B. die Bestehensdauer des Tumors vor Therapiebeginn, die Lokalisation, das Geschlecht und das Alter des Patienten,

blieben außer Betracht. Eine gewisse Inhomogenität des Krankengutes mußte somit in Kauf genommen werden, da bei einer Auslese nach weiteren Gesichtspunkten das verfügbare Material für eine Statistik zu klein geworden wäre. Sämtliche Patienten wurden über mindestens 5 Jahre oder bis zum Zeitpunkt des Todes regelmäßig klinisch und röntgenologisch nachuntersucht. 3 Fälle schieden wegen Todes aus Tumor-unabhängiger Ursache für unsere Studie aus.

1. Die 97 prognostisch informativen Fälle waren klinisch folgendermaßen einzustufen:

1 a. Klinisches Stadium:

Stadium I (mit unverdächtigen regionären Lymphknoten)	79 Fälle
Fragliches Stadium I (unsicherer Tastbefund der regionären Lymphknoten)	11 Fälle
Stadium II (metastaseverdächtige regionäre Lymphknoten, oder regionale Hautmetastasen)	7 Fälle

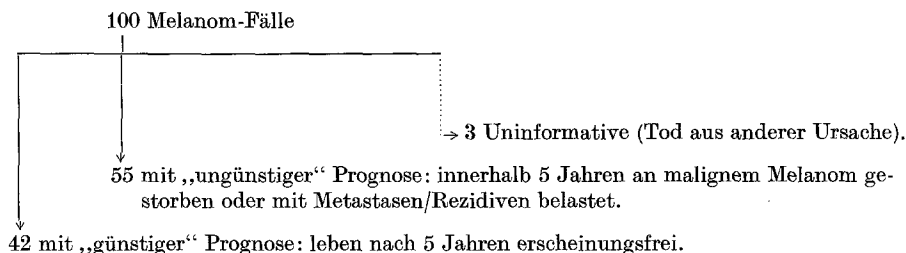
1 b. Art der Therapie<sup>1</sup>:

Operation nach <i>fraktionierter</i> Röntgennahbestrahlung (8000—16000 r)	19 Fälle
Operation <i>sofort nach einzeitiger</i> Röntgennahbestrahlung (6000—8000 r)	12 Fälle
Operation <i>ohne</i> Vorbestrahlung	66 Fälle

1 c. Art der Anaesthetie:

Vollnarkose (Epontol®-Lachgas bzw. Inaktin-Halothan®)	83 Fälle
Lokalanaesthetie	13 Fälle
Leitungsanaesthetie	1 Fall

2. Die Aufteilung in Prognose-Gruppen ergab<sup>2</sup>:



3. Für das *methodische Vorgehen* haben wir einerseits die Kriterien der Vascularisation festgelegt, andererseits die Schnittfläche jedes histologischen Präparates in definierte „Kompartimente“ aufgeteilt (Abb. 1). Auch andere mit dem Tumor direkt oder indirekt zusammenhängende vasculäre Phänomene wurden bewertet (vgl. 3. a  $\gamma$  und 3. a  $\delta$ ). Dieses Vorgehen wurde bisher beim malignen Melanom nicht angewandt. Wir gingen davon aus, daß innerhalb und in der Umgebung des malignen Melanoms quantitative und qualitative Unterschiede der Vascularisation vorkommen können, die nur bei stratigraphischer bzw. histotoper Aufteilung des Schnittpräparates und getrennter Auswertung der einzelnen Felder vergleichbar sind. Durch diese mikroskopisch und statistisch aufwendige Methode werden Unterschiede erfaßt, die bei einer nur globalen Beurteilung der Gesamtschnittfläche verborgen bleiben würden.

3 a. *Histologische Kriterien der Vascularisation:*

$\alpha$ ) Lumenweite von Kapillaren, Venolen und Lymphgefäßen: dilatiert — stark dilatiert = „*Vasodilatation*“ (eng — mittel — mäßig dilatiert: nicht als Dilatation bewertet).

$\beta$ ) Quantitatives Verhalten von Kapillaren, Venolen, Lymphgefäßen: viele — sehr viele = „*Verstärkte Gefäßproliferation*“ (wenige — mäßig viele: nicht als verstärkte Proliferation bewertet).

1 Jede der 6 Kliniken führte grundsätzlich ihre bevorzugte, dann von der „Arbeitsgemeinschaft“ als verbindlich festgelegte Therapie durch.

