

Haut

Haut, nicht neoplastische Läsionen

Biopsieentnahme und klinische Angaben

Indikationen für die dermatohistologische Untersuchung (14):

- Unklare klinische Bilder
- Chronische Erkrankungen, die eine längere, nebenwirkungsreiche Therapie nach sich ziehen
- Therapie- und Verlaufskontrollen
- Medizinisch-legale Fragen (Gutachten)

Klinische Angaben (13):

- Alter und Geschlecht
- Anamnese
- Immunsuppression ja/nein
- Schwangerschaft ja/nein
- Bisherige topische oder systemische Therapien
- Klinische Beschreibung (Effloreszenzen und deren Verteilung), Dauer der Hautkrankheit
- Lokalisation der Biopsie
- Entnahmetechnik
- Frühere Biopsieentnahmen/Voroperationen bei Tumoren
- Differentialdiagnose

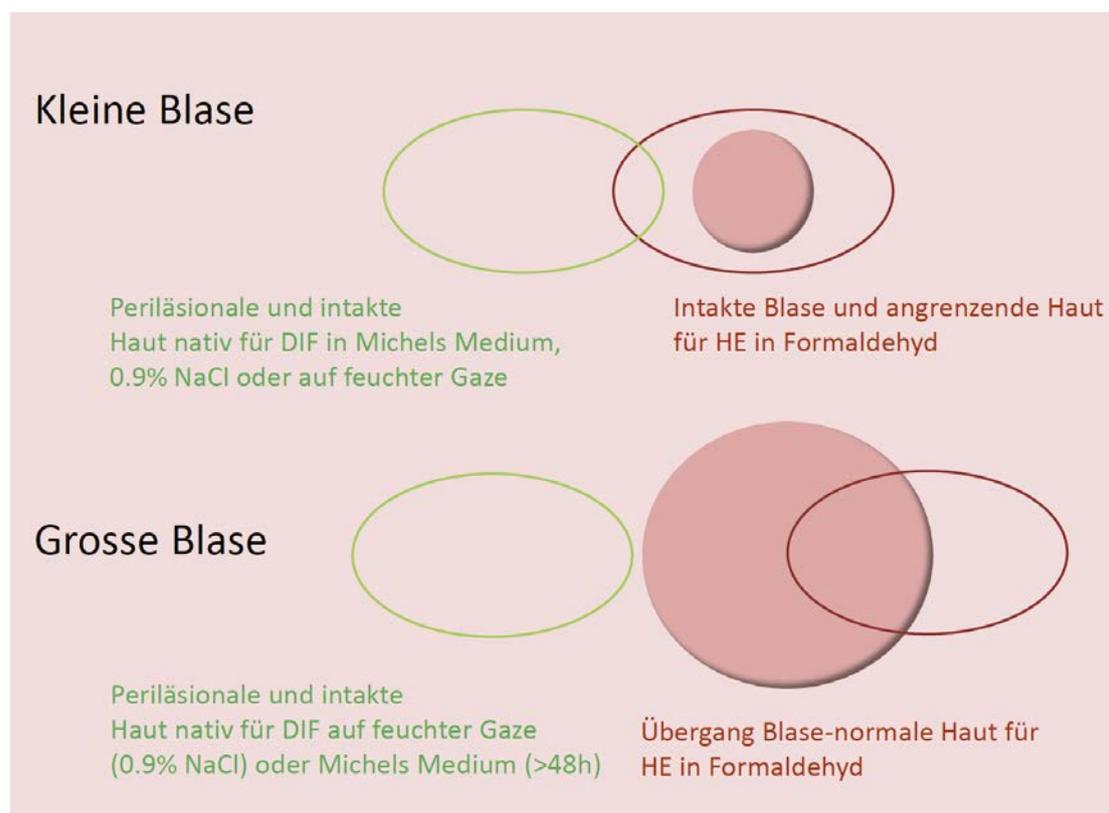
Biopsieentnahme:

- Unklare entzündliche Hauterkrankungen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien, polymorphe Läsionen oder Erythrodermie: multiple Biopsien.
- Verdacht auf Pannikulitis, Vaskulitis oder Lymphom: ausreichende Länge (mindestens 2–3 cm) und Tiefe des Präparates.
- Anuläre, zentrifugal wachsende Dermatitiden, Atrophie, Ulzera und blasenbildende Hauterkrankungen: Inzisionsbiopsie im rechten Winkel zum Randgebiet mit Zentrum und Peripherie der Läsion unter Einschluss der gesunden Haut.
- Monomorphe Läsionen in disseminierter Verteilung: Eine repräsentative Biopsie.
- Bullöse Hauterkrankungen: Exzisionsbiopsien kleiner intakter Blasen mit angrenzendem Saum gesunder Haut (Abb. 1 oben). Bei grossen Blasen Randanteil der Blase mit Übergang zu intakter Haut biopsieren (Abb. 1 unten). Für die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung (DIF) zweite Biopsie aus periläsionaler Haut (gesund erscheinende Haut in unmittelbarer Umgebung einer frischen Blase). Bei Verdacht auf leukozytoklastische Vaskulitis (bei klinischem Verdacht auf

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)) oder Lupus erythematodes
zweite Biopsie aus läsionaler Haut.

