

Gigantisches (monströses) Melanom der Haut

Giant (Monstrous) Melanoma of the Skin

Autoren

M. B. Abdel-Naser^{1,2}, O. Lyakh¹, S. Hippe³, C. C. Zouboulis¹

Institute

¹ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau

² Klinik für Dermatologie und Andrologie, Ain Shams Universität, Kairo, Ägypten

³ Institut für Pathologie, Städtisches Klinikum Dessau

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392155>
Akt Dermatol 2015; 41: 249–254
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Prof. h. c.
Dr. h. c. Christos C. Zouboulis**
Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie/
Immunologisches Zentrum
Städtisches Klinikum Dessau
Auenweg 38
06847 Dessau
christos.zouboulis@klinikum-
dessau.de

Zusammenfassung

Trotz der multiplen, breit angelegten Präventions- und Früherkennungsprogramme steigt die Inzidenz des malignen Melanoms weiter. Dermatologen werden immer wieder noch mit monströsen Melanomen konfrontiert. In diesem Beitrag beschreiben wir zwei gigantische Melanome bei einem Mann an der Bauchhaut und bei einer Frau in den Leistenlymphknoten (beide mit Gesamttiefendurchmesser > 10 cm), welche sich innerhalb einiger Monate vergrößert hatten. Die histologische Untersuchung zeigte hochgradig

undifferenzierte pleomorphe maligne Zellen mit geringem oder gar keinem Pigment und mit häufigen Mitosen. Das Melanom wurde mittels immunohistochemischer Untersuchungen bestätigt, da sich die Tumorzellen mit HMB45, Melan-A und S-100 positiv markieren ließen, während epidermale und mesenchymale Tumormarker negativ waren. In beiden Fällen wurde die Diagnose im Stadium IV mit Polyorganmetastasierung gestellt. Die Therapie war palliativ. Wir ziehen aus solchen Fällen den Schluss, dass die etablierten Früherkennungsprogramme bezüglich Hautkrebs-erkrankungen fortgeführt werden müssen.

Einleitung

Trotz der großen Bedeutung der Früherkennung eines malignen Melanoms für die Prognose [1] und der multiplen, breit ausgedehnten Präventions- und Früherkennungsprogramme [2] kommen Patienten mit nicht nur metastasierten Melanomen, sondern auch mit monströsen Primärtumoren zur Erstdiagnose. Als gigantisches (monströses) Melanom wird ein Primärtumor mit Gesamttiefendurchmesser (in Breslow's thickness) von ≥ 10 mm (die Definition spricht von 10 cm) definiert [3]. In diesem Beitrag berichten wir über zwei Patienten mit ungewöhnlich großen Melanomen, einem gigantischen Primärtumor bzw. einer monströsen Lymphknotenmetastase.

Fall Nr. 1

Anamnese

Der 71-jährige Patient bemerkte seit ca. 12 Monaten vor der Erstvorstellung das Wachstum eines großprogreredienten exophytischen Tumors an der Bauchhaut links. Zuvor konnte dort laut Aussage des Patienten eine Pigmentläsion bestanden

haben. Klinisch stellten wir den Verdacht auf ein amelanotisches malignes Melanom, einen malignen epithelialen Tumor beziehungsweise eine Metastase eines soliden Karzinoms [4]. In den letzten 6 Monaten habe der Patient ca. 18 kg an Gewicht abgenommen, er war anämisch und sehr geschwächt.

Klinischer Befund

Klinisch zeigte sich ein monströser, ca. 15×6×12 cm durchmessender, exophytisch wachsender, schmierig belegter und foetider, teils nekrotischer Tumor abdominal links. Die Bauchwand um den Tumor war infiltriert, die Lymphknoten inguinal links waren vergrößert tastbar. Erythematöse, streifige Läsionen, wahrscheinlich entzündlich veränderte infiltrierte Lymphgefäße, verbanden den Tumor mit den Lymphknoten (☉ Abb. 1).

Laboruntersuchungen

Erythrozyten 2,7 Mio/ μ l (NW: 4,5–5,9), Hämoglobin 3,6 mmol/l (NW: 8,7–11,2), Hämatokrit 19,52% (NW: 41–50) als Zeichen einer Tumoranämie; c-reaktives Protein 182 mg/l (NW: 0–5) (Tumorzerfall); Albumin 18,1 g/l (NW: 35–55) (Tumorkachexie). Die Tumoroberfläche war mit



Abb. 1 Pilzförmiger Riesentumor an der Bauchhaut links.