2 Die Aufteilung in Prognose-Gruppen erfolgte erst *nach* der histologischen Auswertung.

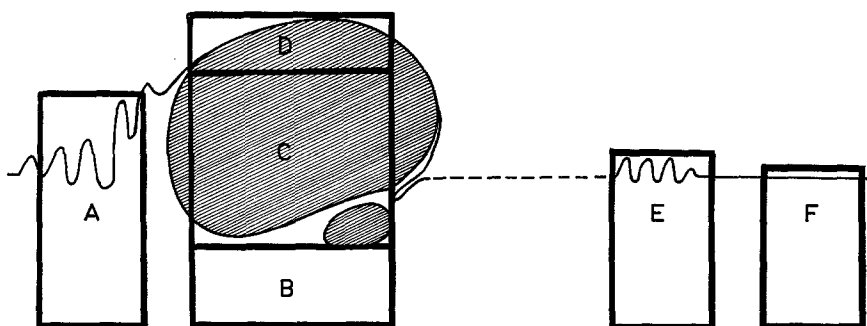


Abb. 1. Schematische Darstellung der gedachten histologischen Kompartimente zur differenziellen Beurteilung histologischer Kriterien der „Stromareaktion“ beim malignen Melanom. A tumornah seitlich angrenzend; B außerhalb des unteren Tumorpols; C unterer und mittlerer Anteil der Tumormasse; D oberer Tumorpole; E Grenzflächen-aktive Randzone; F Grenzflächen-inaktive Randzone

γ) „Tumorzell-Einbrüche“ in Blut- oder Lymphgefäße.

δ) „Nekrosen und/oder hämorrhagische Extravasate“.

Diese Kriterien hatten wir in Voruntersuchungen festgelegt. Dabei interessierten alle von der Norm abweichenden, vermutlich Metastase-fördernden (Herzberg, 1964; Miescher, 1955) Veränderungen an den Endgefäßen, wobei aus später zu erörternden Gründen für prognostische Belange nicht zwischen Blut- und Lymphgefäßen unterschieden wurde. Arteriolen wurden nicht berücksichtigt.

Hinsichtlich Lumenweite und Häufigkeit von Endgefäßen handelte es sich um Schätzgrößen; auch das Vorkommen von Tumorzelleinbrüchen, Nekrosen im Tumorporenchym und/oder hämorrhagischen Extravasaten war nur qualitativ zu beurteilen.

Die für jedes histologische Kriterium getrennt aufgezeichneten Werte wurden später von demselben Untersucher nochmals überprüft. Sofern sich unsichere Bewertungen einzelner Kriterien ergaben oder bestätigten, wurden sie von der prognostischen Auswertung ausgeschlossen.

### 3b. Bewertung nach Kompartimenten bzw. histotopen Zonen:

Die Untersuchungen erfolgten für jedes Kriterium nicht nur global, sondern differenziell nach einer Einteilung der Tumorschnittfläche in „Kompartimente“ (Abb. 1).

Im engeren Melanom-Bereich wurde zwischen der seitlich angrenzenden tumornahen Zone (A), der Zone außerhalb des unteren Tumor-Pols (B), dem unteren und mittleren Anteil der Tumormasse (C) und dem oberen Tumor-Pol (D) unterschieden. Der tumorfernere Bereich wurde gegebenenfalls in eine grenzflächen-aktive Zone (E) und eine grenzflächen-inaktive Randzone (F) aufgeteilt. Es wurden also auch Kompartimente berücksichtigt, die bei der Beurteilung nur fakultativ eine Rolle spielen, wie etwa E im Sinne einer Melanosis praeblastomatosa circumscripta (Morbus Dubreuilh), die in 28 Fällen nachweisbar war. Bei flachen malignen Melanomen entfällt das Kompartiment D.

### 3c. Auswertung und Statistik:

Die bei jedem Fall in ihren Häufigkeiten ermittelten Kriterien der Vascularisation wurden getrennt nach Prognose-Gruppen ausgewertet und den Kompartimenten der verschiedenen Ausgangskollektive prozentual zugeordnet. Nach Gegenüberstellung der prozentualen Häufigkeiten in beiden Prognose-Gruppen wurde für jedes Kriterium die Vertrauensgrenze der kritischen Wahrscheinlichkeit (= „Wkrit“) berechnet, bis zu welcher die verglichenen Verhältnisse in beiden Gruppen verschieden sind<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Wir danken Herrn Dipl.-Phys. G. Heil, Physikal. Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, für statistische Unterstützung.