Abb. 1: Biopsieentnahme für die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung (DIF) bei blasenbildenden Hauterkrankungen in Abhängigkeit von der Grösse der biopsierten Blase. Das Material kann bei kurzen Transportzeiten innerhalb des Spitals (< 24 Stunden, max. 48 Stunden) auf einer mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Gaze transportiert werden. Falls ein sofortiger Transport nicht garantiert werden kann, sollte das Material in Michels Medium eingesandt werden.

Ausnahme: Biopsie einer frischen Effloreszenz für die DIF bei kutaner Kleingefässvaskulitis.



Digitale Photographie

Die klinisch-pathologische Korrelation ist in der dermatopathologischen Diagnostik von zentraler Bedeutung. Dermoskopische oder makrofotografische Bilder können die Diagnostik wesentlich unterstützen (10).

Makroskopie

Länge und Durchmesser des Stanzzylinders bzw. die Masse der Hautspindel in drei Dimensionen. Veränderungen der Hautoberfläche oder der Schnittflächen.

Aufarbeitung des Gewebes

Sofortige Fixation in 4% Formaldehyd.

Fixiervolumen: 20-faches Volumen des Exzisesates.

Jede Probe in einem separaten Probengefäß einsenden mit Bezeichnung der Entnahmestelle.

Stanzbiopsien nicht unfixiert teilen. Quetschartefakte mit der Pinzette oder Nadel beim Hochheben des Stanzzylinders vermeiden. Halbierete Stanzbiopsien von der Mitte her anschneiden.

Spindelexzision entzündlicher Hautläsionen entlang der Längsachse halbieren und von der Mitte her anschneiden.

Mikrobiologische Untersuchungen: Gewebe unfixiert in steriler Kochsalzlösung einsenden.

Immunfluoreszenzoptische Untersuchungen: 1. Biopsie der Blase in Formaldehyd fixieren. 2. periläsionale Haut bei kurzen Transportstrecken (< 24h bis 48h) und sofortiger Weiterbearbeitung im Labor Zusendung in einer mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Gaze, andernfalls in Michels Medium bei Raumtemperatur.

Elektronenmikroskopie: Fixation kleiner Gewebsmengen (1mm Kantenlänge) in spezieller Fixationslösung auf der Basis von Glutaraldehyd.

Molekularpathologische Untersuchung: Frischmaterial oder formaldehydfixiertes Material.

ZusatzuntersuchungenSpezialfärbungen:

Für die meisten Hautbiopsien ist die HE-Färbung ausreichend.

PAS oder Grocott: Indiziert bei allen entzündlichen Hautkrankheit, Ausschluss einer Pilzerkrankung.

Elasticafärbung: Vaskulopathien, Sklerodermie, Morphea, Granulome, Narben, solare Elastose.

Alcianblau-PAS oder Hale Färbung: Muzinosen, Lupus, Dermatomyositis, Granulome.

Giemsa: Mastozytose, Leishmanien

Ziehl-Neelsen / Fite: Mykobakterien / Lepra

Kongorot: Amyloid

Masson-Fontana und Berlinerblau zur Differenzierung von Melanin- und Hämosiderinpigment.

Direkte Immunfluoreszenz:

Indikationen: blasenbildende Hauterkrankung, Lupus erythematoses, (Vaskulitis: nur bei Verdacht auf IgA-Ablagerungen und nur Läsionen, die weniger als 24h alt sind).

Elektronenmikroskopie:

Elektronenmikroskopie und Immunelektronenmikroskopie finden nur bei bestimmten Fragestellungen (genetisch bedingte Hautkrankheiten, Speicherkrankheiten, Ablagerungsphänomenen u. a.) und wissenschaftlichen Untersuchungen Anwendung und sollten spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Molekulare Diagnostik:

Geeignete Indikationen für eine PCR-basierte Erregerdiagnostik sind Leishmaniose, Borreliose, Mykobakteriose, Syphilis und Herpes-simplex- bzw. Varizella-zoster-Virus-Infektion (21).

Berichterstattung:

Nach der Identifikation der allgemeinen Kategorie der pathologischen Veränderung (entzündliche Hauterkrankung, Hyperplasien, Neoplasien, ...) werden Algorithmen und Kriterien angewendet, die zu einer Diagnose oder Differentialdiagnose führen (1). Die Histologie ist in der Regel lediglich ein einzelner Befundbaustein, der zur endgültigen Diagnose beiträgt. Einige Dermatitis sind aufgrund ihres Entwicklungsstadiums oder generell histologisch nicht eindeutig zu diagnostizieren (unspezifisches histologisches Muster). Bei unsicherer Diagnose Differentialdiagnose angeben und einen Kommentar formulieren.

