

P. M. Becker-Wegerich, K. Schulte, M. Megahed, P. Lehmann,
C. Fritsch, T. Ruzicka

Lasertherapie melanozytärer Hautläsionen

Eine 57jährige Patientin mit multiplen atypischen Nävuszellnävi (NZN) unterzog sich 1991 einer Lasertherapie zweier pigmentierter Hautläsionen am Rücken ohne Gewebeprobeentnahme. Im Rahmen einer hautfachärztlichen Untersuchung wurde 1993 am linken Oberarm ein oberflächlich spreitendes malignes Melanom exzidiert. Bei den Melanom-Nachsorgeuntersuchungen wurden 1994 mehrere atypische Nävuszellnävi und 1996 ein weiteres malignes Melanom exzidiert. Im Jahr 1996 stellten sich darüber hinaus in den beiden 1991 gelaserten Bereichen Narben mit pigmentierten Rändern dar. Histopathologisch fanden sich ein atypischer Compound-Nävus und ein atypischer Junktionsnävus auf Narbengewebe (Pseudomelanom). Anhand dieses Fallbeispiels konnte gezeigt werden, daß nach Lasertherapie in relativ kurzer Zeit Rezidive unvollständig entfernter Nävuszellnävi auftreten können. Bei nach wie vor bestehender Unklarheit der Effekte des Laserlichtes auf Nävuszellen und Melanozyten sowie Fehlen der Möglichkeit der histopathologischen Beurteilung stellen melanozytäre Läsionen weiterhin eine Kontraindikation für die Lasertherapie dar.

Die Lasertherapie pigmentierter Hautveränderungen wird mit fortschreitender Entwicklung neuer Lasertypen zunehmend häufiger durchgeführt. Die gütegeschalteten (Q-switched) Laser mit Pulslängen im Nanosekundenbereich (Rubinlaser mit 694 nm, Nd:YAG-Laser mit 1064 und 532 nm, Alexandritlaser mit 755 nm Wellenlänge) haben bei der Behandlung pigmentierter Hautveränderungen völlig neue Möglichkeiten einer eleganten und narbenfreien Entfernung eröffnet.

Wir berichten hier von einer Patientin mit multiplen atypischen Nävuszellnävi (NZN), die im Bereich der Len-

denwirbelsäule eine zweimalige Lasertherapie von Pigmentläsionen ohne histologische Beurteilung erfahren hatte. In den darauffolgenden Jahren wurden mehrere atypische NZN und zwei maligne Melanome exzidiert. Die gelaserten Pigmentläsionen zeigten nach zwei Jahren Pseudomelanome. Die Lasertherapie melanozytärer Hautveränderungen bei nach wie vor bestehender Unklarheit der Effekte des Laserlichtes auf Nävuszellen und Melanozyten sowie das Fehlen der Möglichkeit zur histologischen Beurteilung werden anhand dieser Kasuistik kritisch dargestellt.

Fallbeispiel

Eine 57jährige Patientin mit multiplen atypischen NZN unterzog sich 1991 ohne Gewebeprobeentnahme einer Lasertherapie zweier pigmentierter Hautveränderungen im Bereich der Lendenwirbelsäulen-Region. Im Juni 1993 wurde ein oberflächlich spreitendes malignes Melanom am linken Oberarm entfernt (Level IV, Tumordicke 0,95 mm). Im Februar 1994 wurden ein NZN vom Compound-Typ in der linken Flanke und ein Dermatofibrom exzidiert, gefolgt im November 1995 von der Exzision eines atypischen NZN vom Compound-Typ der Unterbauchregion rechts. Im März 1996 wurde in der Lendenwirbelsäulen-Region ein zweites malignes Melanom (Level II, Tumordicke 0,28 mm) exzidiert. Hierbei zeigten sich zwei auffällig pigmentierte Narben, die den Verdacht auf ein Pseudomelanom entstehen ließen.

