

J. Kamarashev
G. Burg
W. Kempf
R. Dummer

Prognoseevaluation mittels Immunhistologie

Immunohistology for Prognostic Evaluation

Zusammenfassung

Die Tumordicke ist der wichtigste prognostische Parameter für kutane Melanome. Jedoch wäre es wünschenswert mit zusätzlichen Untersuchungen die Prognose des individuellen Patienten weiter abzusichern. Bewährt haben sich in diesem Zusammenhang in mehreren Studien Proliferationsmarker und auch Adhäsionsmoleküle sowie immunologisch relevante Moleküle wie TAP1, das in der Antigenverarbeitung benötigt wird.

Das maligne Melanom der Haut gehört zu den Tumoren, deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen hat [1]. Die meisten Patienten mit primären Hautmelanomen werden durch eine Totalexzision mit Sicherheitsabstand adäquat behandelt. Jedoch entwickeln mind. 20% Metastasen, die dann zum Tod führen. Leider ist es auch heute noch so, dass der Tumor weitgehend therapieresistent wird, nachdem die Metastasierung eingesetzt hat. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit primären Melanomen liegt bei etwa 80% [2]. Nach dem Auftreten von Fernmetastasen wird die Prognose dramatisch verschlechtert und die Patienten haben eine 2-Jahres-Überlebensrate von weniger als 10%. Nachdem vermehrt aufwändige adjuvante Therapieverfahren etabliert wurden, müssen jetzt alle Möglichkeiten genützt werden, die dazu beitragen, Hochrisikopatienten zu identifizieren. Eine sichere Identifikation dieser Patientenkollektive würde vielen Patienten unnötige adjuvante Therapien ersparen.

Die Tumordicke und das Stadium der Erkrankung sind die am besten etablierten prognostischen Faktoren [3,4]. Weitere prognostisch relevante Aspekte sind Geschlecht, Lokalisation und Ulzeration [5,6].

Abstract

The tumor thickness is the most important prognostic parameter for cutaneous melanoma. However, additional examinations are desirable to predict the prognosis of the individual patient. In this context, proliferation markers and also adhesion molecules as well as immunological relevant molecules such as TAP1, which is involved in antigen processing, have been shown to be of prognostic relevance.

Immunhistologische Untersuchungen sind von großer Bedeutung bei der Diagnose des Melanoms. Die Rolle dieser Methode bei der Abschätzung der individuellen Prognose weist verschiedene Aspekte auf. Auf der einen Seite sind mehrere immunhistologische Marker mit prognostischer Bedeutung identifiziert worden. Auf der anderen Seite werden immunhistologische Methoden auch zum Nachweis von Mikrometastasen eingesetzt, z.B. im Rahmen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Daneben ist die Immunhistologie bei der Bestimmung des individuellen Antigen-Profiles von Bedeutung. Hierbei kann die Immunhistologie einen prädiktiven Wert haben für einen Vakzinationserfolg, z.B. im Rahmen von Vakzinierungsprotokollen mit Peptiden oder Peptid-gepulsten dendritischen Zellen.

Proliferation und Zellzyklusmarker

Der Proliferationsmarker Ki-67, erkannt durch den Anti-Ki-67 Antikörper in Gefrierschnitten oder mit dem MIB-1-Antikörper in Paraffin eingebetteten Material ist der beste und auch am genauesten untersuchte Proliferationsmarker. In 4 unabhängigen Studien [7–11] wurde in Multivarianzanalysen nachgewiesen,

Institutsangaben

Dermatologische Klinik, Universitäts-Spital Zürich

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Reinhard Dummer · Dermatologische Klinik · Universitäts-Spital Zürich · Gloriastraße 31 · 8091 Zürich · Schweiz · E-mail: reinhard.dummer@der.usz.ch