### 3d. Terminologischer Standard:

„Kompartiment“ (oder Zone): Bestimmter Abschnitt der histotop unterteilten Tumorschnittfläche oder Tumorumgebung.

„Integral“: Bezug auf die *gesamte* histologische Tumorschnittfläche und Tumorumgebung i. S. einer zusammenfassenden Wertung aus den einzelnen Kompartimenten.

„Wkrit“: Prozentuale Vertrauensgrenze (Binomialverteilung), bis zu welcher die untersuchten Häufigkeitsverhältnisse hinsichtlich eines histologischen Kriteriums in beiden Prognose-Gruppen statistisch verschieden sind (der sich auf 100 % ergänzende Wert ist die sog. „Irrtumswahrscheinlichkeit“).

## Ergebnisse

„*Vasodilatation*“ fand sich in 69 der 100 untersuchten Melanomfälle. Dabei betraf der Hauptanteil die Kompartimente B (57 %) und D (43 %).

Aus Abb. 2<sup>4</sup> geht hervor, daß im Bereich von D das Kriterium „*Vasodilatation*“ bei ungünstiger Prognose wesentlich häufiger auftritt als bei günstiger Prognose (79,6 % Wkrit). In B und C liegen die statistischen Vertrauensgrenzen für das Überwiegen einer „*Vasodilatation*“ bei ungünstiger Prognose bereits deutlich niedriger (46,7 bzw. 50,7 % Wkrit) und sind in den übrigen Kompartimenten praktisch zu vernachlässigen.

Dies bedeutet, daß bei „*Vasodilatation*“ *besonders am oberen Tumorphol.* in zweiter Linie in der Tumorthauptmasse und unterhalb des Melanoms, eine *prognostisch ungünstige Tendenz* erkennbar wird. Bei integraler Beurteilung, also ungeachtet einer histotopen Aufgliederung, ergaben sich gleichfalls und noch etwas verstärkt Beziehungen zur ungünstigen Prognose (84,2 % Wkrit), da beim Kriterium „*Vasodilatation*“ in den einzelnen Kompartimenten keine gegenläufigen Tendenzen bestehen.

Wir untersuchten ferner die prognostische Bedeutung einer quantitativ „*verstärkten Gefäßproliferation*“, die in 76 % Melanomfällen in irgendeinem Kompartiment besonders häufig anzutreffen war.

Abb. 3 zeigt, daß dieses histologische Kriterium wiederum *im oberen Tumorbereich (D)* mit hoher statistischer Vertrauensgrenze (88,6 % Wkrit) *die Patienten mit ungünstiger Prognose gegenüber denjenigen mit günstiger Prognose bevorzugt* und daß im Kompartiment C ähnliche, wenn auch weniger deutliche prognostische Tendenzen bestehen. Einschränkend gilt für C, daß sich hier eine verstärkte Vascularisation wegen des Proliferationsdrucks durch den Tumor selten so deutlich nachweisen läßt wie etwa in A, B oder D.

Im Gegensatz zur „*Vasodilatation*“ läßt sich bei *integraler* Beurteilung der „*verstärkten Gefäßproliferation*“ keine prognostische Tendenz erkennen (3,2 % Wkrit). Dieses Resultat erklärt sich durch ein den Kompartimenten D, B und C gegenläufiges Verhalten im Kompartiment A; hier ergibt sich eher eine Beziehung zur günstigen Prognose (57,2 % Wkrit), wofür wir bisher keine Erklärung haben.

Die in 37 % Fällen festgestellten „*Tumorzelleneinbrüche in Blut- oder Lymphgefäße*“ wiesen eine *nahezu signifikante Tendenz zum ungünstigen Verlauf* auf: Die Vertrauensgrenze betrug bei integraler Beurteilung 93,6 %, während für eine Aufschlüsselung nach Kompartimenten die Zahl der nachgewiesenen Gefäßeinbrüche zu klein war.

<sup>4</sup> Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Ross, Akadem. Direktor am Patholog. Institut der Universität Würzburg, sei für seine wertvollen Vorschläge zur graphischen Darstellung der Abb. 2 und 3 gedankt.

