

## Zur Pathologie der melanotischen Präcancerose\*

Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh

W. Tilgen und U. W. Schnyder

Universitäts-Hautklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. U. W. Schnyder)

Eingegangen am 14. Februar 1974

### The Pathology of Lentigo Maligna Hutchinson

Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh

*Summary.* The histopathological changes in lentigo maligna Hutchinson (precancerous melanosis of Dubreuilh) of the skin were examined in 35 biopsies on head, trunk, and extremities. The morphological dynamics of lentigo maligna is compared to malignant melanoma. A developmental system as suggested by Duperrat is put forward in accord with different major and minor criteria. This is composed of a primary stage called "stade éphélide", which in three cases was also studied by electron microscopy. The banal histological changes showed a distinct atypical aspect on the ultrastructural level. The secondary stage called "stade lentigo" can be divided into three developmental stages. The transition of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma is difficult to determine histologically. Therefore it is suggested that those cases be defined neither as lentigo maligna (premalignant melanosis) (this diagnosis should only be applied if the alterations are surely praeinvasive and restricted to the epidermis) nor as lentigo maligna with transition to lentigo maligna melanoma, but as borderline cases.

*Key words:* Pathology of Lentigo Maligna — Stade éphélide — Stade lentigo — Ultrastructure of Lentigo Maligna.

*Zusammenfassung.* Anhand von 35 Exzisaten aus Kopf-, Rumpf- und Extremitätenbereich wurden die histopathologischen Veränderungen der melanotischen Präcancerose untersucht. Auf Grund dieser Analyse wird die morphodynamische Entwicklung der melanotischen Präcancerose zum malignen Melanom aufgezeigt. Auf der Basis verschiedener Haupt- und Nebenkriterien wird in Anlehnung an Duperrat ein Entwicklungsschema erstellt. Dies beinhaltet ein Primärstadium „stade éphélide“, welches in drei Fällen auch elektronenmikroskopisch untersucht wurde. Hierbei konnte festgestellt werden, daß die histologisch als banal imponierenden Veränderungen ultrastrukturell eine deutliche Atypie aufweisen. Das Sekundärstadium „stade lentigo“ läßt sich in drei Entwicklungsstufen untergliedern. Besondere Schwierigkeiten bereitet histologisch der Übergang von einer melanotischen Präcancerose in ein malignes Melanom. Es wird daher vorgeschlagen, daß man solche Fälle weder als Präcancerose — diese Diagnose sollte nur dann gestellt werden, wenn der Prozeß mit Sicherheit präinvasiv intraepidermal verläuft — noch als melanotische Präcancerose mit Übergang in ein malignes Melanom bezeichnen sollte, sondern als Grenzfälle (Borderline cases).

Seit den Erstbeschreibungen von Hutchinson (1890, 1904) und Dubreuilh (1894, 1912) wurden weit über 1000 Fälle von melanotischer Präcancerose publiziert (Literatur bei Tilgen, 1971). Im französischen Schrifttum wird dieses Krankheitsbild nach Dubreuilh „mélanose circonscrite précancéreuse“ genannt, im anglo-amerikanischen nach Hutchinson „lentigo maligna“. Wir gebrauchen im folgenden die von Miescher geprägte Bezeichnung „melanotische Präcancerose“.

\* Mit Unterstützung der Strebel-Stiftung Mannheim.

In der Literatur wird die melanotische Präcancerose verschieden eingestuft: a) sie ist in der Mehrzahl der Fälle ein harmloses Ereignis mit der Möglichkeit des Überganges in ein Melanom (Greither und Tritsch, 1957); b) sie ist ein prämaligener Vorläufer eines malignen Melanoms (Miescher 1954; Schuermann, 1963); c) sie ist als Variante eines Junktionsnaevus aufzufassen (Gartmann, 1962); d) sie ist nicht naevoider Natur (Clark und Mihm, 1969; Mishima, 1960, 1966; Pinkus und Mehregan, 1973); e) sie ist ein Melanomalignoma in situ (Kalkoff und Kühnl-Petzoldt, 1973); und f) sie ist ein oberflächliches (superficial) Melanom (Petersen und Bodenham, 1962).

Duperrat (1962) unterscheidet histologisch vier wesentliche Strukturveränderungen: 1. die Melanose, 2. die Proliferation der Melanocyten, 3. die Reaktion der Epidermis und der Hautanhangsgebilde und 4. die Reaktion des Coriums. Als histologische Orientierungshilfe unterscheidet er ein „stade éphélide“ und ein „stade lentigo“: *Tant qu'il n'y a que la melanine, c'est l'éphélide. Apparaissant les mélanoblastes volumineux et clairs, c'est le lentigo.* Da die melanotische Präcancerose verschiedene Entwicklungsstufen durchschreitet, waren auch andere Autoren um eine Stadieneinteilung bemüht (Clark und Mihm, 1969; Dubreuilh, 1912; Schreus, 1965).

Wir hatten Gelegenheit, an einem größeren Material die Histopathologie der melanotischen Präcancerose zu untersuchen. Hauptanliegen war es, die morphologischen Kriterien der Erstveränderungen, welche wir auch elektronenmikroskopisch untersucht haben (Anton-Lamprecht, Schnyder, Tilgen 1971; Anton-Lamprecht und Tilgen, 1972), und der Grenzfälle herauszuarbeiten. Es soll ferner zur Frage der Progredienz der quantitativen sowie qualitativ reaktiven und degenerativ-regressiven Veränderungen des histopathologischen Substrates Stellung genommen werden. Die histogenetische Entwicklung — naevocytisches und melanocytisches Melanom — welche von Gartmann (1962), Mishima (1960, 1966), Pinkus und Mehregan (1973) diskutiert wird, soll hier nicht erörtert werden.