Haut, neoplastische Läsionen

Biopsieentnahme und klinische Angaben

Klinische Angaben:

- Alter und Geschlecht
- Anamnese
 - Frühere Tumorerkrankungen
 - Familienanamnese bezüglich Tumorerkrankungen oder syndromalen Erkrankungen
 - Immunsuppression
 - Schwangerschaft
- Lokalisation der Biopsie
- Entnahmetechnik
- Frühere Biopsieentnahmen
- Differentialdiagnose

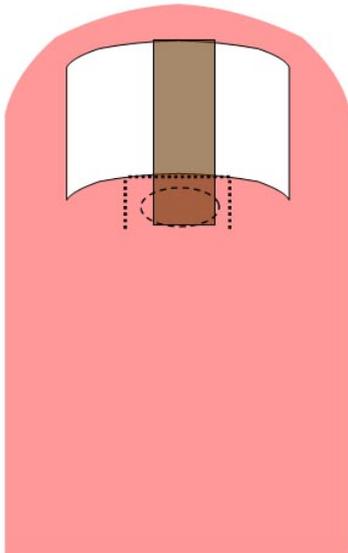
Biopsieentnahme:

- Ablative bzw. destruktive Laserbehandlungen oder Elektrochirurgie von pigmentierten Läsionen ohne vorausgehende repräsentative Probenbiopsien sind abzulehnen (kein histologisches Vergleichsmaterial bei Auftreten eines Lokalrezidivs. Stark erschwerte bis unmögliche Beurteilung der Dignität (8)).
- Streifenförmige Nagelpigmentierungen: proximalen Nagelfalz freipräparieren und zurückklappen, damit die darunterliegende Nagelmatrix biopsiert werden kann (Abb. 2). Biopsiematerial aus dem Nagelbett oder extrahierte Nägel sind ungeeignet.
- Schnitttrandkontrollen bevorzugt an formalinfixiertem Gewebe (22). Der Wundverschluss kann auch verzögert erfolgen.
- Die Indikation für Schnellschnittuntersuchungen bei Hauttumoren ist insbesondere bei Tumoren zurückhaltend zu stellen, die schon in

konventionell aufgearbeiteten Präparaten bekanntermassen diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

- Schnellschnittuntersuchungen melanozytärer Läsionen sind abzulehnen (Leitlinien des Royal College of Pathologists (15)).

Abb. 2: Der proximale Nagelwall wird entlang der gestrichelten Linie eingeschnitten und zurückgeklappt, damit die darunterliegende Nagelmatrix (Oval) biopsiert werden kann.



Makroskopie

- Entnahmeart
- Masse des Präparates in drei Dimensionen.
- Beschreibung der Oberfläche und der Schnittfläche.
- (A)symmetrie, Begrenzung, Farbe, Durchmesser, Exulzeration.
- Tumordicke und minimaler Abstand zu den Resektionsrändern.

Aufarbeitung des Gewebes

Melanomverdächtige Läsionen und Biopsien unter 10mm Durchmesser: vollständig histologisch untersuchen.

Exzisate von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen >10mm Durchmesser: Sampling aus den Arealen der maximalen Tumordicke, von Ulzera und den tumornächsten Resektionsrändern (15).

Makroskopisch unauffällige Nachresektate von im Gesunden entfernten Tumoren: Repräsentative Schnitte aus dem Zentrum der Exzisionsstelle bzw. der Narbe sind in der Regel ausreichend. Beim Zuschnitt auf Satellitenmetastasen achten und ob die Narbe seitlich und zur Tiefe vollständig entfernt worden ist. War ein Resektionsrand befallen, muss das Exzizat so zugeschnitten werden, dass eine Aussage zur Vollständigkeit der Exzision möglich ist (12).

Für die histologische Beurteilung der Schnittträger gibt es zahlreiche Möglichkeiten (20, 22).

Serienschnitttechnik (Exzisate <2cm):

Querschnitte von etwa 2 mm in Serie (Abb. 3a). Die beiden Seiten des Präparates sollten bei Vorhandensein von Markierungen mit unterschiedlichen Farben markiert werden. Einfache Handhabung aber Randkontrolle lückenhaft. Indiziert bei kleinen Präparaten und Läsionen mit geringem Risiko.

Tumor reicht in die Nähe der Spickelenden oder Läsion makroskopisch nicht sichtbar:

Spickelenden separat einbetten und von außen anschneiden (16), alternativ durchstufen.

Im Befundbericht sollten bei Anwendung der Serieschnitttechnik die minimalen Abstände zu den seitlichen und zum tiefen Resektionsrand angegeben werden.

Bei ovalen Schnitträndern und knapper Exzision können die Präparatenden durchgestuft werden, um einen Befall der Präparatenden zu dokumentieren.

Randschnitttechnik bzw. mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (Exzisate >2cm):

Randschnitte (Abb. 3b) zu allen Seiten und zur Tiefe des Präparates herstellen und von aussen anschneiden. Die seitlichen Ränder in Segmente aufteilen, um eine genaue Angabe zur Lokalisation randbildender Tumoranteile zu ermöglichen. Das Anschneiden der Resektionsfläche von der falschen Seite oder das Herstellen zahlreicher Schnittstufen, bis ein gewellter Resektionsrand vollständig angeschnitten ist, führt zu falsch positiven Resektionsrändern. Der Abstand von den Resektionsrändern lässt sich nicht genau quantifizieren. Durch die Genauigkeit aller dieser Verfahren kann der Exzisionsabstand verringert werden, was in bestimmten Lokalisationen von Vorteil ist, jedoch können vermehrt Nachoperationen erforderlich sein, um eine R0 Situation zu erreichen.