### Vasodilatation und Prognose des malignen Melanoms

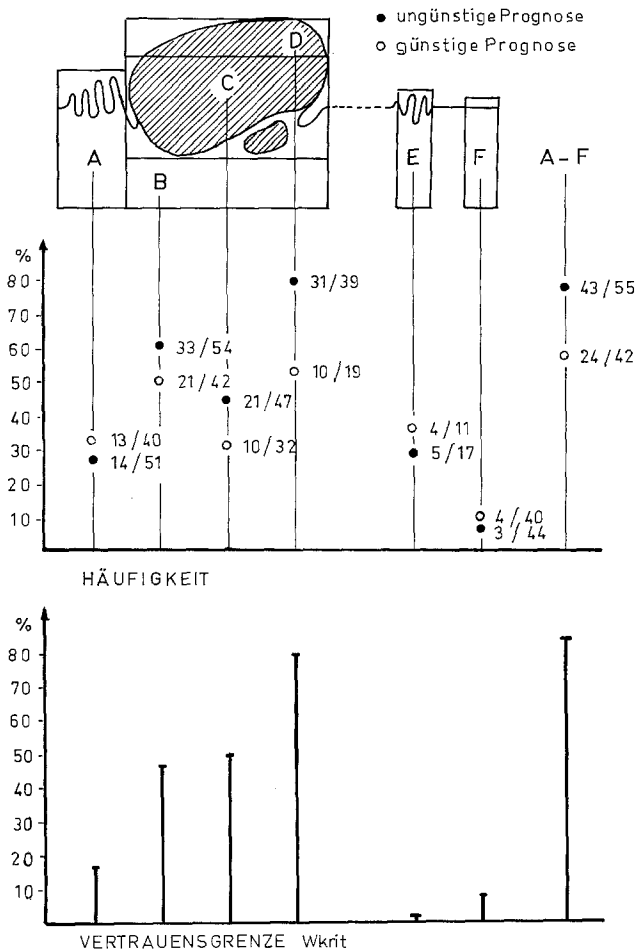


Abb. 2. Das obere Diagramm veranschaulicht das prozentuale Vorkommen des histologischen Kriteriums „Vasodilatation“ in den einzelnen Kompartimenten bei „ungünstiger“ (●) bzw. bei „günstiger“ (○) Prognose. Die das histologische Kriterium aufweisende und die diesbezüglich beurteilbare Fallzahl sind für jede Prognosegruppe als zwei Zahlenwerte angegeben. Im unteren Diagramm finden sich die kritischen Wahrscheinlichkeiten (Wkrit), mit denen sich die Häufigkeiten in beiden Prognosegruppen voneinander unterscheiden. A—F integrale Bewertung der gesamten histologischen Schnittfläche

Die Kriterien „Nekrose und/oder hämorrhagische Extravasate“ fanden wir bei 42% Fällen überwiegend in der oberen Hälfte des Melanoms und ermittelten bei integraler Beurteilung ihr bevorzugtes Vorkommen bei ungünstiger Prognose mit einer Vertrauensgrenze von 65,5%.