### Material und Methode

Zur histologischen Auswertung gelangten insgesamt 37 Exzisate von Patienten mit klinisch diagnostizierter melanotischer Präcancerose. 18 Biopsien wiesen zudem Veränderungen im Sinne eines malignen Melanomes auf. Bis auf eine Ausnahme stammen die letzteren aus dem Rumpf- und Extremitätenbereich, während bei den Patienten mit reiner melanotischer Präcancerose der Krankheitsherd überwiegend im Gesichtsbereich lokalisiert war (13 von 19 Fällen). Für die Kasuistik sei auf die Dissertation von Tilgen (1971) verwiesen.

Die Exzisate wurden in 4%igem gepuffertem wäßrigem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und in eine Serie von 5  $\mu$  dicken Schnitten zerlegt. Folgende Färbungen wurden durchgeführt: H.-E., Giemsa, Elastica-Färbung nach Weigert, Pigmentnachweis mit der Melaninfärbung nach Gömöri, positiver und negativer Nachweis von Glykogen sowie von sauren und neutralen Mucopolysacchariden mit PAS und der Hale-PAS-Reaktion, Amido-Schwarz B-Färbung.

### Ergebnisse

Anhand der zur Verfügung stehenden histologischen Präparate läßt sich eine stufenweise Umwandlung der melanotischen Präcancerose bis zum malignen Melanom verfolgen. Wenngleich die Vielfalt des histopathologischen Bildes eine starre Festlegung auf bestimmte Stadien nicht zuläßt, soll doch versucht werden,

diesen Entwicklungsgang schematisch aufzugliedern. Das *Primärstadium* (stade éphélide) ist histologisch durch eine mehr oder minder starke Hyperpigmentierung der Epidermis gekennzeichnet (Abb. 1a, 1b). Das Pigment liegt in Form kleiner Granula polkappenförmig in den Keratinocyten des Stratum basale (Abb. 1b, 3) und Stratum spinosum, gelegentlich hinaufreichend bis ins Stratum corneum (Abb. 1a). In Korrelation zu dieser intensiven Pigmentierung finden sich als Ausdruck einer sog. Pigmentinkontinenz im Corium grobkörnige Melaningranula in Melanophagen (Abb. 1a, 4d) und extracellulär. Das Maß der Hyperpigmentierung allein sagt nichts aus über ein Fortschreiten in Richtung auf ein malignes Geschehen. Sie ist jedoch im Zusammenhang mit einem diskreten entzündlichen Infiltrat im oberen Drittel des Corium das wesentlichste Merkmal des „stade éphélide“ der melanotischen Präcancerose. Unsere 6 Fälle dieser Art waren im Gesicht lokalisiert (Wangen, Schläfe, Jochbeinbogen). Das Alter der Patienten lag zwischen 41 und 65 Jahren. Dementsprechend findet sich eine aktinische Elastose unterschiedlicher Intensität.

Drei Fälle dieser Art wurden elektronenmikroskopisch untersucht, von denen zwei bereits publiziert wurden (Anton-Lamprecht *et al.*, 1971; Anton-Lamprecht und Tilgen, 1972). Die Ergebnisse, die hier an Fall 3 dokumentiert werden, lassen sich wie folgt zusammenfassen: Das Verhältnis Melanocyt zu Keratinocyt, normalerweise 1:10, beträgt in der Basalzellschicht stellenweise 1:1 (Abb. 2). Melanocyten finden sich nur im Stratum basale. In dem von Mishima (1966) beschriebenen Sekundärstadium ließen sich Melanocyten auch in den oberen Schichten der Epidermis nachweisen. Das Cytoplasma weist in Fall 1 und 3 einen dunklen, in Fall 2 den normal hellen Aspekt auf. Die Befunde an Fall 3 entsprechen völlig denjenigen von Fall 1 und zeigen, daß der atypische dunkle Aspekt des Cytoplasmas nicht als Bestrahlungsfolge anzusehen ist. Die gesteigerte Melaninsynthese führt zu langgestreckten „brotlaibartig“ geformten Melaningranula. Als Entdifferenzierungsmerkmale werden Riesenmitochondrien und eine lipoide Degeneration des Melanocytenplasmas beobachtet, sowie ein intracelluläres Ödem der Keratinocyten (Abb. 2). In Fall 1 und 3 ist das Pigment polkappenartig (Abb. 3) über den Keratinocytenkernen angehäuft; die Melaningranula liegen jedoch vielfach nicht in der bei Kaukasiern üblichen aggregierten lysosomal gespeicherten Form vor, sondern entsprechen mit großen Einzelgranula dem dispersen negroiden Typ. Der Pigmenttransport ist überwiegend epidermotrop. In Fall 2 jedoch liegt die Hauptmasse des Pigmentes lysosomal gespeichert in einem ausgedehnten dermalen Melanophagenlager, d.h. die Pigmentabgabe erfolgt vorwiegend dermotrop. Damit verbunden ist eine Proliferation und Stratifizierung der Basalmembran, die jedoch ihre Kontinuität bewahrt. Ferner ist in unseren Fällen auch elektronenoptisch eine aktinische Elastose nachweisbar.