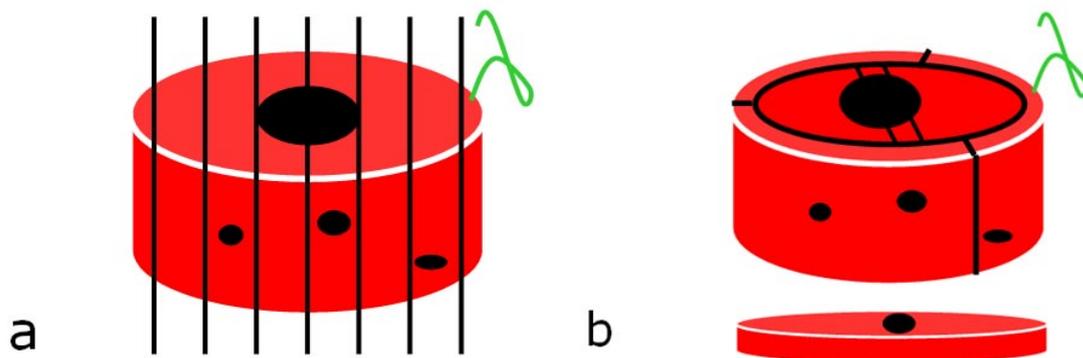


Abb. 3

Weitere Aufarbeitungstechniken der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie finden sich in den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (11).

Welche Zuschnittstechnik vorzuziehen ist, muss im Einzelfall entschieden werden. Es gilt, diejenigen Techniken zu bevorzugen, deren Handhabung sich im eigenen Labor bewährt hat und die die Anforderungen des Einsenders am besten erfüllen. Zum Nachweis der lokalen R0-Resektion bei Hochrisikotumoren mit infiltrativem Wachstum in Problemlokalisationen und für eine gewebeschonende Operationstechnik, sollte einem Verfahren zur lückenlosen Darstellung der Schnittländer der Vorzug gegeben werden (23) (2). Bei komplexeren Exzisaten in kosmetisch kritischen Arealen, kann die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung im prätherapeutischen Tumorboard festgelegt werden.

Zusatzuntersuchungen:

Immunhistochemie:

Immunhistochemische Färbungen können die Bestimmung der Tumorentität, Dignitätsbeurteilung und präzisere Beurteilung von Resektionsrändern von Hauttumoren unterstützen (5). Für die Diagnose einiger Entitäten ist die immunhistochemische Untersuchung unumgänglich (z.B. DD von Spindelzellläsionen in chronisch UV geschädigter Haut oder für die Diagnostik lymphomverdächtiger Hautinfiltrate). Eine routinemässige immunhistochemische Untersuchung von kutanen Neoplasien ist bei eindeutiger HE Diagnose nicht indiziert. Zurückhaltende Indikationsstellung für immunhistochemische Zusatzuntersuchungen bei unproblematischen melanozytären Läsionen, Nachexzisaten, gutartigen Adnextumoren und gutartigen Weichgewebstumoren.

Molekulare Diagnostik:

Trotz grossem Wissenszuwachs zur molekularen Pathogenese von Hauttumoren und insbesondere dem malignen Melanom ist der Nutzen molekularer Analysen für diagnostische, prognostische oder therapeutische Zwecke limitiert. Bezüglich Indikationen für Zusatzuntersuchungen beim malignen Melanom siehe unter „Checkliste Melanom“ dieser Leitlinie.

- FISH-Untersuchung: Für einige kutane mesenchymale Tumoren sind spezifische molekulare Aberrationen nachgewiesen worden (6). Diese können teilweise mittels spezifischer FISH Sonden, mutationsspezifischer Antikörper oder mittels Sequenzierung nachgewiesen werden. Aufgrund der Seltenheit dieser Fragestellungen bleiben solche Untersuchungen in der Regel hierfür spezialisierten Zentren vorbehalten. Die multicolor-FISH Untersuchung zur Bestimmung der Dignität atypischer melanozytärer Neoplasien kann in Einzelfällen hilfreich sein, ist aber schwierig zu interpretieren und kann die Beurteilung konventioneller histomorphologischer und immunhistochemischer Parameter nicht ersetzen. Bei negativem Resultat ist die Untersuchung wenig hilfreich.
- PCR Untersuchung zur B-/T-Zell Klonalität bei Verdacht auf Lymphom. In Frühstadien der Mycosis fungoides (Patch und Plaque Stadium) ist diese Untersuchung aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität von beschränkter Aussagekraft und die Indikation zur molekularpathologischen Untersuchung mit Zurückhaltung zu stellen.
- Sequenzierungstechniken: Next generation sequencing oder andere Sequenzierungsmethoden sind in erster Linie indiziert zur prädiktiven

Markeranalyse bei fortgeschrittenen Melanomen (siehe unten unter Checkliste Melanom) oder können bei vereinzelt kutanen mesenchymalen Tumoren zum Nachweis spezifischer Translokationen anstelle einer FISH Analyse eingesetzt werden.