Verstärkte Gefäßproliferation  
und Prognose des malignen Melanoms

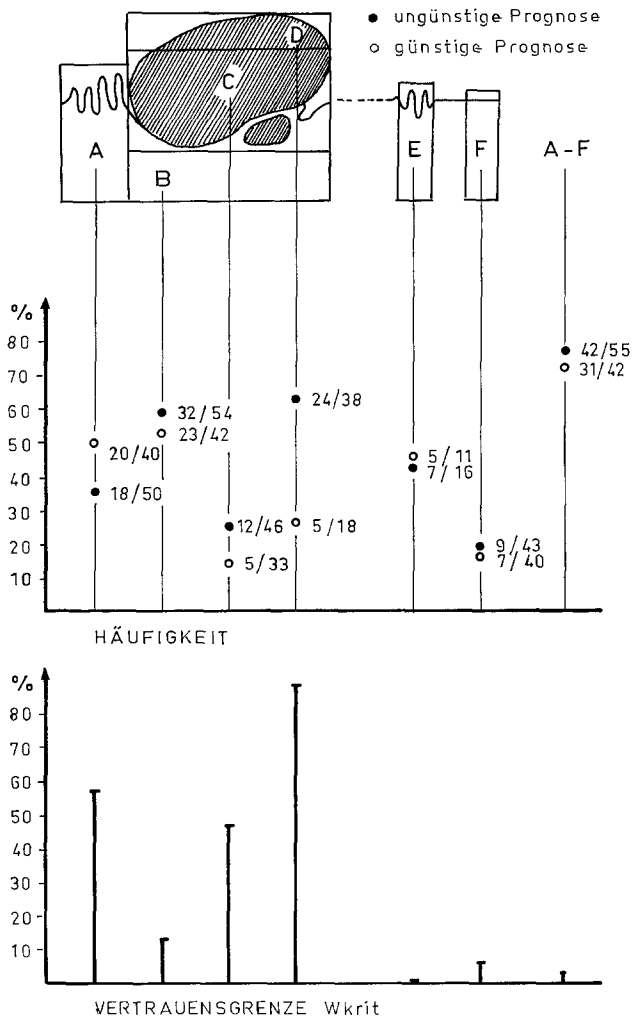


Abb. 3. Das obere Diagramm veranschaulicht das prozentuale Vorkommen des histologischen Kriteriums „verstärkte Gefäßproliferation“ in den einzelnen Kompartimenten bei „ungünstiger“ (●) bzw. „günstiger“ (○) Prognose. Die das histologische Kriterium aufweisende und die diesbezüglich beurteilbare Fallzahl sind für jede Prognosegruppe als zwei Zahlenwerte angegeben. Im unteren Diagramm finden sich die kritischen Wahrscheinlichkeiten (Wkrit), mit denen sich die Häufigkeiten in beiden Prognosegruppen voneinander unterscheiden. A—F integrale Wertung der gesamten histologischen Schnittfläche

### Diskussion

Nach unseren Untersuchungen sind sowohl „Vasodilatationen“ als auch „vermehrte Gefäßproliferationen“, insbesondere bei Vorkommen am oberen Melanom-

pol, als prognostisch ungünstige Zeichen zu bewerten. Der auffällige Bezug gilt allerdings nicht für flache maligne Melanome, bei denen definitionsgemäß das obere Kompartiment entfällt.

Bereits Miescher (1955) wies auf „dünnwandige, dilatierte Gefäße“ als ein möglicherweise mit der Frühmetastasierung verknüpftes Charakteristicum des malignen Melanoms hin. Børgert und Le Sourd (1966) fanden „zahlreiche, sehr dilatierte Gefäße von nahezu angiomatösem Aspekt“, konnten aber — trotz Beschränkung auf einfache histotopische Gesichtspunkte — keine prognostischen Beziehungen eruieren. Herzberg (1964), Nödl (1970) sowie Hardmeier (1969) betonten das häufige Vorkommen von Lymphangiectasien beim malignen Melanom, die als Ausdruck einer eigentümlichen „Stromareaktion“ oder einer „Verstopfung“ durch Tumorzellen aufgefaßt wurden.

Auch das sog. „juvenile Melanom“ (Spitz, 1948), eine atypische, aber benigne Sonderform des Naevuszell-Naevus beim Jugendlichen (Gertler u. Thormann, 1968; Hornstein, 1963), kann gerade subepidermal stark vascularisiert sein. Vasodilatation und verstärkte Gefäßproliferation kommen gelegentlich auch bei banalen Naevuszell-Naevi vor. Subepidermale Gefäßdilatationen bei Pigmentgeschwülsten sind also nur dann mit Tendenz zur ungünstigen Prognose korreliert, wenn ein sicheres malignes Melanom vorliegt.

Oft besteht verstärkte Vascularisation auch in den an ein malignes Melanom angrenzenden, noch präblastomatösen Bezirken. Dieses vasculäre Phänomen ist nicht durchwegs an exophytisches Melanomwachstum gebunden; wir fanden es vereinzelt auch bei flachen Tumorformen bereits deutlich ausgeprägt.

Es erhebt sich die Frage, in wieweit nicht nur Lymphgefäße, sondern auch dünnwandige Blutgefäße — etwa des venösen Capillarschenkels — an der verstärkten Vascularisation teilhaben und die Verschleppung von Tumorzellen begünstigen. Wir konnten nur in 6 % der Fälle *sichere* Lymphangiectasien nachweisen, deren Zahl sich unter Einbeziehung „sinuöser“ Gefäßektasien allerdings auf 46 % erhöhte und damit der von Herzberg (1964) gefundenen Häufigkeit für das Melanom annähernd entspricht. Da viele dieser ausgebucheteten Gefäßräume aber Erythrocyten enthielten, sind primäre oder sekundäre Anastomosen zwischen venösen Blutcapillaren und Lymphgefäßen zu vermuten.