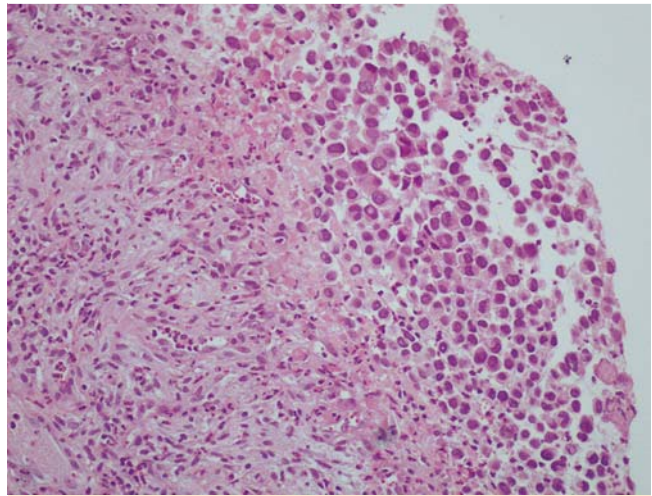


Abb. 3 Solide, große Tumorzellen mit zahlreichen Mitosen innerhalb von entzündlichen, nekrotischen und fibrosierten Herden (HE 200×).

Proteus vulgaris und *Pseudomonas aeruginosa* superinfiziert. Das Protein S-100 im Serum war mit 1,66 µg/l (NW < 0,15) stark erhöht.

Bildgebende Diagnostik

CT Abdomen und Thorax zeigten infiltrative Invasion des exophytisch wachsenden soliden Tumors in die ventrale Bauchmuskulatur, inguinale Lymphknoten-Metastasen beiderseits sowie den dringenden Verdacht auf Peritonealkarzinose, bipulmonale Metastasen (zwei bis 1 cm messende Rundherde links basal im Segment 9 und 10 und ein Rundherd von 1,1 cm rechts ventroapikal im Segment 3 waren nachweisbar) (● **Abb. 2**).

Histologie und Immunhistochemie

Die Läsion wurde durch eine Ulzeration mit umfassender Nekrose und Entzündung beherrscht. Epidermale Hyperkeratose und Akanthose waren an den Rändern der Läsion zu sehen. Innerhalb des nekrotischen Gewebes fand man Zellgruppen mit einem Epitheloid- und teilweise Rhabdoid-Muster. Diese Zellen hatten ein dysshesives Muster und zeigten riesige unregelmäßige, manchmal exzentrische Kerne und verdickte Kernmembranen mit Chromatinklumpen. Zahlreiche Zellmitosen waren sichtbar (● **Abb. 3**). In einem Schnitt war nur gering bräunliches Pigment bei allerdings negativer Fontana-Färbung nachweisbar. Eine vorläufige Diagnose eines undifferenzierten, malignen, großzelligen Tumors wurde gestellt.

Obwohl der melanozytäre Marker MITF negativ war, wurden stark positive Reaktionen von HMB45, Melan A und S-100 in den Tumorzellen nachgewiesen (● **Abb. 4**). Die epithelialen (MNF116, AE1/AE3, LCA) und lymphozytären (CD30) Marker waren negativ. Vimentin hat eine starke positive zytoplasmatische Reaktion gezeigt.

Diagnose und Therapieverlauf

Aufgrund der HMB45-, Melan A- und S-100-Expression der Tumorzellen im Gewebe, der negativen epithelialen und mesenchymalen Marker und des positiven serologischen S-100-Befundes stellten wir die Diagnose eines nekrotisch zerfallenden, polypoid wachsenden, überwiegend amelanotischen malignen Melanoms der Bauchwand linksseitig mit Muskelinfiltration; pT4b N3 M1b, Stadium IV mit Lymphknoten-Metastasen beidseits inguinal, Peritonealkarzinose und bipulmonalen Metastasen [5]. Aufgrund der nicht verschließbaren Defektbildung und der Blutungsgefahr sowie der Multimetastasierung und des schlechten Allgemeinzustandes wurde keine chirurgische Tumoresektion durchgeführt [6]. Der Patient wurde mit einer hypofraktionierten Strahlentherapie von 6×5 Gy mit zytotoxischer und antiangiogenetischer Wirkung mit dem Ziel der Verkleinerung und Blutungsstillung/Eintrocknung des Tumors behandelt [7,8]. Da der Zeitpunkt der Diagnose vor der Ära der neuesten biologischen Melanomtherapie lag, leiteten wir eine Dacarbazin (DTIC)-Monotherapie (2 monatliche DTIC-Zyklen von 850 mg/m²) ein.