Berichterstattung

Bei malignen Neoplasien und benignen Neoplasien mit Rezidivrisiko Beschreibung der histologischen Tiefenausdehnung (analog zum Clark Level) in Bezug auf die anatomische Schichtung, nach Möglichkeit Lokalisation und Ausdehnung des Befalls von Resektionsrändern, nächste Abstände zu den Resektionsrändern in mm (bei Aufarbeitung in Serienschnitten) angeben.

Basalzellkarzinom (siehe Checkliste)

Plattenepithelkarzinom (siehe Checkliste)

Malignes Melanom (siehe Checkliste)

Nicht eindeutig benigne oder maligne melanozytäre Tumoren diagnostizieren als „atypische melanozytäre Neoplasie unklarer Dignität“. Unsicherheit der Dignitätsbeurteilung in einem Kommentar begründen. Einholen einer konsiliarischen Zweitmeinung empfehlenswert.

Für das Verfassen der Diagnosen können von Fachgesellschaften online publizierte synoptische Vorlagen hinzugezogen werden z.B. die Cancer Reporting Tools des College of American Pathologists oder des Royal College of Pathologists (UK):

- <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>

Für das Melanom existiert eine Vorlage der International collaboration on Cancer reporting (ICCR):

- <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/skin/invasive-melanoma>

Checkliste : Plattenepithelkarzinom (Primärtumor)

Histologischer Tumortyp (WHO)

Entnahmeart

- *Nadelbiopsie, Stanzbiopsie, Shavebiopsie, Curettage...*
- *PE*
- *Exzizat*
- *Nachexzizat*
- *Ektomie*
- *Andere:*

Grad

- *G1, G2, G3*

Tumordicke

- *... mm, gemessen vom Str. granulosum der angrenzenden gesunden Haut*

Invasionstiefe (beschreibender Text):

- *in situ*
- *Infiltration der Subkutis*
- *Infiltration Knorpel, Knochen oder Muskel*

Tumordurchmesser

- *... mm*

Lymph/Blutgefässinvasion

- *Ja / nein / unklar*

Perineurale Ausbreitung:

- *Ja / Nein*

Exzision – invasive Komponente:

- *tumorfremie Resektionsränder*
 - *Minimaler Abstand der invasiven Komponente vom lateralen RR bei mm*
 - *Minimaler Abstand der invasiven Komponente vom tiefen RR: bei mm*
- *nicht im Gesunden*
 - *Befall des seitlichen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei*
 - *Befall des tiefen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei*

Exzision – aktinische Keratose:

- *Resektionsränder dysplasiefrei*
- *Resektionsränder mit Dysplasie : Lokalisation*

Tumorklassifikation

Gemäss TNM Klassifikation maligner Tumoren UICC, 8. Auflage 2017

Achtung: für Karzinome der Haut, für Karzinome des Analkanals und der perianalen Haut, für Karzinome des Penis und der Vulva, für Hautkarzinome des Kopf-Halsbereiches, für Karzinome des Lippenrots (Kapitel Mundhöhle) und für Karzinome des Augenlids gelten jeweils eigene TNM Klassifikationen.

Checkliste : Basalzellkarzinom

(Der alte synonyme Begriff Basaliom sollte nicht mehr verwendet werden)

Histologischer Subtyp (WHO)

Perineuralscheideninvasion

- Ja / Nein

Gefässinvasion

- Ja / Nein

Resektionsränder

- *Bei Inzisionsbiopsien oder Shave Biopsien in der Diagnose erwähnen, dass es sich um eine Probebiopsie handelt. Eine Angabe zum Befall der seitlichen Resektionsränder entfällt, weil Resektionsränder in Probebiopsien unvollständig entfernter Tumoren nicht selten falsch negativ sind (19). Bei Probebiopsien von Plattenepithelkarzinomen und Melanomen die maximale Tumordicke an der Inzisionsbiopsie bestimmen und angeben, ob der Tumor in den tiefen Resektionsrand reicht. Erneute Bestimmung der Tumordicke am Exzizat empfehlen unter Berücksichtigung der Probebiopsie.*
- *tumorfremie Resektionsränder*
 - *Minimaler Abstand der invasiven Komponente vom lateralen RR bei mm*
 - *Minimaler Abstand der invasiven Komponente vom tiefen RR: bei . . . mm*
- *nicht im Gesunden*
 - *Befall des seitlichen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei . . .*
 - *Befall des tiefen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei . . .*

Tumorklassifikation

Ein formales Stagingsystem für Basalzellkarzinome ist nicht etabliert.

Grundsätzlich kann die TNM Klassifikation der Haut auch auf das Basalzellkarzinom angewendet werden, ist aber aufgrund des minimalen

Risikos für regionale und Fernmetastasen kaum aussagekräftig. Die Angabe einer TNM Klassifikation für Basalzellkarzinome ist deshalb fakultativ und kann auf Wunsch der Einsender ergänzt werden (23)

Checkliste : Melanom

(Details siehe unter: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/skin/invasive-melanoma>)

Primärtumor

Histologischer Tumortyp (WHO)

Entnahmeart

- *Nadelbiopsie, Stanzbiopsie, Shavebiopsie, Curettage...*
- *PE*
- *Exzizat*
- *Nachexzizat*
- *Ektomie*
- *Andere:*