Im *Sekundärstadium* (stade lentigo) ist die aktive Proliferation von atypischen Melanocyten das auffälligste histopathologische Substrat; sie vollzieht sich durch eine numerische und volumenmäßige Wucherung von Melanocyten (Abb. 1c, d). Die Normalstruktur des Cytoplasmas geht verloren, es erscheint vacuolisiert (Abb. 1c, d), oder es kommt bis auf feine Protoplasma-Brücken nicht mehr zur Darstellung (Abb. 4a, b). Die Zellkerne — normalerweise groß, gut anfärbbar und zentral gelegen — liegen oft randständig. Sie sind meist pyknotisch und von unregelmäßiger Kontur. Der Proliferationsprozeß führt schließlich zu einer weit-

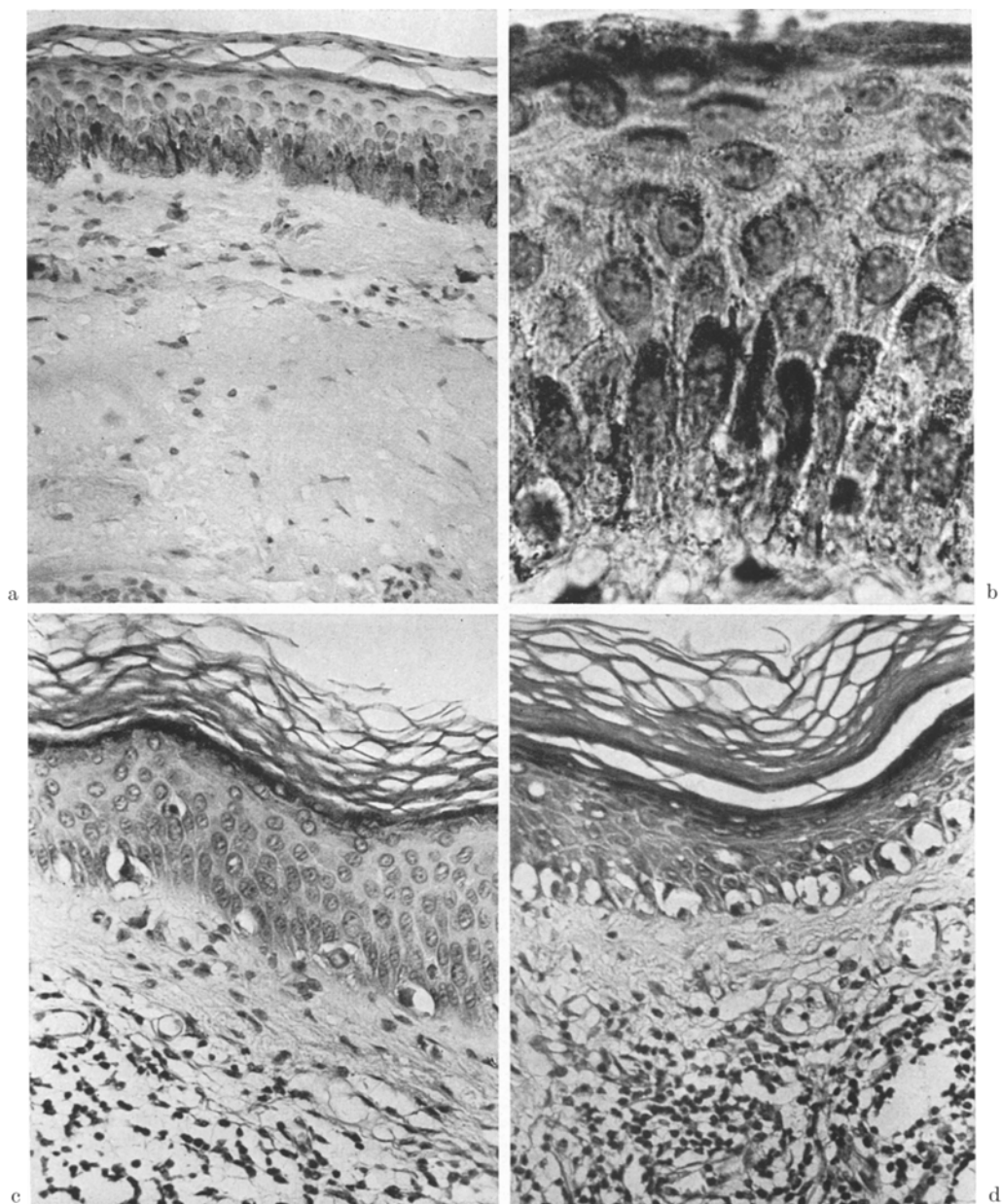


Abb. 1. a Primärstadium „stade éphélide“. Hyperpigmentierung der Basalzellschicht. Ausgeprägte aktinische Elastose. Hist.-Nr. 238/70, H.-E.  $\times 250$ . b Primärstadium „stade éphélide“. Polkappen-Aspekt. Ausschnitt aus 1a. Hist.-Nr. 238/70, H.-E.  $\times 1000$ . c Sekundärstadium „stade lentigo“. Vacuolisation und Ballonierung von Melanocyten. Stromareaktion. Hist.-Nr. 1055/69, H.-E.  $\times 250$ . d Sekundärstadium „stade lentigo“. Palisadenförmige Anordnung blasig aufgetriebener Melanocyten vorwiegend im Stratum basale. Epidermotrope Ausbreitung von Melanocyten. Hyperkeratose, Capillardilatation, starke Stromareaktion. Hist.-Nr. 1055/69, H.-E.  $\times 250$