Bei Tumorzelleinbrüchen ließ sich in über der Hälfte der gesicherten Fälle keine eindeutige Unterscheidung zwischen Blut- und Lymphgefäßen treffen, während bei den übrigen Fällen die Tumorzellen annähernd gleich häufig in den beiden Gefäßsystemen gefunden wurden. Eine Trennung nach dem Gefäßtyp erschien uns daher zur Prüfung der Prognosefrage nicht relevant.

Der Nachweis von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäßen ist nicht in jedem Einzelfall mit ungünstiger Prognose verknüpft, da Tumorkompression des abführenden Gefäßschenkels, die Funktion der Mastzellen und Phagocytose von tumorzelligen „Mikrothromben“ von Einfluß sein können. Bedenkt man aber, daß Tumorzellthromben inmitten des Tumors häufig unerkannt bleiben, so ist deren sicherer Nachweis an einem größeren Kollektiv hinsichtlich der von uns festgestellten Tendenz zur ungünstigen Prognose bemerkenswert. Wir messen daher, in Übereinstimmung mit Mehnert u. Heard (1965) sowie Storck (1970), dem *Nachweis von Gefäßeinbrüchen von Melanomzellen aus statistischer Sicht einen ungünstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf* bei. Andersartige Auffassungen (Williams *et al.*, 1968) erklären sich vielleicht daraus, daß die durchschnittliche Ausbeute an auffälligen Tumorzellthromben beim malignen Melanom ohne das zeitraubende Aufsuchen von Gefäßeinbrüchen *einzelner* Tumorzellen für eine statistische Auswertung zahlenmäßig zu gering ist.



Eine besondere Schwierigkeit bei der histologischen Beurteilung von Melanomzelleinbrüchen liegt auch darin, daß „pseudo-alveoläres“ oder geradezu „pseudo-vasculäres“ Melanomwachstum die Erkennung von Gefäßen erschwert oder unmöglich macht.

Exophytisches Melanomwachstum bedingt zunehmende Verdünnung der Epidermis und damit auch Neigung zu Nekrosen und Hämorrhagien in den höher gelegenen Tumorabschnitten. Sie sind nicht nur der Ausdruck einer allgemein gesteigerten Gefäßdurchlässigkeit, sondern nach unseren Befunden wahrscheinlich auch einer erhöhten Metastasierungsbereitschaft. Noch deutlicher weist aber die Tendenz zur ungünstigen Prognose bei bestehender Vasodilatation oder verstärkter Gefäßproliferation im oberen Melanompol darauf hin, daß örtliche, selbst oberflächliche Traumatisierungen die Verschleppung von Melanomzellen begünstigen können.

Wenn wir insbesondere das Bestehen von Vasodilatation oder verstärkter Gefäßproliferation als Symptome eines Trends zur ungünstigen Prognose herausstellen, so gilt dies mit der Einschränkung, daß einzelne untersuchte histologische Kriterien sicher nicht ausschließlich die Prognose bestimmen und daß auch der Zeitpunkt und die Art der Therapie den Verlauf beeinflussen. Von Wichtigkeit können ferner das Melanomvolumen (Klostermann u. Heite, 1972), das Ausmaß der Zellatypien (Gartmann u. Tritsch, 1972) oder die „Leitplankenfunktion“ der Hautanhangsgebilde (Herzberg, 1967) für die Frühmetastasierung sein. Über die prognostische Bedeutung des entzündlichen Zellinfiltrats beim malignen Melanom werden wir in einer weiteren Mitteilung berichten.