Hautbefund. Eine unregelmäßige, unscharf begrenzte, hellbraune bis braunrötliche, halbmondförmige Pigmentierung im unteren Anteil einer depigmentierten Narbe paravertebral links (Abb. 1 ↑). Die zweite gelaserte Stelle zeigt eine ebenso depigmentierte Narbe mit einem schmalen angedeuteten unregelmäßigen, unscharfen halbmondförmigen hell- bis rotbraunen Pigmentsaum in der Mitte der unteren Lendenwirbelsäule (Abb. 1 u. 2 ↑↑), zusätzlich multiple unregelmäßig begrenzte, rotbraun pigmentierte Läsionen, die atypischen Nävuszellnävi entsprechen.

Histopathologische Befunde. Paravertebral links: Asymmetrisch scharf begrenzter melanozytärer Tumor. Junktional vermehrt einzelne teils aty-

Dr. med. Petra Maria Becker-Wegerich, Dr. med. K. Schulte, Dr. med. M. Megahed, Dr. med. P. Lehmann, Dr. med. C. Fritsch, Prof. Dr. med. T. Ruzicka, Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf.

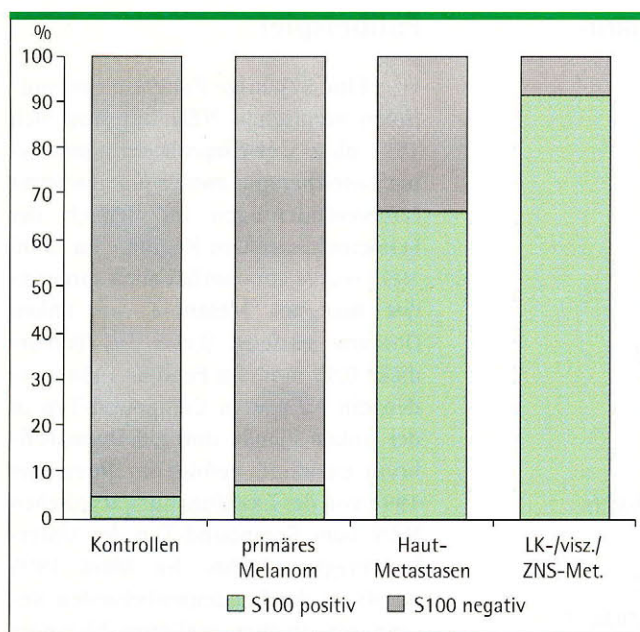


Abb.: S100 β -Ergebnisse in der immuno-luminometrischen Messung (LIA).

korrigiert werden. In neun Fällen stimmte der Rückgang des S100-Spiegels im LIA unter den „Cut-off-Level“ von 0,12 μ g/ml nach chirurgischer Sanierung von Lymphknotenmetastasen mit dem (histologischen) Befund der vollständigen Resektion überein.

Diskussion

Arbeitsgruppen aus Schweden, den Niederlanden, Belgien und Deutschland fanden bisher ähnlich deutliche Ergebnisse. Die Sensitivität für metastasierende Melanome im RIA schwankte zwischen 67,9% [6], 73,9% [5] und 89% [4]. Der immuno-luminometrische Test steht erst seit Mitte 1997 mehreren Zentren zur Verfügung; erste Erfahrungsberichte beim Symposium über Progressions- und Metastasierungsmarker auf der 4. Melanom-Weltkonferenz in Sydney 1997 entsprechen jedoch den unsrigen.

Nach diesen vorläufigen Ergebnissen finden sich erhöhte Serumspiegel des S100-Proteins bei Patienten mit Melanommetastasen, insbesondere bei Beteiligung der Lymphknoten, der inneren Organe und des Gehirns. Nach unserer

Erfahrung ist die Aussagekraft von Serum-S100 bei kutanen Melanommetastasen eingeschränkt, weil diese vermutlich zum Teil lymphogen metastasieren. Dies ist jedoch wegen der deutlichen Sicht- und Tastbarkeit dieser Veränderungen bei der routinemäßig durchzuführenden Ganzkörperinspektion von geringer klinischer Relevanz.

Über die Erkennung fortgeschrittener Metastasierung hinaus erscheint der S100-

Spiegel im peripheren Blut als Parameter bei der Beobachtung des therapeutischen Verlaufs geeignet. Auf der Grundlage dieser Erfahrungen bestimmen wir bei unseren Melanom-Patienten in Ulm den S100-Spiegel als Verlaufs- und Metastasierungsparameter im Serum. Bei im Verlauf erhöhten Werten werden unter Berücksichtigung der aus der Studie übernommenen klinischen Ausschlusskriterien gezielte Staging-Untersuchungen durchgeführt.