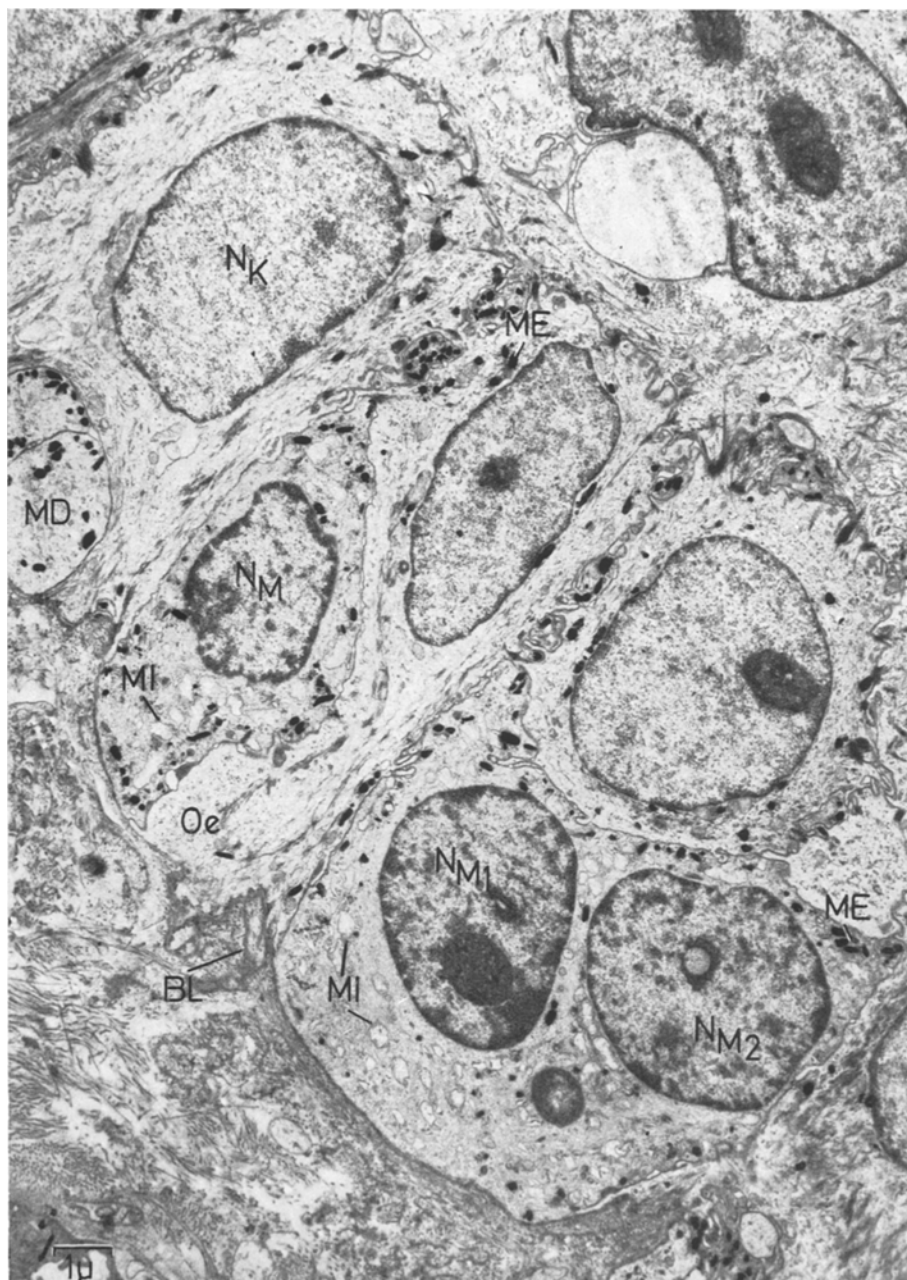


Abb. 2. Keratinocyten-Melanocyten-Verhältnis in der Basalzellschicht 1:1, atypischer Melanocyt mit 3 Kernen. Riesenmitochondrien. Intracelluläres Ödem. Vacuolenbildung in Keratinocyt. EM. Fall 3, nicht vorbestrahlt. *BL* Basallamina, *D* Desmosom, *MD* Melanocytendendrit, *ME* Melanosomen, *MI* Riesenmitochondrien, *NM* Melanocytenkern, *NK* Keratinocytenkern, *Oe* intracelluläres Ödem, *T* Tonofibrillen.  $\text{OsO}_4$  nach Millonig, Vestopal W, 5500  $\times$