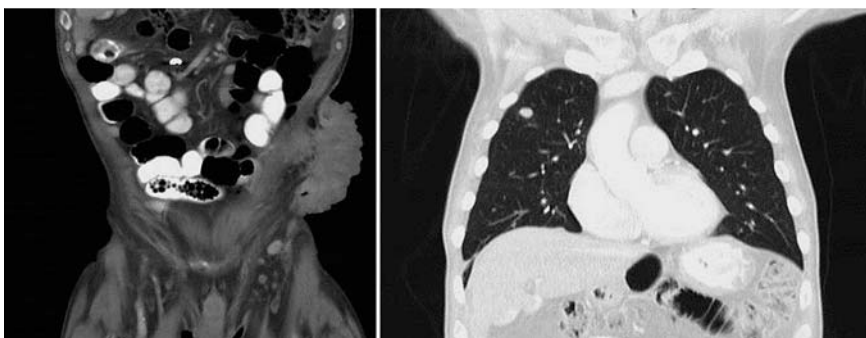


Abb. 2 Multiple Metastasen in CT Abdomen und CT Thorax.

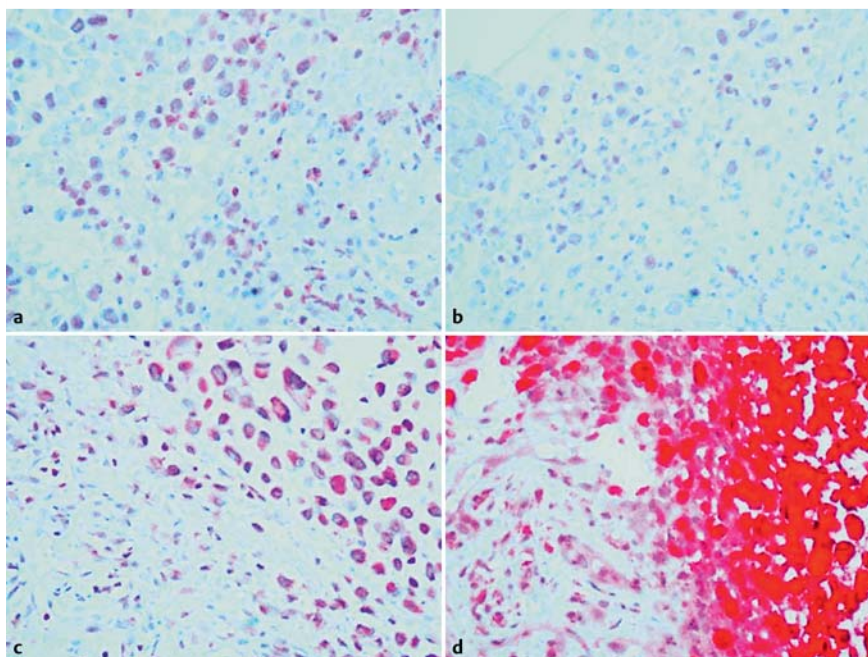


Abb. 4 Immunohistochemische Ergebnisse: **a** MITF (400×): schwache zytoplasmatische Expression; **b, c** HMB45 (400×) und Melan A (400×): starke Positivität in Zytoplasma und Nuklei der Tumorzellen; **d** Expression von S-100 (400×).

Darüber hinaus führten wir supportive Maßnahmen (antibiotische Therapie nach Antibiotogramm, mehrere Gaben von Erythrozytenkonzentraten, äußerliche desinfizierende Therapie) durch. Darunter kam es zu einer geringgradigen Verkleinerung des Primärtumors (13,5×4,5×11,5 cm); allerdings bestand weiterhin der stark reduzierte Allgemeinzustand und der Patient verstarb drei Monate nach Diagnose.

Fall Nr. 2



Anamnese

Bei der Erstvorstellung zeigte die 62-jährige Patientin einen ausgeprägten Tumor der linken Leiste. Laut Patientin hat sich der Befund innerhalb des letzten Jahres deutlich vergrößert.