Ulkus

- *Ja (Durchmesser in mm) / unklar/ Nein*

Clark Level

- *I In situ*
- *II Einzelzellen in papillärer Dermis*
- *III Melanomzellen füllen und expandieren die papilläre Dermis*
- *IV Infiltration der retikulären Dermis*
- *V Infiltration der Subkutis*

Tumordicke nach Breslow

- *... mm (mit Messokular oder digital mit Messtool gemessen), Rundung auf eine Nachkommastelle*

Mitosen

- *pro -mm² (nur invasive Komponente)*

Satellitenherde:

- *vorhanden (>0.05mm, >100 Zellen, keine Verbindung zum Primärtumor)*
- *keine*

Tumorregression

- *> 75%*
- *≥ 50% <75%*
- *Keine*

Gefässinvasion oder Angiotropismus

- Ja/Nein

Perineurale Ausbreitung oder Neurotropismus

- Ja/Nein

Exzision – invasive Komponente

- tumorfreie Resektionsränder
 - minimaler Abstand der invasiven dermalen Komponente vom lateralen RR bei . . . mm
 - minimaler Abstand der invasiven Komponente vom tiefen RR bei . . . mm
- nicht im Gesunden
 - Befall des seitlichen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei . . .
 - Befall des tiefen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei . . .

Exzision – in situ Komponente:

- im Gesunden
 - minimaler Abstand der in situ Komponente vom lateralen RR bei . . . mm
- nicht im Gesunden
 - Befall des seitlichen Resektionsrandes durch die in situ Komponente bei . . .

Aktuell empfohlene Sicherheitsabstände*

- Melanoma in situ : 0.5 cm
- Tumordicke < 2.0 mm 1.0 cm
- Tumordicke > 2.0 mm 2.0 cm

* Ausnahmen Gesicht (Lentigo maligna), Nagelapparat, Finger, Genitalbereich: mikroskopisch kontrollierte Chirurgie zur Minimierung des Sicherheitsabstandes

Naevusreste im Randbereich des Melanoms

- Ja (Subtyp)
- Nein

Excision des Naevus

- Vollständig
- Unvollständig
 - Befall des seitlichen Resektionsrandes bei...
 - Befall des tiefen Resektionsrandes bei...

Übrige Haut :

Lymphknoten

Anzahl untersuchte Lymphknoten (n)

Anzahl Lymphknotenmetastasen (n)

Tumorload im Sentinel Lymphknoten

Jegliche Tumorinfiltrate gelten unabhängig von ihrer Grösse als Metastasen (1 eindeutig identifizierte Tumorzelle genügt)

- *Bei multiplen Metastasen nur Durchmesser der grössten Metastase angeben gemessen am Schnitt, keine Rekonstruktion (in Zehntelmillimeter)*
- *Lokalisation der Metastasen: Sinus vs. Parenchym vs. kombiniert, multifokal*
- *L1 ausserhalb des Sentinel*

Satelliten- oder in transit Metastasen

- *keine Satelliten oder in transit Metastasen*
- *x Metastasen*
- *Metastasendurchmesser bis x mm*

Exzision der Lymphknoten-, Satelliten- oder in transit Metastasen:

- *Exzision im Gesunden Ja / Nein (falls nein: Tumorbefall des Resektionsrandes bei...)*

Sentinel Lymphknoten:

Eine Sentinel Untersuchung ist indiziert ab Tumordicke nach Breslow >1mm bzw. bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (Entscheid Tumorboard). Für die optimale Aufarbeitung von Sentinel Lymphknoten gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keinen international akzeptierten Standard. Die Schnellschnittuntersuchung wird aufgrund der stark verminderten Sensitivität nicht empfohlen und ist deshalb abzulehnen (3). Da bei Nachweis von Metastasen im Sentinel Lymphknoten ggf. die Indikation zur adjuvanten Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren gegeben ist (zumindest bei Metastasen mit einem Durchmesser ab 1mm), sollte das Aufarbeitungsprotokoll so gewählt werden, dass im Minimum alle Metastasen mit einem Durchmesser von $\geq 1\text{mm}$ detektiert werden (9).

Ausführliches Protokoll (Studienprotokoll der EORTC) (17)

Der LK wird durch den Hilus, d.h. in seiner längsten Achse in zwei Hälften geteilt. Von jeder Hälfte werden 2mm dicke Scheiben geschnitten und eingeblockt

- **1. Stufe, H&E, 1 Melan A, 2 Leerschnitte**
- **2. Stufe (+ 50 μm) H&E, 1 S-100 oder Melan A, 2 Leerschnitte**
- **3. Stufe (+ 100 μm) H&E, 1 Melan A, 2 Leerschnitte**
- **4. Stufe (+ 150 μm) H&E, 1 Melan A, 2 Leerschnitte**

- **5. Stufe (+ 200 µm) H&E**, 1 Melan A, 2 Leerschnitte
- **6. Stufe (+250 µm) H&E**, 1 Melan A, 2 Leerschnitte

Alternativ kann der Lymphknoten in der Mitte halbiert und in 250 µm Schritten komplett aufgearbeitet werden (analog zum Mammakarzinom). Auch bei dieser Verarbeitungsmethode sollten in regelmässigen Abständen immunhistochemische Färbungen und Leerschnitte hergestellt werden zur Darstellung konventionell lichtoptisch nicht erfassbarer Mikrometastasen.