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 314–318 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

dass er signifikante prognostische Bedeutung hat. Ähnliche Resultate wurden bei Straume et al. [8] in einer Serie von 202 primär kutanen Melanomen in der vertikalen Wachstumsphase und bei Niezabitowski et al. [10] auf der Basis von 93 Läsionen und von Ostmeier et al. [11], die 399 primäre Melanoma untersuchten, dokumentiert. Daneben zeigten Boni et al. [12], dass die Immunreaktivität mit MIB-1 mit dem Metastasierungsverhalten in primären dicken Melanomen, aber nicht in dünnen Melanomen korreliert. Diese Resultate sind auch nachvollziehbar im Rahmen einer Studie von Sparrow et al. [13], der 22 dünne Melanome untersuchte – 11 davon mit Metastasen und 11 ohne. Aufgrund der heute vorliegenden Daten dürfen wir annehmen, dass die Expression von Ki-67 ein wichtiger und von der Tumordicke unabhängiger Parameter für die Prognose beim primären Melanom darstellt, insbesondere für Tumoren mit einer Tumordicke > 1,5 mm.

Daneben gibt es auch Studien, die zeigen, dass Patienten mit einem niedrigen Ki-67-Index in der ersten Metastase eine bessere Prognose aufweisen als Patienten mit einem hohen Index [14], und dass MIB-1-Positivität wiederum ein unabhängiger prognostischer Faktor sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Überleben nach Beginn einer Chemoimmuntherapie für Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem Melanom darstellt [15].

PCNA ist ein anderer Proliferationsmarker, der untersucht wurde. Niezabitowski et al. [10] fanden, dass PCNA ebenfalls ein unabhängiger Prognoseparameter bezüglich „disease-free survival“ und „overall survival“ darstellt.

Veränderungen in der p53-Funktion, einem äußerst wichtigen Tumorsuppressor-Gen, werden als Ursachen für einen Verlust der Zellzykluskontrolle in menschlichen Neoplasien angesehen. Da das gesunde p53-Protein in normalen Zellen sehr schnell abgebaut wird, weist ein Nachweis des p53-Proteins im Zellkern auf ein abnormal stabiles Protein hin, das häufig durch Genmutationen entsteht. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass die Überexpression von p53 mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Yamamoto et al. [18] konnten in einer Studie an 60 primären Melanomen zeigen, dass eine Korrelation zwischen der p53-Überexpression und reduziertem 5-Jahres-Überleben besteht, die durch Untersuchungen von McGregor et al. [19] bestätigt wurde.

Lee et al. [20] untersuchten 21 oberflächlich spreitende und 6 noduläre Melanome und kamen zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte p53-Proteinimmunoreaktivität mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, ähnlich wie bei Karjalainen et al. [21] im Rahmen einer größeren Studie an 369 Melanompatienten. Andere Studien jedoch konnten diese Ergebnisse nicht nachvollziehen [10,22,23].

Straume et al. [23] untersuchten 102 Patienten mit primär nodulärem Melanom der Haut. In dieser Serie war die Expression von p53 ohne prognostische Bedeutung, jedoch berichteten sie, dass der p16-Verlust signifikant mit deutlich reduziertem rezidivfreien Intervall und Gesamtüberleben assoziiert war. Allerdings nur in der univariablen Analyse. In der multivariablen Analyse war der Verlust von p16 ebenfalls mit häufigen Rezidiven assoziiert. p16 ist ein wichtiges Molekül für die normale Regulation des

Zellzyklus. Sporadische und familiär gehäufte Melanome sind assoziiert mit Mutationen, Verlust von Heterozygotie im p16-Lokus. Damit ist p16 sicherlich das am deutlichsten belegte biologisch relevante Tumorsuppressor-Gen beim humanen Melanom.