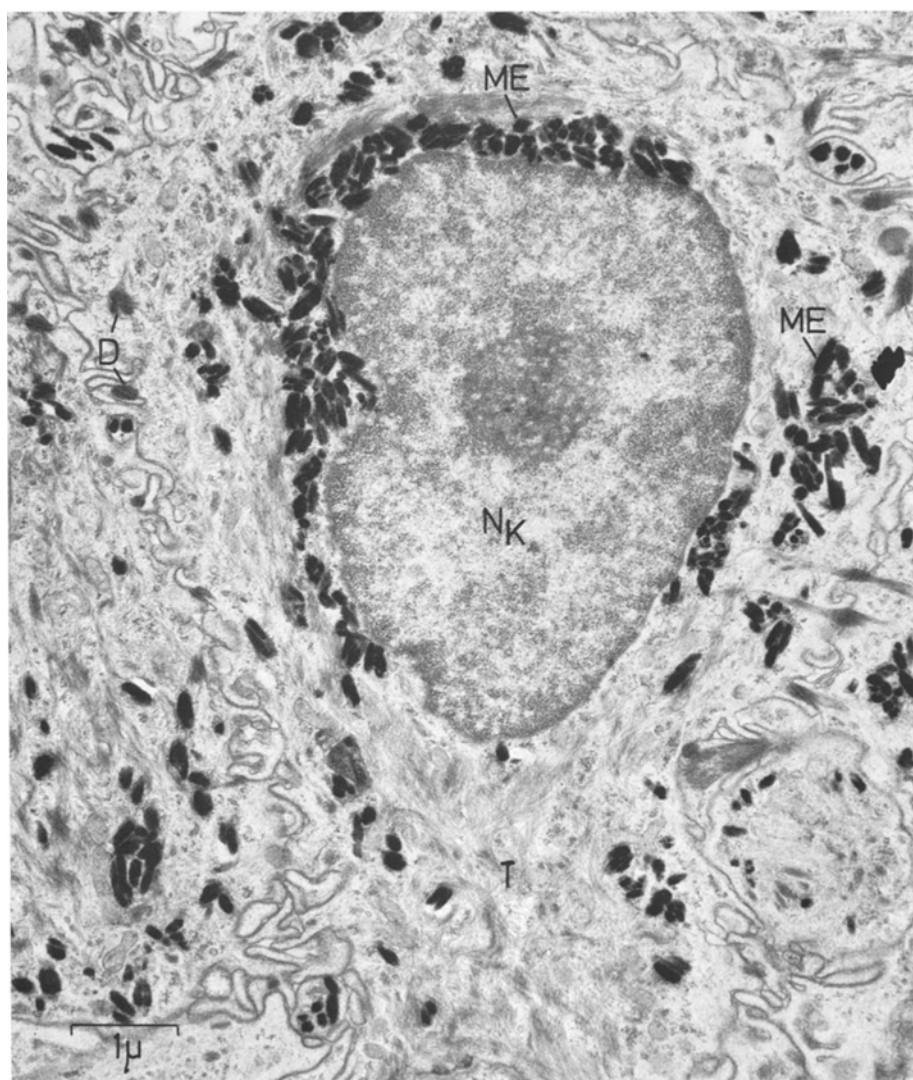


Abb. 3. Keratinocyt mit polkappenartig angeordneten Melaningranula (vgl. Abb. 1a und b).  
EM. Fall 3, nicht vorbestrahlt. OsO<sub>4</sub>-Kaliumbichromat, Vestopal W 12000×

gehenden bis völligen Verdrängung der Basalzellen, so daß atypische Melanocyten palisadenförmig nebeneinanderliegen (Abb. 1d).

In der weiteren Entwicklung infiltrieren solche Melanocyten alle Schichten der Epidermis, um dann wohl passiv mit dem Stratum corneum abgestoßen zu werden (Abb. 4b). Die epidermale Struktur verliert ihren Zusammenhalt, die Inter-cellularbrücken werden zerstört und die „Segregation“ beginnt. Es kommt stellenweise zu suprabasalen Spaltbildungen, die mit einer Desintegration des Zellgefüges einhergehen. In typischer Weise ist diese „nestförmige Dissoziation“

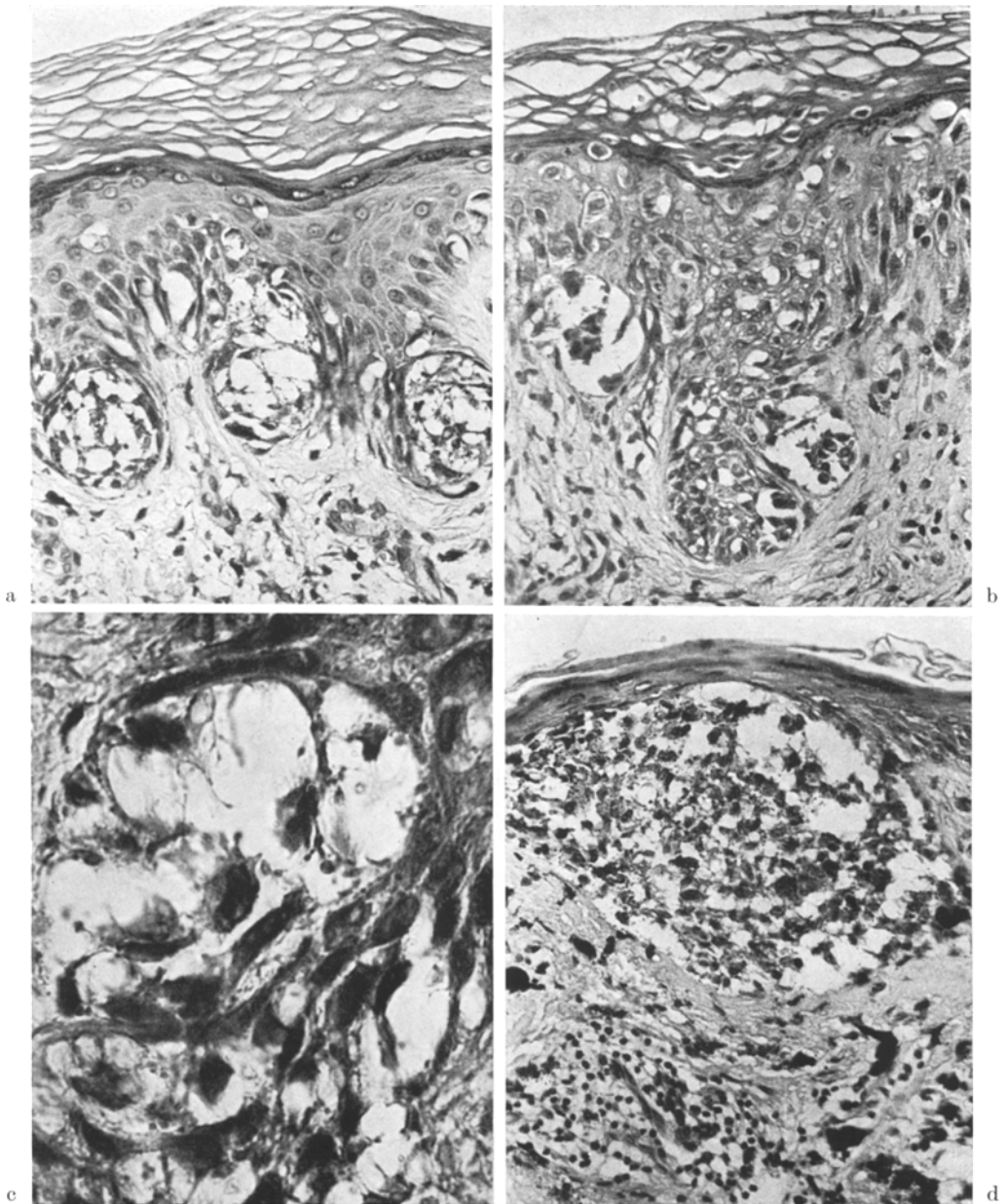


Abb. 4. a Sekundärstadium „stade lentigo“, nestförmige Dissoziation (Segregation) der Melanocyten in den Reteleisten. Honigwabenstruktur. Hist.-Nr. 953/69, H.-E.  $\times 250$ . b Sekundärstadium „stade lentigo“. Segregation, elongierte Reteleiste, ausgeprägter Epidermotropismus von Melanocyten. Hist.-Nr. 1064/69, H.-E.  $\times 250$ . c Honigwabenstruktur. Hist.-Nr. 452/69, H.-E.  $\times 1000$ . d Sekundärstadium „stade lentigo“. Pseudoakantholytischer Absceß. Stromareaktion mit zahlreichen Melanophagen. Hist.-Nr. 2530/66, H.-E.  $\times 250$