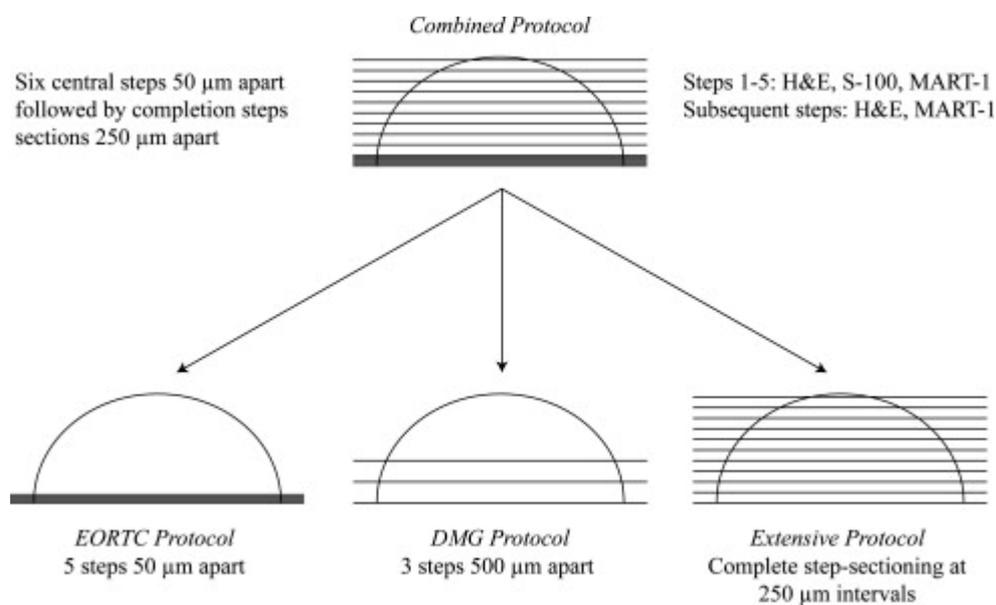


Abb. Eur J Cancer. 2012 Feb;48(3):347-52.

Verkürztes Protokoll

Dieses Protokoll sollte garantieren, dass alle Metastasen mit einem Durchmesser von ≥ 1 mm sicher erkannt werden: Der LK wird durch den Hilus, d.h. in seiner längsten Achse in zwei Hälften geteilt. Von jeder Hälfte werden 1 mm dicke Scheiben geschnitten und eingeblockt. Von jedem Block:

- **1. Stufe: H&E**
- **2. Stufe (+ 50 µm) Melanoma Cocktail** oder Melan A oder HMB45 und S-100 oder SOX10
- **3. Stufe (+ 100 µm) H&E**

Anzahl der untersuchten Lymphknoten (n)

Anzahl Metastasen

Durchmesser und Lokalisation der Metastasen

- Beim Melanom gilt schon der Nachweis einer einzelnen eindeutigen Tumorzelle als Metastase
- Bei multiplen Metastasen Durchmesser des grössten Infiltrates angeben, gemessen am Schnitt, keine Rekonstruktion
- Lokalisation der Metastasen : Randsinus oder Parenchym oder beides

- *Eindringtiefe : gemessen von der Innenseite der Lymphknotenkapsel bis zur tiefsten Stelle im Lymphknotenparenchym*

Befall des perinodalen Fettgewebes

Exzision von Metastasen

Angabe zur Vollständigkeit der Exzision nach Möglichkeit mit Angabe zum minimalen Abstand bis zum Resektionsrand bzw. zu Ausmass und genauer Lokalisation der befallenen Resektionsränder.

Tumorklassifikation

Gemäss TNM Klassifikation maligner Tumoren AJCC und/oder UICC, 8. Auflage 2017 (Onkologen/Dermatologen bevorzugen beim Melanom die AJCC Klassifikation)

Die pT Kategorien der TNM Klassifikation des Melanoms nach UICC und AJCC 8. Auflage 2017 sind identisch. Die Tumordicke nach Breslow wird nur noch mit einer gerundeten Nachkommastelle angegeben. Die Nodalkategorien sind im AJCC Manual präziser definiert, entsprechen aber den UICC Kategorien.

Zusatzuntersuchungen beim malignen Melanom

Immunhistochemie:

Für die Primärdiagnostik des malignen Melanoms sind immunhistochemische Untersuchungen bei morphologisch eindeutigen Fällen nicht notwendig. Melanozytäre Marker, p16 und Ki67 können die Dignitätsbeurteilung unklarer Läsionen unterstützen. Bei Melanomen > 0.75mm kann die D2-40 Färbung zur Detektion einer Lymphangiomatosis melanomatosa beitragen.

Für die Diagnose von Metastasen mit unbekanntem Primärtumor oder amelanotische Melanommetastasen sollten mehrere Marker gefärbt werden (z.B. S100 oder SOX10 und Melanomcocktail oder MelanA und/oder HMB-45).