Klinischer Befund

Bei der körperlichen Untersuchung wurde ein ca. faustgroßer, derber, knotiger Tumor in der linken Leiste nachgewiesen (Abb. 5).

Laboruntersuchungen

Das Routinelabor war im Normbereich außer von Erythrozyten 3,55 Mio/μl (NW: 4,5–5,9), Hämoglobin 5,8 mmol/l (NW: 8,7–11,2), Hämatokrit 29,47% (NW: 41–50), c-reaktives Protein 170 mg/l (NW: 0–5), Eisen 4,7 μmol/l (NW: 7,0–26,7), Ferritin 631,9 μg/l (NW: 50–200), Laktatdehydrogenase 8,6 (NW: <4,2), S-100 0,76 μg/l (NW <0,15).

Bildgebende Diagnostik

Die PET-CT-Untersuchung zeigte monströse, teils konfluierende Lymphknoten mit erhöhtem Glukosemetabolismus iliakal, inguinal und femoral links, möglicherweise auch mit nekrotischen Arealen aufgrund der inhomogenen Glukoseanreicherung, einen kleinen, gering speichernden inguinalen Lymphknoten rechts und Hepatomegalie (Abb. 6).



Abb. 5 Initialer Befund des Riesentumors in den inguinalen Lymphknoten links.

Histologie und Immunhistochemie

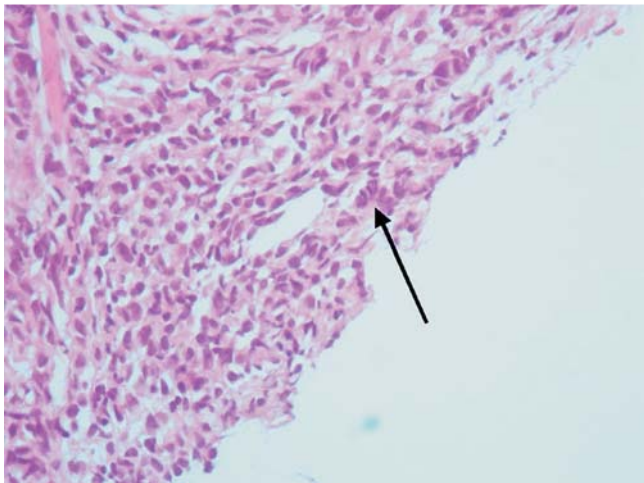
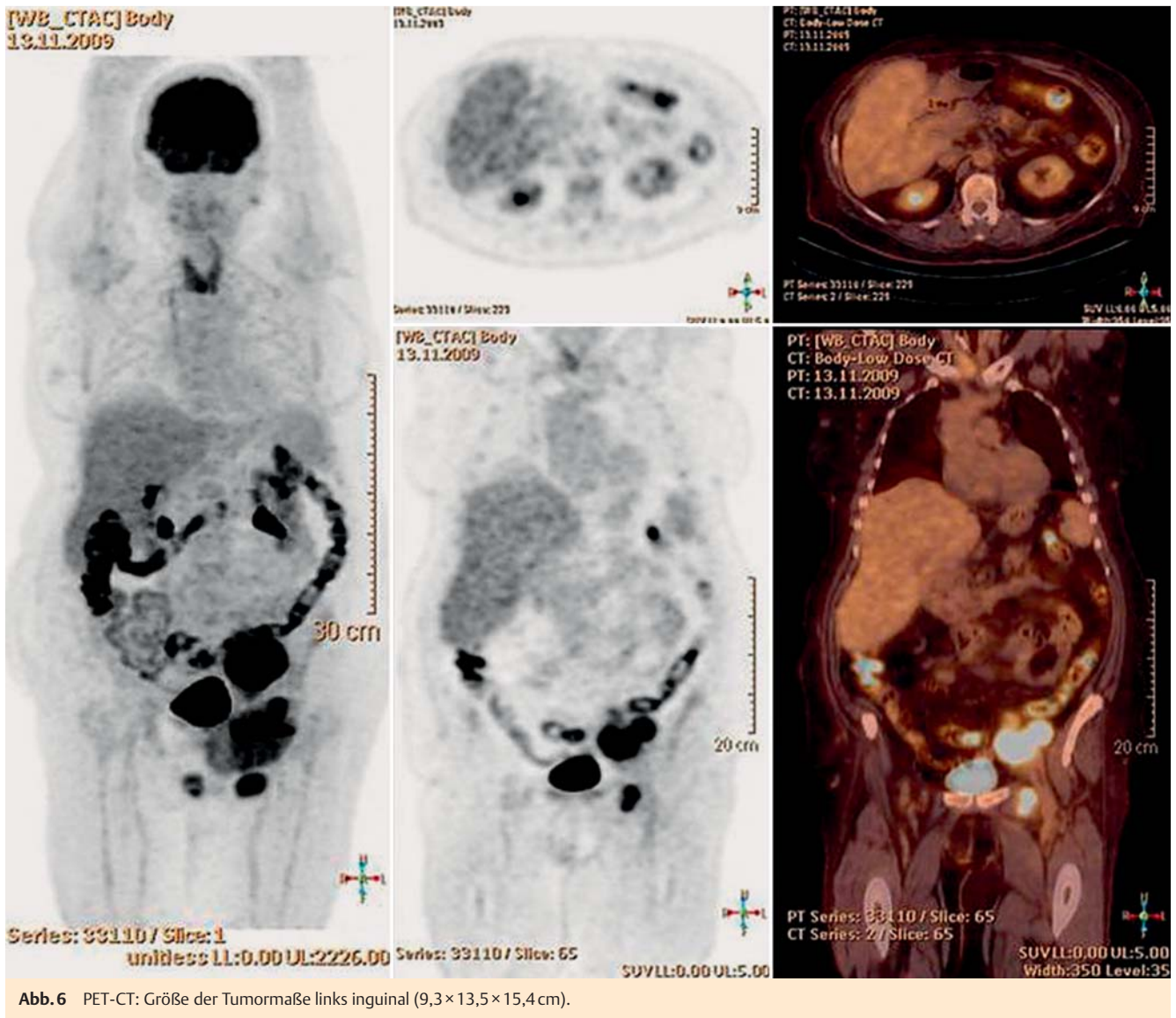
Die normale histologische Architektur des lymphatischen Gewebes wurde durch die malignen Infiltrate völlig zerstört. Sehr häufige Mitosen, auch mit bizarren atypischen Formationen (Abb. 7). Pigment wurde nicht gesehen und die Tumorzellen sahen epitheloid aus. Das histologische Bild war mit einer Metastase eines amelanotischen malignen Melanoms im iliakalen und inguinalen Lymphknoten vereinbar.