Tabelle 1. Haupt- und Nebenkriterien der melanotischen Präcancerose

Stadium	Hauptkriterium	Nebenkriterien
Primärstadium (Stade éphélide)	Melanose  Elektronenmikroskopisch: Proliferation atypischer Melanocyten in Basalzellschicht	Incontinentia pigmenti histologica  Stromareaktion
Sekundärstadium (Stade lentigo)	Epidermotrope Proliferation atypischer Melanocyten (Epidermal spreading)	Regressive Veränderungen der Melanocyten: Vacuolisation Ballonierung Segregation Honigwabenstruktur Pseudoakantholytische Abscesse  Folgeerscheinungen: Atrophie oder Akanthose der Epidermis Hyperkeratose Verdickung und Stratifizierung der Basalmembran Incontinentia pigmenti histologica Stromareaktion

in den Reteleisten lokalisiert (Abb. 4a, b). Diese werden mehr und mehr von ballonierten Zellen ausgefüllt. Vacuolisation bzw. Ballonierung und Dissoziation führen schließlich zur sog. Honigwaben-Struktur (Abb. 4c) und in Extremfällen zu pseudoakantholytischen Abscessen (Abb. 4d).

Pagetoide Bilder, wie man sie beim Superficial Spreading Melanoma abschnittsweise beobachtet (Clark *et al.*, 1969; McGovern, 1970; Mishima und Matsunaka, 1973; Schnyder, Goos und Riderer, 1973; Kalkoff und Kühnl-Petzoldt, 1973), oder auch bei der „pagetoid premalignant melanosis“ (Mishima und Matsunaka, 1973), haben wir im vorliegenden Material nicht gesehen. Die Epidermis zeigt in der Regel eine Atrophie mit verstrichenen Reteleisten. Nur in vereinzelten Fällen ist die Epidermis leicht akanthotisch. Das Epithel verhornt meist hyperkeratotisch, wobei das Stratum corneum einen groblamellären Bau aufweist. Mit Zunahme der epidermalen Veränderungen geht eine Verstärkung der Pigmentinsuffizienz und der lympho-histiocytären Stromareaktion im Papillarkörper einher. Die subpapillären Capillaren sind meist dilatiert. Je nach Lichtexposition findet sich zusätzlich eine aktinische Elastose. Eine graduelle Beziehung zwischen der Intensität der präcancerösen Veränderungen und dem Schweregrad der Elastose konnte auch bei diesen Fällen nicht beobachtet werden.

Schließlich kommt es zur Verdickung, Stratifizierung und Ruptur der Basalmembran. Einzelne oder ganze Zellkomplexe von Melanocyten liegen dann in den oberen und mittleren Schichten des Coriums, wobei die Zellatypie in den Vorder-



grund tritt. Für die Beurteilung, ob noch eine melanotische Präcancerose oder schon ein malignes Melanom vorliegt, ist die Lokalisation des Segregationsprozesses wesentlich: bleibt das Geschehen intraepidermal, so handelt es sich noch um das präblastomatöse Stadium. Das Übergreifen der Melanocytenproliferation auf das Corium mit Aufhebung der Kontinuität der Basalmembran wird allgemein als Kriterium für den Übergang in ein malignes Melanom gewertet. Die verschiedenen Kriterien der beiden Stadien sind in Tabelle 1 synoptisch aufgeführt.

### Diskussion

Die meisten Arbeiten über die melanotische Präcancerose befassen sich mit Veränderungen, welche histologisch eindeutig den präcancerösen Charakter erkennen lassen. Sie gehören zum Sekundärstadium, wie wir es beschrieben haben. Neben derartigen Präcancerosen gibt es aber auch umschriebene, langsam progressive Melanosen, die klinisch ebenfalls zur Realisierung eines malignen Melanomes neigen, lichtmikroskopisch jedoch den präcancerösen Charakter noch vermissen lassen. Wir bezeichnen solche Melanosen in Anlehnung an Duperrat als Ephelidenstadium oder Primärstadium der melanotischen Präcancerose.

Dem *Primärstadium* (stade éphélide) waren sechs Fälle unseres Untersuchungsgutes zuzuordnen. Wenngleich der klinische Aspekt als klassisch für das Bild der melanotischen Präcancerose zu bezeichnen war, bot doch der histologische Befund auch auf Stufenschnitten keinerlei Anhaltspunkte, welche die Diagnose einer Präcancerose gerechtfertigt hätten. Erst eine elektronenmikroskopische Untersuchung (Anton-Lamprecht, Schnyder, Tilgen, 1971; Anton-Lamprecht, Tilgen, 1972) konnte zeigen, daß dieses ephelidenartige Primärstadium, welches lichtmikroskopisch nur eine als banal imponierende Hyperpigmentierung der Basalzellschicht erkennen läßt, ultrastrukturell doch schon mit einer Proliferation atypischer Melanocyten einhergeht.