### Literatur

- Allen, A. C., Spitz, S.: Malignant melanoma. A clinico-pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* (Philad.) **6**, 1—45 (1953).
- Andrade, R.: Le mélanome malin. Y a-t-il une corrélation entre les caractères histologiques et le pronostic? *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 647—660 (1966).
- Böhmig, R.: Das Krebsstroma und seine morphologischen Reaktionsformen. *Beitr. path. Anat.* **83**, 333—382 (1930).
- Bolgert, M., Le Sourd, M.: A propos de 91 naevo-carcinomes traités depuis 1947. Considérations sur la thérapeutique et le pronostic histologique. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 666—674 (1966).
- Clark, W. H., Jr., From, L., Bernardino, E. A., Mihm, M. C.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* **29**, 705—726 (1969).
- Delacrétaz, J., Jaeger, H.: Die Melanome (Die malignen Melanome). In: *Dermatologie und Venerologie* (hrsg. von H. A. Gottron und W. Schönfeld), Bd. IV, S. 591—632. Stuttgart: G. Thieme 1960.
- Gartmann, H.: Besteht eine Beziehung zwischen dem Grad der Atypie des vorherrschenden Tumorzelltyps und der Prognose eines Melanoms? *Arch. Derm. Forsch.* **244**, 220—221 (1972).
- Gartmann, H., Tritsch, H.: Bedeutung feingeweblicher Befunde für die Prognose des malignen Melanoms. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 857—859 (1972).
- Gertler, W., Thormann, Th.: Struktur und Dignität der Melanocytoeme. *Derm. Wschr.* **154**, 889—900 (1968).
- Grüneberg, T.: Die Ausschaltung des therapeutischen Risikos beim Melanocytoblastom durch ein neues Behandlungsverfahren. *Aesthet. Med.* **10**, 299—303 (1961).
- Hardmeier, T.: Arteriovenöse Aneurysmen beim malignen Melanom. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **44**, 41—44 (1969).

- Hardmeier, T., Nussbaumer, U., Kotnik, G.: Zur prognostischen Bedeutung histologischer Kriterien beim malignen Melanom. *Virchows Arch. Abt. A* **345**, 23—32 (1968).
- Herzberg, J. J.: Das Verhalten der cutanen Lymphgefäße beim malignen Melanom. *Arch. klin. exp. Derm.* **220**, 129—141 (1964).
- Herzberg, J. J.: Die Bedeutung der Hautanhangsgebilde bei der primären Ausbreitung des malignen Melanoms. *Arch. klin. exp. Derm.* **229**, 248—255 (1967).
- Hornstein, O.: Disk. zu F. Wöringer, Das sog. juvenile Melanom. *Hautarzt* **14**, 556 (1963).
- Jones, W. M., Williams, W., Roberts, M. M., Davies, K.: Malignant melanoma of the skin: Prognostic value of clinical features and the rôle of treatment in 111 cases. *Brit. J. Cancer* **22/3**, 437—451 (1968).
- Klostermann, G. F., Heite, H.-J.: Das Tiefenwachstum des Melanoms in Relation zur Prognose. *Arch. Derm. Forsch.* **244**, 214—217 (1972).
- Korting, G. W., Holzmann, H., Hoede, N.: Bemerkungen zur Stromareaktion beim Melanom. *Med. Welt* **31**, 1786—1794 (1967).
- Lane, N., Lattes, R., Malm, J.: Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanomas of the skin of adults. *Cancer (Philad.)* **11**, 1025—1043 (1958).
- Mehnert, J. H., Heard, J. E.: *Amer. J. Surg.* **110**, 168 (1965).
- Miescher, G.: Über Klinik und Therapie der Melanome. *Arch. klin. exp. Derm.* **200**, 215—238 (1955).
- Nödl, F.: Die Lymphbahnen beim malignen Melanom. *Arch. klin. exp. Derm.* **238**, 169—178 (1970).
- Nussbaumer, U.: Prognostisch bedeutende Kriterien des malignen Melanoms mit spezieller Berücksichtigung der Histologie. Inaug.-Diss., Heidelberg, 1967.
- Spitz, S.: Melanomas in childhood. *Amer. J. Path.* **24**, 591 (1948).
- Storck, H.: Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms. *Hautarzt* **21**, 187—194 (1970).
- Williams, W., Davies, K., Jones, W. M., Roberts, M. M.: Malignant melanoma of the skin: Prognostic value of histology in 89 cases. *Brit. J. Cancer* **22**, 452—460 (1968).
- Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 7. Aufl. Gleichungen Nr 769, S. 186, Hsg. J. R. Geigy, Pharma, Basel.

Prof. Dr. Otto P. Hornstein  
Dr. Frank Weidner  
Dermatologische Universitätsklinik  
D-8520 Erlangen, Hartmannstraße 14  
Bundesrepublik Deutschland