Alle melanozytären Antikörper, nämlich HMB45, Melan A, MITF, S-100, zeigten eine sehr starke positive Reaktion innerhalb des Tumors (Abb. 8), wohingegen die epithelialen bzw. lymphozytären Tumoren durch Antikörper gegen Schleimhaut-Zytokeratin (MNF116), Mammakarzinom (CA15/3 und GCDFP-15) und Leukozyten (LCA und CD30) negativ waren. Vimentin zeigte eine starke positive zytoplasmatische Reaktion. Der Proliferationsmarker Ki67 war in bis zu 30% der Tumorzellen positiv.

Diagnose und Therapieverlauf

Serologische, immunhistochemische und apparative Diagnostik ließen die Diagnose einer Lymphknotenmetastase eines malignen Melanoms inguinal links mit unbekanntem Primum, pTx N3 M1c, Stadium IV feststellen [9, 10].

Aufgrund des infiltrierenden Wachstums des Tumors im linken inguinalen Bereich haben wir von einer operativen Sanierung Abstand genommen. Da die Diagnose vor der Etablierung der neuen biologischen Melanomtherapie gestellt wurde, führten



wir initial eine DTIC-Monochemotherapie (8 monatliche Zyklen von 850 mg/m²) durch, die aufgrund des Tumorprogresses auf DVP-Polychemotherapie (DTIC 250 mg/m², Vindesin 3 mg/m², Cisplatin 100 mg/m²) umgestellt wurde. Nach zwei DVP-Zyklen zeigte sich eine weitere Progredienz des Tumors mit Größenzunahme des Lymphknotenpakets inguinal links sowie mit Ausbreitung der Polyorganmetastasierung im Becken- und Abdomenbereich und anschließend mit der Entwicklung von Hirnmetastasen (▶ Abb. 9). Infolgedessen erfolgte als Letztes die Einleitung einer Temozolamid-Mono-Chemotherapie (200 mg/m² p.o.) [7].

Aufgrund der Progredienz verstarb die Patientin kurz nach der Einleitung des neuen Therapieschemas und insgesamt ein Jahr nach Diagnosestellung.