Das *Sekundärstadium* — das Duperrat „stade lentigo“ nennt — kann morphodynamisch weiter aufgegliedert werden. Die *erste* Stufe ist durch eine Vermehrung voluminöser heller Zellen im Bereich des Stratum basale gekennzeichnet, bei der die Epidermis als einheitliche Struktur noch erhalten bleibt. Die Melaninsynthese ist bedeutend geringer als im Primärstadium. In der *zweiten* Stufe kommt es zur epidermotropen Ausbreitung. Atypische Melanocyten finden sich nun nicht nur in der Basalzellschicht, sondern auch im Stratum spinosum (epidermal spreading). Jedoch kommt es noch nicht zur Ausbildung von größeren intraepidermalen Zellkomplexen und damit verbunden zu einer weiträumigen Verdrängung des epidermalen Zellgefüges. Die *dritte* Stufe geht schließlich mit der intraepidermalen Bildung solider Zellhaufen von Melanocyten einher. In der Basalzellschicht sind sie palisadenförmig angeordnet und verdrängen die Basalzellen. Ferner kommt es zum Bild der Segregation: alveoläre Zellkomplexe lösen sich aus dem Zellverband, der intercelluläre Zusammenhalt geht verloren und die Zellgrenzen sind nicht mehr festzulegen. Es bilden sich Lücken, Spalten, honigwabenhartige Nester und pseudo-akantholytische Abscesse. Auch die cellulären Veränderungen lassen sich lichtmikroskopisch verfolgen. Die Normalstruktur des Cytoplasmas wird mehr und mehr zerstört. Anfangs erscheint es lediglich von einzelnen Vacuolen durchsetzt, später kommen nur noch feine Plasmabrücken zur Darstellung und schließlich

wirkt die Zelle bis auf einen geschrumpften, randständigen Kern mit unregelmäßiger Kontur lichtmikroskopisch leer. Diese Vacuolisation ergibt schließlich zusammen mit der nestförmigen Dissoziation der Melanocyten — die ja keine desmosomalen Haftplatten haben — die charakteristische Honigwabenstruktur. Prädisloktionsstellen solcher Veränderungen sind die Reteleisten, die kolbig aufgetrieben werden und birnenförmig ins Stratum papillare hineinragen. So entsteht eine gewisse Ähnlichkeit mit Bildern, wie man sie beim junctionalen Naevus naevocellularis sieht, doch fehlen bei letzterem die regressiven und pseudoakantholytischen Erscheinungen. Auf Grund unserer elektronenmikroskopischen Untersuchungen halten wir es für wahrscheinlich, daß diesem Prozeß ein intracelluläres Ödem der Keratinocyten zugrunde liegt. Hinsichtlich der Diagnosestellung und der prognostischen Beurteilung ist es von großer Bedeutung, daß von einer melanotischen Präcancerose nur solange gesprochen wird, als der beschriebene Prozeß intraepidermal bleibt. Die ins Stratum spinosum infiltrierten Melanocyten liegen entweder isoliert oder als solide Zellhaufen zwischen verdrängten Spinosumzellen. Die Kern-Plasmarelation in diesen runden bis ovalen Zellen mit hellem Cytoplasma ist stark zugunsten der Kerne verschoben. Die letzteren sind vielgestaltig und auffallend chromatinreich. Gelegentlich lassen sich in solchen Zellen atypische Mitosen auffinden. Auch diese Melanocyten synthetisieren eher wenig Melanin. Im darüberliegenden Stratum corneum findet man meist reichlich pyknotische Zellen mit ovalen bis spindelförmigen chromatinreichen Kernen.

Parallel zur Aktivität der epidermalen Veränderungen findet man im Papillarkörper eine lympho-histiozytäre Stromareaktion und — in Abhängigkeit von der Intensität der Hyperpigmentierung der Epidermis — Melanophagen und extracelluläres Pigment. Je intensiver der Prozeß im Sekundärstadium ist, desto häufiger beobachtet man zudem eine Verdickung und Stratifizierung der Basalmembran, sowie einzelne melanocytenverdächtige Zellen im Stratum papillare. Es bleibt offen, ob eine Auffaserung der Basalmembran sowie das Auftreten einzelner Melanocyten im Corium als prämonitorisches Zeichen und somit als charakteristisch für eine an die Grenze zur Malignität fortgeschrittene melanotische Präcancerose betrachtet werden darf.

Der nächste und entscheidende Schritt führt zum malignen Melanom. Theoretisch wird die melanotische Präcancerose dann zu einem malignen Melanom, wenn der präinvasive zu einem invasiven Prozeß wird, der zudem die Potenz zum autonomen Wachstum und zur Metastasierung hat. Während es lichtmikroskopisch relativ einfach ist, ein Melanom mit präcancerösen, d.h. präinvasiven Abschnitten in den Randbereichen zu erkennen, machen die sog. Grenzfälle große, gelegentlich sogar unlösbare diagnostische Schwierigkeiten. Es handelt sich dabei um präcanceröse Veränderungen, die meist in den zentralen Abschnitten mit einer Aktivität im Bereich der dermo-epidermalen Verbindungszone einhergehen, die charakterisiert ist durch einzelne oder aggregierte Zellhaufen von Melanocyten im Papillarkörper mit Mitosen und einer Stromareaktion. Ferner kann die PAS-positive Grenzmembran nicht nur verdickt, sondern stellenweise auch rupturiert sein. Die erwähnten Kriterien kommen aber — wie wir wissen — nicht nur bei melanotischer Präcancerose mit fraglichem Übergang in ein Melanom vor. Mitosen findet man auch beim Allen-Spitz-Tumor (sog. Juveniles Melanom), während entzündliche Veränderungen außerdem auch beim junctionalen Naevus naevocellula-