Quintessenz

- Das Serum-S100 ist bei 92% der Melanom-Patienten mit viszerale, Lymphknoten- und zerebralen Metastasen erhöht.
- Das Serum-S100 kann den klinischen Verlauf auch unter Therapie reflektieren.
- Mit dem Serum-S100 steht erstmals ein Marker zur Verfügung, der unter Berücksichtigung bestimmter Ausschlusskriterien auf eine Progression der Melanomerkkrankung hinweisen und der Verlaufsbeobachtung dienen kann.

Aufgrund unserer Erfahrungen verwenden wir die Bestimmung des Serum-S100 als Parameter im Rahmen des Staging bei Melanom-Patienten. ■

Abstract

Serum-S100 in metastatic melanoma: S100 is a 21 kDa protein indicating cells of neuro-ectodermal origin. Recently the clinical significance of serum S100 in melanoma patients has been reported. Aim of this study was to evaluate serum-S100 in melanoma patients as a marker for metastases. Applying an immunoradiometric (RIA) as well as a new immunoluminometric assay (LIA), serum-S100 levels in 273 samples were measured. With RIA, 87% of patients with visceral, lymph node and cerebral metastases showed elevated levels while 97% of primary melanomas and 95% of controls were negative. With LIA 92% of patients with non-cutaneous metastases were positive, while 93% of primary melanomas and 93% of controls were negative. Follow-up of selected cases gave strong hints that serum-S100 reflects the course of the disease. These data indicate that serum-S100 may well serve as a tumour marker for melanoma progression and for monitoring therapeutic results.

Schlüsselwörter: Serum-S100 – Tumormarker – Melanom

Key words: Serum-S100 – Tumour marker – Melanoma

Literatur

1. Djurec-Martenson, E., Hansson, L., Nilsson, B., Hansson, J., Schoultz, E. von, Ringborg, U.: S-100 β Protein in Serum Is an Independent Prognostic Factor in Malignant Melanoma in All Clinical Stages. *Melanoma Res.* 7, Suppl. 1 (1997) 55.
2. Donato, R.: Perspectives in S-100 Protein Biology. *Cell Calcium* 12 (1991) 713–726.
3. Gaynor, R., Irie, R., Morton, D., Hershman, H.: S100 Protein is Present in Cultured Human Malignant Melanomas. *Nature* 286 (1980) 400–401.
4. Ghanem, G., Loir, B., Sales, F. et al.: Serum Protein S-100 Is a Useful Marker in Metastatic Melanoma. *Melanoma Res.* 7, Suppl. 1 (1997) 55.
5. Guo, H. B., Stoffel-Wagner, B., Bierwirth, T., Metzger, J., Klingmüller, D.: Clinical Significance of Serum S100 in Metastatic Malignant Melanoma. *Eur. J. Cancer* 31 (1995) 924–928.
6. Hauschild, A., Engel, G., Brenner, W., Gläser, R., Henze, E., Christophers, E.: Sangtec S-100 β is a Reliable Serum Marker for Metastatic Melanoma. *Melanoma Res.* 7, Suppl. 1 (1997) 55.
7. Kaskel, P., Krähn, G., Nolte, A., Peter, R. U.: S100 Protein in Peripheral Blood: a Tumor Marker for Malignant Melanoma. *Pigment Cell Res.* 10 (1997) 335.
8. Kraehn, G., Peter, R., Kaudewitz, P.: Rationelle Diagnostik des Melanoms. *Münch. med. Wschr.* 139 (1997) 58–61.
9. Moore, B., McGregor, D.: Chromatographic and Electrophoretic Fractionation of Soluble Proteins of Brain and Liver. *J. Biol. Chem.* 240 (1965) 1647–1653.