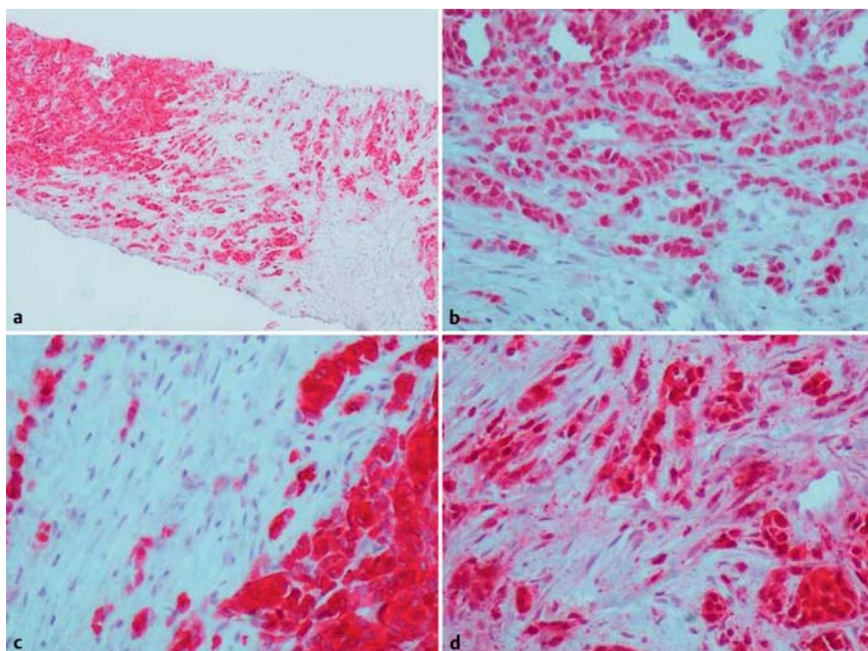


Abb. 8 Immunohistochemische Ergebnisse: Alle melanozytischen Marker zeigten eine sehr starke Reaktion der Tumorzellen. **a** HMB45 (100×); **b** MITF (200×); **c** Melan A (400×); **d** S-100 (400×).

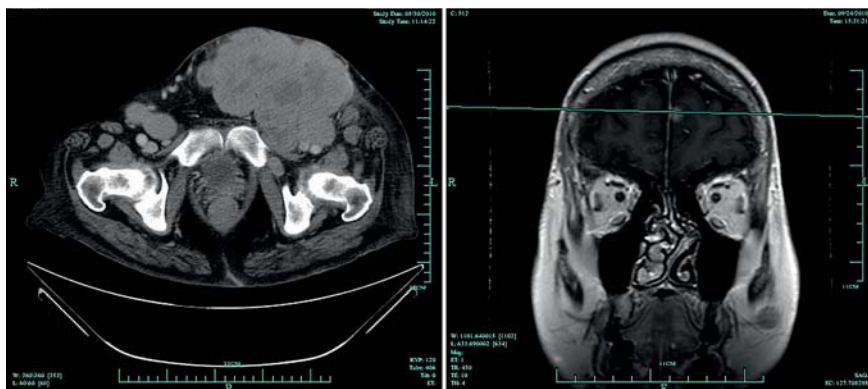


Abb. 9 CT Abdomen, MRT Schädel: Größenzunahme der Tumormaße links inguinal und Nachweis der Hirnmetastasen.

Diskussion

Das gigantische (monströse) Melanom ist sowohl histologisch als auch klinisch betrachtet eine seltene Variante des nodulären Melanoms. Bezugnehmend auf die oben beschriebenen Fälle sollte man auf folgende Punkte achten:

1. Auch wenn das Bild solch eines monströsen Tumorknotens für ein Melanom eher selten und untypisch ist, schließt es ein Melanom nicht aus.
2. Der histologische Befund ist meistens amelanotisch.
3. Zur Diagnosesicherung ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem breiten Spektrum melanozytärer Antikörper, z. B. HMB45, Melan A, Tyrosinase, MITF und S-100 erforderlich.