ris und beim Naevus Sutton beobachtet werden. Sind einzelne oder isolierte Zellhaufen von Melanocyten im Papillarkörper — ganz abgesehen davon, daß solche oft sehr schwer mit absoluter Sicherheit zu erkennen sind — ein verbindliches Zeichen für invasives und autonomes Wachstum? Die Meinungen darüber gehen im Schrifttum auseinander. Das Gleiche gilt für die Ruptur der Grenzmembran. Es wird deshalb auf dem Gebiet der histologischen Frühdiagnose des malignen Melanomes immer Fälle geben, wo sich selbst unter erfahrenen Pathologen keine Einigkeit erzielen läßt (Pinkus und Mehregan, 1973). Wir sind deshalb der Meinung, daß man solche Fälle histologisch weder willkürlich als Präcancerose noch als melanotische Präcancerose mit Übergang in ein malignes Melanom bezeichnen sollte, sondern als *Grenzfälle* (*Borderline cases*), da sie melanomverdächtig sind, ohne daß die Diagnose mit Sicherheit gestellt werden könnte. Solche Grenzfälle implizieren, daß sich der Kliniker therapeutisch so verhält, als ob es sich um einen malignen Tumor handelte. Die Einstufung als Grenzfall gibt jedoch dem Patienten prognostisch eine nicht unerhebliche Chance und trägt den methodischen Grenzen der Routine-Histologie Rechnung. Die Diagnose „Melanotische Präcancerose“ sollte deshalb u.E. ausschließlich für solche Fälle reserviert bleiben, die sich ohne Zweifel präinvasiv verhalten. Da mindestens ein Drittel aller malignen Melanome auf dem Boden einer melanotischen Präcancerose entstehen (Miescher), ist es außerordentlich wichtig, daß sie sowohl klinisch als auch histologisch frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Diese präinvasiven Veränderungen können im Primärstadium nur unter Zuhilfenahme des Elektronenmikroskopes, im Sekundärstadium hingegen schon im Lichtmikroskop eindeutig als melanotische Präcancerose erkannt werden.

### Literatur

- Anton-Lamprecht, I., Schnyder, U. W., Tilgen, W.: Das „stade éphélide“ der melanotischen Praecancerose. Arch. Derm. Forsch. **240**, 61—78 (1971)
- Anton-Lamprecht, I., Tilgen, W.: Zur Ultrastruktur der melanotischen Praecancerose. Arch. Derm. Forsch. **244**, 264—269 (1972)
- Clark, W. H., From, L., Bernardino, E. A., Mihm, M. C.: The histogenesis and biological behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. **29**, 705—726 (1969)
- Clark, W. H., Mihm, M. C.: Lentigo maligna und lentigo maligna melanoma. Amer. J. Path. **55**, 39—67 (1969)
- Dubreuilh, W.: Lentigo malin des vieillards. Ann. Derm. Syph. (Paris), 3. Ser. **5**, 1092—1099 (1894)
- Dubreuilh, W.: De la mélanose circonscrite précancéreuse. Ann. Derm. Syph. (Paris), 5. Ser. **3**, 129—151 und 205—230 (1912)
- Duperrat, B.: La mélanose circonscrite précancéreuse de Dubreuilh. Etude histologique. Ann. Derm. Syph. (Paris) **89**, 319—332 (1962)
- Gartmann, H.: Besteht ein histologischer Unterschied zwischen der problastomatösen Melanose und dem „activated junctional nevus“ (Allen)? Hautarzt **11**, 507—511 (1962)
- Greither, A., Tritsch, H.: Die melanotische Praecancerose (Dubreuilh). In: Die Geschwülste der Haut, S. 133—136. Stuttgart: Thieme 1957
- Hutchinson, J.: Lentigo maligna senilis. Dtsch. med. Wschr. **30**, 1378 (1904)
- Kalkoff, K. W., Kühnl-Petzoldt, Chr.: Zur Abgrenzung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh vom superficial spreading melanoma und zur Klassifizierung der Melanome. Hautarzt **24**, 463—469 (1973)
- McGovern, V. J.: The classification of melanoma and its relationship with prognosis. Pathology **2**, 85—98 (1970)

- Miescher, G.: Über melanotische Praecancerose. *Oncologia* (Basel) **7**, 92—94 (1954)
- Mishima, Y.: Melanosis circumscripta praecancerosa (Dubreuilh). A nonnevoid praemelanoma distinct from junction nevus. *J. invest. Derm.* **34**, 361—375 (1960)
- Mishima, Y.: Cellular and subcellular activities in the ontogeny of nevocytic and melanocytic melanomas. In: W. Montagna, F. Hu: *Advances in biology of skin. The pigmentary system*, vol. VIII, p. 509—547. Oxford-London-New York-Paris: Pergamon Press 1966
- Mishima, Y., Matsunaka, M.: Macromolecular pathology of pagetoid melanoma. In: *Pigment cell. Series ed. by V. Riley, vol. 1, Mechanisms in pigmentation*, p. 292—299. Ed. by V. J. McGovern, P. Russel. Basel-München-Paris-London-New York-Sydney: S. Karger 1973
- Petersen, N. C., Bodenham, D. C., Lloyd, O. C.: Malignant melanomas of the skin. A study of the origin, development, aetiology, spread, treatment and prognosis. *Brit. J. plast. Surg.* **15**, 49—94, 97—116 (1962)
- Pinkus, H., Mehregan, A. H.: Tumoren der Haut. E. Fehl- und Neubildungen der Pigmentzellen. In: W. Doerr, G. Seifert, E. Uehlinger: *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd. 7, Haut- und Anhangsgebilde. *Spezielle Histopathologie*, S. 603—618, red. von U. W. Schnyder. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Schnyder, U. W., Goos, M., Riderer, K.: „Superficial spreading melanoma“. *Dtsch. med. Wschr.* **98**, 1899—1901 (1973)
- Schreus, H. Th.: Melanosis extensiva et proliferativa Hutchinson Dubreuilh. *Derm. Wschr.* 1015—1031 (1965)
- Schuermann, H.: Zur Nosologie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa. *Hautarzt* **14**, 56—59 (1963)
- Tilgen, W.: Zur Morphodynamik der melanotischen Praecancerose. Diss. Heidelberg 1971

Dr. W. Tilgen  
Prof. Dr. U. W. Schnyder  
Universitäts-Hautklinik  
D-6900 Heidelberg  
Voßstr. 2  
Bundesrepublik Deutschland