Abb. 1: Zwei depigmentierte Narben mit unregelmäßigen, unscharfen halbmondförmigen hell-rotbraunen Pigmentsäumen paravertebral links (↑) und in Lendenwirbelsäulen-Mitte (↑↑). Am gesamten Rücken multiple atypische Nävuszellnävi.

pische Melanozyten, die stellenweise zu Nestern konfluieren. Die Melanozyten befinden sich auch an manchen Stellen in höheren Etagen des Epithels. Im oberen Corium Nester und Stränge von Nävuszellen. Zellarme Fibrose. Diagnose: Atypischer Compound-Nävus auf Narbengewebe (Pseudomelanom) (Abb. 3).

Lendenwirbelsäulen-Mitte: Asymmetrisch scharf begrenzter melanozytärer Tumor. Junktional vermehrt einzelne Melanozyten, die stellenweise zu Nestern konfluieren. Zellarme Fibrose und Pigment-Inkontinenz im oberen Corium. Diagnose: Atypischer Junktionsnävus auf Narbengewebe (Pseudomelanom).

Diskussion

Vielfache Berichte in der „Regenbogenpresse“ suggerieren phantastische kosmetische Resultate in der Lasertherapie von Nävuszellnävi (NZN). Immer häufiger werden deshalb Dermatologen mit diesem Problem konfrontiert. Durch die Entwicklung der Lasertechnologie in den letzten Jahren wurde in der Dermatologie eine zusätzliche Möglichkeit zur Therapie pigmentierter Hautverän-

derungen und Pigmenteinlagerungen eröffnet. Ebenfalls ist durch diese neue Technologie eine wirksame und schonende Entfernung bzw. Korrektur von superfiziellen epithelialen Neu- und Fehlbildungen, vaskulären Läsionen, benignen Tumoren, Aknenarben und Falten möglich geworden. Zur Aufhellung und narbenfreien Entfernung pigmentierter Hautveränderungen werden gütegeschaltete (Q-switched) Laser mit Pulslängen im Nanosekundenbereich (Rubinlaser mit 694 nm, Nd:YAG-Laser mit 1064 und 532 nm, Alexandritlaser mit 755 nm) verwendet [4, 5, 7].

Die Anzahl der Indikationen für eine Lasertherapie von pigmentierten Hautveränderungen steigt vor allem im außerklinischen Bereich zusehends. So werden Schmuck-, Schmutz- und Schmauchtätowierungen sowie permanent make-up bis hin zu postinflammatorischen Hyperpigmentierungen, Epheliden, Lentigines, Becker-Nävi, Chloasma, Café-au-lait-Flecken mit verschiedenen Lasertypen und mit unterschiedlichem therapeutischen Erfolg angegangen [5, 9, 11].

Die Deutsche Dermatologische Lasergesellschaft (DDL) hat Qualitätsstandards zur Lasertherapie aufgestellt und abgeraten, bösartige Tumoren der Haut mit dem Laser zu behandeln, da die histologische Kontrolle und die Kenntnis der Tiefenwirkung fehlen [5, 10]. Als äußerst problematisch stellt sich nach wie vor die Frage nach der Laserthera-

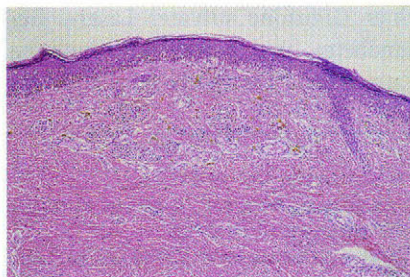


Abb. 3: Histopathologisches Präparat der Läsion von der unteren Lendenwirbelsäulen-Mitte: Atypischer Compound-Nävus auf Narbengewebe (Pseudomelanom).

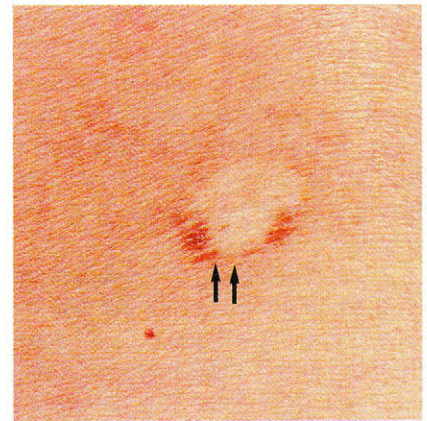


Abb. 2: Depigmentierte Narbe mit einem schmalen angedeuteten unregelmäßigen, unscharfen halbmondförmigen hell- bis rotbraunen Pigmentsaum in der Mitte der unteren Lendenwirbelsäule (↑↑).