In der Regel sind gigantische Melanome bei Erstdiagnose bereits multimetastasiert, sodass die Prognose infaust ist. Allerdings erweckt die Einführung neuer, wirksamerer Systemtherapeutika für die nicht resezierbaren Stadien III und IV sowie das rezidivierende Melanom auch Hoffnung für solche fortgeschrittenen, bisher kaum erfolgreich zu therapierenden Melanomvarianten [11–13]. Eine kombinierte Chemotherapie mit Immuntherapie bzw. eine Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren zeigte

bei aktuellen Studien in der Regel noch bessere Ergebnisse [12, 13]. Ob auch Patienten mit solchen gigantischen Melanomen von dieser positiven Entwicklung profitieren können, bleibt noch zu prüfen.

Einhaltung ethischer Richtlinien: Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen und Tieren.

Abkürzungen

AE1/AE3	Subtypen der Zytokeratine, epitheliale Tumormarker
B-RAF	das Onkogen B-Raf, eine Serin/Threonin-Kinase
CD30	Zellmembranprotein, Rezeptor des Tumornekrosefaktors
CT	Computertomografie
D-PAS	Diastase-Periodic acid-Schiff-Reaktion
DTIC	Dacarbazin
DVP	Polychemotherapie mit DTIC, Vindesin und Cisplatin
Gy	Gray
HMB45	monoklonaler Antikörper, melanozytärer Tumormarker
LCA	Leber-kongenitale Amaurose

MEK	Mitogen-activated protein kinase
Melan A	Melanom-Antigen, melanozytärer Tumormarker
MIB	Proliferationsmarker, Ki67-Klon
MITF	Mikrophthalmie-assoziiierter Transkriptionsfaktor
MNF116	Panzytokeratinmarker
MRT	Magnetresonanztomografie
NW	Normwert
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie
S-100	Melanom-Tumormarker-Protein S-100-B

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Giant (Monstrous) Melanoma of the Skin



The incidence of melanoma is still rising despite the existence of several public awareness melanoma programs. Moreover, it is regretful that dermatologists still encounter huge sized (giant) tumors in late stages at first presentation. We describe here two cases of monstrous (giant) melanoma: A man suffered from a giant melanoma of the abdominal skin and a female patient from infiltration of the iliac lymph nodes (both >10 cm in diameter). Anamnestically, in both cases this size was reached within months. Skin biopsy revealed highly anaplastic pleomorphic malignant cells with little or no pigment that were immunohistochemically proven to be a melanoma since they were positively labeled with HMB45, Melan A and S-100. The tumor cells were negatively labeled with markers for epidermal and mesenchymal tissues. Further screening studies revealed widespread secondary metastasis mainly in brain, lungs and liver and hence late stages of the malignancy (stage IV). Treatment was palliative. In our opinion, these two cases reveal the necessity to continue the

public education programs as they have the potential not only to prevent future skin cancers but also promote early detection of skin cancer including melanoma.

Literatur

- 1 Garbe C, Hrsg. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Stuttgart: Thieme; 2005
- 2 Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, Berlin: 2012; 60
- 3 Grisham AD. Giant melanoma: novel problem, same approach. *South Med J* 2010; 103: 1161–1162
- 4 Abdel-Naser MB, Zaki MS, Brunner M et al. Cutaneous metastases in internal malignancies. *Egypt Dermatol Online J* 2007; 3: 4
- 5 Dini M, Quercioli F, Caldarella V et al. Head and neck polypoid melanoma. *J Craniofac Surg* 2012; 23: e23–e25
- 6 Hussussian CJ. Surgical treatment of advanced melanoma. *Clin Plast Surg* 2010; 37: 161–168
- 7 Pflugfelder A, Kochs C, Blum A et al. Malignant melanoma S3-guideline “diagnosis, therapy and follow-up of melanoma”. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 1–116
- 8 Smithers FA, Moaveni Z, De Groot C. The role of radiotherapy in the palliation of cutaneous melanoma metastases: a case series of 3 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64: 550–553
- 9 de Waal AC, Aben KK, van Rossum MM et al. Melanoma of unknown primary origin: A population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2013; 49: 676–683
- 10 van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ et al. Melanoma patients with an unknown primary tumor site have a better outcome than those with a known primary following therapeutic lymph node dissection for macroscopic (clinically palpable) nodal disease. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3108–3116
- 11 Pflugfelder A, Kochs C, Blum A et al. S3-guideline “diagnosis, therapy and follow-up of melanoma” – short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 563–602
- 12 Hu-Lieskovan S, Robert L, Homet Moreno B et al. Combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: promise and challenges. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2248–2254
- 13 Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877–1888