Melanozytäre Tumoren in chronisch UV geschädigter Haut sollten bei Verdacht auf desmoplastisches Melanom gefärbt werden mit S100 oder SOX10.

Aktuell gibt es keinen guten Biomarker für die Prädiktion des Ansprechens fortgeschrittener Melanome auf eine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren (4). Der am häufigsten verwendete Marker ist die PD-L1 Immunhistochemie. Da die PD-L1 Expression in den meisten Fällen keine Auswirkung hat auf den Therapieentscheid, ist die PD-L1 Färbung nicht obligat.

Idealerweise sollten mindestens 100 vitale Tumorzellen ausgewertet werden. Die Diagnose sollte folgende Angaben enthalten: Angaben zum verwendeten Antikörper (Klon) und die für die Färbung verwendete Geräteplattform. Die Auswertung der PD-L1 Expression erfolgt nach dem MEL-Score (7) (18). Dieser Score wurde ausschliesslich für das Melanom entwickelt und klinisch validiert.

Molekularpathologische Untersuchung:

Ab Stadium IIIB (klinisch detektierte Lymphknotenmetastasen) sollte auf Mutationen (BRAF, NRAS bei BRAF Wildtyp, c-kit bei akralem und Schleimhautmelanom) getestet werden. Beim Nachweis von BRAF-, NRAS- und c-kit-Mutationen stehen therapeutisch spezifische Inhibitoren zur Verfügung.

Weitergehende Analysen beispielsweise von Translokationen bei spitzoiden Tumoren oder von austerapierten PatientInnen können an hierfür spezialisierten Zentren vorgenommen werden.

Die Indikationsstellung für molekulare Zusatzuntersuchungen wird in der Regel nach der Besprechung des Patienten an einem entsprechenden interdisziplinären Tumorboard gestellt oder auf Wunsch des behandelnden Onkologen bei fortgeschrittenen Tumoren vorgenommen.

Referenzen

1. Ackerman AB CN, Sanchez J, Guo Y Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. Baltimore Philadelphia London Paris Bangkok Buenos Aires Hong Kong Munich Sydney Tokyo Wroclaw: Williams & Wilkins; 1997.
2. Ad Hoc Task F, Connolly SM, Baker DR, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;67:531-550.
3. Bryan J, Nieweg OE. New boundaries for lymphatic mapping-report of the Fifth International Sentinel Node Conference. Melanoma research. 2007;17:261-263.
4. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment-A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. Frontiers in immunology. 2018;9:1474.
5. Compton LA, Murphy GF, Lian CG. Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update. Dermatopathology. 2015;2:15-42.
6. Costigan DC, Doyle LA. Advances in the clinicopathological and molecular classification of cutaneous mesenchymal neoplasms. Histopathology. 2016;68:776-795.
7. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. J Clin Oncol. 2016;34:4102-4109.
8. Dummer R, Kempf W, Burg G. Pseudo-melanoma after laser therapy. Dermatology (Basel, Switzerland). 1998;197:71-73.
9. Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. European journal of cancer. 2017;86:101-105.
10. Kutzner H, Kempf W, Scharer L, et al. [Optimizing dermatopathologic diagnosis with digital photography and internet : The significance of clinicopathologic correlation.]. Hautarzt. 2007;58:760-768.
11. Loser C, Rompel R, Breuninger H, et al. Microscopically controlled surgery (MCS). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2010;8:920-925.
12. Martin HM, Birkin AJ, Theaker JM. Malignant melanoma re-excision specimens--how many blocks? Histopathology. 1998;32:362-367.
13. Metz D. [From skin biopsy to diagnosis.]. Hautarzt. 2007;58:735-745.
14. Paredes B. Die Hautbiopsie und die Dermatopathologie für den Kliniker. Schweiz Med Forum. 2003;240-251.
15. Pathologists RCo. Standards and datasets for reporting cancers. In: Pathologists RCo, ed. Royal College of Pathologists, <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>, accessed on December 1st, 2007: Royal College of Pathologists
16. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. Journal of the American Academy of Dermatology. 1990;23:288-294.
17. Riber-Hansen R, Hastrup N, Clemmensen O, et al. Treatment influencing down-staging in EORTC Melanoma Group sentinel node histological protocol compared with complete step-sectioning: a national multicentre study. European journal of cancer. 2012;48:347-352.
18. Schildhaus HU. [Predictive value of PD-L1 diagnostics]. Pathologe. 2018;39:498-519.

19. Schnebelen AM, Gardner JM, Shalin SC. Margin Status in Shave Biopsies of Nonmelanoma Skin Cancers: Is It Worth Reporting? Archives of pathology & laboratory medicine. 2016;140:678-681.
20. Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. Archives of pathology & laboratory medicine. 2005;129:1536-1543.
21. Volkenandt M DK, Sander CA Molekularbiologische Techniken in: Histopathologie der Haut p. 63-71. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer; 2003.
22. Weyers W. [Micrographically controlled surgery : Goals and Reality.]. Hautarzt. 2007;58:746-752.
23. Work G, Invited R, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018;78:540-559.

Autoren:

K. Glatz, Pathologie, Universitätsspital Basel, in Zusammenarbeit mit der
Arbeitsgruppe Dermatohistopathologie der SGPath und der SGDV

Januar 2019