pie von Nävuszellnävi [5, 7]. Kontroverse Aspekte der Lasertherapie von Nävuszellnävi sollen anhand der hier vorgestellten Kasuistik aufgezeigt werden. Trotz entsprechender diagnostischer Erfahrungen und unter Berücksichtigung auflichtmikroskopischer Befunde sind bei melanozytären Tumoren klinische Fehldiagnosen möglich [1, 8, 13].

Bei der Patientin zeigten sich zunächst unauffällige Narben an den gelaserten Stellen, erst ca. zwei bis drei Jahre danach traten in den Narben Pigmentveränderungen auf. Aufgrund der vorbestehenden Melanome, atypischen Nävi und des klinischen Verdachts von Pseudomelanomen wurden die gelaserten Läsionen entfernt.

Nävuszellnävi bestehen aus Melanozyten und Nävuszellen. Die Nävuszellen sind entweder pigmentiert oder nicht pigmentiert. Untersuchungen zeigten, daß nicht-pigmentierte Zellen in Nävuszellnävi nicht zerstört werden, da sie kein Laserlicht absorbieren. Ebenso werden tiefer gelegene Melanozyten entlang der Haarfollikel durch höhere Energiedichten nicht erreicht [4, 7]. Die nicht zerstörten Zellen verursachen Rezidive. Ob durch die Lase-

rung maligne Transformationen der Melanozyten und Nävuszellen oder molekulargenetische Veränderungen verbleibender Zellen induziert werden, die unter Umständen erst nach Jahren zur Ausbildung von Melanomen führen könnten, ist offen [2, 3, 12, 14, 15].

Von Vighagool et al. wurden in einer Studie 18 kleine NZN mit dem Q-switched-Rubinlaser (QSRL) bei langer (0,5–3,0 msec) Pulsdauer behandelt und nachbeobachtet. Eine Entartung nach QSRL-Therapie konnte noch nicht dokumentiert werden [14]. In einer Studie von Waldorf et al. zeigten QSRL-behandelte kongenitale NZN nur ein teilweises Ansprechen und neigten zu Rezidiven [15]. Van Leeuwen et al. stellten bei in vitro QSRL-behandelten Melanozyten Veränderungen der Oberflächenrezeptoren und folgend Änderungen in ihrem Migrationsverhalten fest, ebenso traten histologisch mehrkernige Zellen auf [13].

Anhand unseres Fallbeispiels konnte gezeigt werden, daß nach Lasertherapie in relativ kurzer Zeit Rezidive unvollständig entfernter NZN auftreten. Das histopathologische Bild kann atypische Melanozytenhyperplasien aufweisen, so daß die Abgrenzung gegen ein Melanoma in situ schwierig ist. Die histologisch sichere Entscheidung, ob es sich um ein Rezidiv eines ursprünglich benignen NZN oder um ein Melanoma handelt, ist oft nicht mit Sicherheit möglich [6, 13].

Auch wenn hier eine alternative Therapie mit guten kosmetischen Ergebnissen gegeben ist, wird von allen genannten Autoren herausgestellt, daß

Quintessenz

- Die Lasertherapie von Nävuszellnävus birgt die Gefahr der Behandlung von unerkannten Melanomen.
- Eine Fehleinschätzung kann die Prognose für Melanom-Patienten verschlechtern.
- Jeder Laserbehandlung pigmentierter Hautveränderungen sollte eine exakte dermatologische Diagnosestellung (Dermatoskop, Histopathologie) vorausgehen.

viele unbeantwortete Fragen bleiben. Es werden lange und engmaschige Kontrollen gebraucht, um die QSRL-induzierten Veränderungen und Effekte an den Läsionen im klinischen Verlauf zu erfassen. Sollten Rezidive auftreten, sind Exzisionen unabdingbar [2–5, 7, 12–15]. Klinisch nicht eindeutig einzuordnende melanozytäre Läsionen stellen weiterhin eine Kontraindikation für die Lasertherapie dar.

Schlußfolgerungen

Angesichts der akzelerierten Entwicklung in der Lasertechnologie ist es für Ärzte oft schwierig, wissenschaftlich begründeten von ökonomisch orientiertem Fortschritt zu unterscheiden. Mit allzu großer Sorglosigkeit, unkontrollierter und unsachgemäßer Anwendung breitet sich die Lasertherapie in einer Grauzone privater Laser-, Gesundheits- und Kosmetikinstitute im ganzen Land aus. Selten wird dort vor-

ab ein Dermatologe konsultiert, der die Hautveränderungen beurteilt. Für manche Patienten, die auf ein schnelles und möglichst gutes kosmetisches Resultat hoffen, kann das fatale Folgen haben. Zusätzlich kann die Lasertechnologie durch unsachgemäße Anwendung eine negative Einschätzung in der Öffentlichkeit erfahren. Unsere Beobachtung ist kein Einzelfall, sondern repräsentiert eine zunehmende Entwicklung der Lasertherapie. Die Laserbehandlung von Nävuszellnävus muß bei derzeitigem Kenntnisstand daher als kontraindiziert gelten. ■

Abstract

Laser treatment of melanocytic skin lesions: We describe a 57-year-old woman with multiple atypical melanocytic nevi who, in 1991, underwent laser therapy for two pigmented skin lesions located on the lower part of the back without biopsy. In 1993, the patient was referred to our department where a superficial spreading melanoma was diagnosed and excised. In the follow-up in February 1994 and March 1996, several atypical nevi as well as a second malignant melanoma were excised. Besides multiple atypical nevi, two hypopigmented, slightly elevated scars with pigmented margins detected in previously laser treated areas were excised. Histopathological examination revealed an atypical compound nevus and an atypical junctional nevus within cicatricial tissue (pseudomelanoma). This case report shows that the treatment of melanocytic nevi with laser is not recommended but contraindicated, because the effect of the laser on melanocytes is still unclear and subsequent histopathological examination difficult.

Schlüsselwörter: Lasertherapie – Melanozytäre Hautläsionen – Pseudomelanom

Key words: Laser therapy – Melanocytic lesions – Pseudomelanoma

Literatur

1. Elwood, J. M.: Melanoma-Res. 3 (1993) 149–156.
2. Goldberg, D. J., Stampien, T.: Arch. Dermatol. 131 (1995) 621–623.
3. Grevelink, J., van Leeuwen, R., Anderson, R., Byers, R.: Arch. Dermatol. 133 (1997) 349–353.
4. Hohenleutner, U., Michel, S., Landthaler, M.: Z. Hautkr. 70 (1995) 875–876.
5. Kimming, W.: Deutsche Dermatologische Lasergesellschaft – Qualitätsstandards für die Lasertherapie. T.W. Dermatologie 27 (1997) 76–78.
6. Krähn, G. M., Peter, R. U., Kaudewitz, P.: Münch. med. Wschr. 139 (1997) 58–61.
7. Michel, S., Hohenleutner, U., Bäumler, W., Landthaler, M.: Hautarzt 48 (1997) 462–470.
8. Neuber, H., Lippold, A., Hunderiker, M.: Hautarzt 42 (1991) 220–222.
9. Raulin, C., Petzoldt, D., Hellwig S.: Hautarzt 47 (1996) 44–46.
10. Sebastian, G., Breuninger, H., Müller, R. P. A.: Hautarzt 48 (1997) 705–706.
11. Spicer, M. S., Goldberg, D. J.: J. Amer. Acad. Dermatol. 34 (1996) 1–25.
12. Trau, H., Oerenstein, A., Schewach-Miller, M., Tsur, H.: J. Dermatol. Surg. Oncol. 12 (1986) 984–986.
13. Van Leeuwen, R. L., Dekker, S.W., Byers, H. R., Vermeer, B. J., Grevelink, J. M.: Laser Surg. Med. 18 (1996) 63–71.
14. Vighagool, C., Byers, R., Grevelink, M.: J. Amer. Acad. Dermatol. 36 (1997) 738–741.
15. Waldorf, H., Kauvar, A., Geronemus, R.: Arch. Dermatol. 132 (1996) 301–303.