Marker für melanozytäre Zellen und Bestandteile des Antigenverarbeitungs-Apparates

S100, HMB45 und Vimentin sind immunhistologische Marker, die regelmäßig für die Diagnose von pigmentierten Hautveränderungen verwendet werden. In vielen Fällen ist ihre diagnostische Bedeutung zweifelsfrei erwiesen, jedoch bleibt ihre Aussagekraft bezüglich prognostischen Fragestellungen unklar. Es gibt jedoch einige Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass sie auch prognostische Bedeutung haben [24,25]. Eine kürzliche Untersuchung an 93 Fällen stellte diese Frage und kam zu dem Schluss, dass nur HMB45 ein unabhängiger prognostischer Faktor zur Vorhersage des „disease-free survival“ ist [10].

Besonders interessant sind die Melanommarker MAGE-3, Melan A und Tyrosinase, denn Peptide dieser Proteine werden von zytotoxischen T-Lymphozyten erkannt und werden gegenwärtig im Rahmen von Vakzinierungsstudien für Patienten mit metastasierendem Melanom untersucht. Der monoklonale Antikörper 57B entdeckt besonders das MAGE-3-Protein, aber wahrscheinlich auch andere Mitglieder der MAGE-Familie. Färbungen mit diesem Antikörper zeigten eine Spezifität für Melanome von 100% mit einer Sensitivität von 44%. Über die verschiedenen Stadien gesehen nahm die Positivität von melanozytären Läsionen zu. Bei einem Tumorstadium von T1 zeigten nur 13% Positivität, bei pT2 22%, pT3a 29%, 45%, pT4 100%, pTxN1 60%, und bei Metastasen waren 63% aller untersuchten Proben positiv [26]. Der monoklonale Antikörper (MAb) A103 weist Melan A/MART-1-Protein nach. Mit diesem Antikörper wurden 88% aller Melanome mit einer sehr hohen Spezifität für melanozytäre Zellen angefärbt. In normaler Haut sind auch normale Melanozyten positiv. Interessanterweise nahm die Anfärbbarkeit über die klinischen Stadien ab. Während im Stadium I praktisch alle untersuchten Fälle positiv waren, waren es im Stadium II nur noch 88%, im Stadium III 90% und im Stadium IV 75% [27]. Der Antikörper T311 färbt das Tyrosinase-Protein im histologischen Schnitt an. Eine Färbung mit diesem Antikörper war positiv bei 94% aller Melanome mit einer sehr hohen Spezifität für melanozytäre Zellelemente. Wiederum fand sich eine negative Korrelation zwischen Immunpositivität und klinischem Stadium. Frühstadien (Stadium I und II) waren immer positiv, im Stadium III und IV waren noch 86% der Fälle positiv [28]. Diese Färbungen sind von besonderer Bedeutung für Patienten, die im Rahmen von spezifischen Immuntherapien wie Vakzinierung behandelt werden sollen, da die Expression dieser Tumorantigene dazu beitragen könnte, die Chancen für eine erfolgreiche Therapie abzuschätzen. Es ist auch gezeigt worden, dass die gleichzeitige Downregulation von Melan-A und HLA A2 bei Melanomzellen mit einer negativen Prognose verbunden ist [29]. Eine andere Studie hat darauf hingewiesen, dass die Expression von MAGE-3 positive prognostische Bedeutung haben könnte [30]. Allerdings müssen diese Untersuchungsergebnisse im Rahmen größerer Studien, die sich speziell mit der prognostischen Bedeutung dieser Marker beschäftigen, untersucht werden.

Wir wissen heute, dass das Melanom ein antigener Tumor ist, der Immunantworten erzeugen kann. Eine effektive Präsentation von melanozytären oder tumorassoziierten Antigenen ist wichtig für die Induktion dieser Immunantwort. Defekte im Antigenverarbeitungsapparat können somit in Immune Escape-Phänomene münden und zum Fortschreiten der Erkrankung beitragen. Wir haben die Expression verschiedener Komponenten des Antigenverarbeitungsapparates in primären Melanomen untersucht und diese Ergebnisse mit der Tumordicke und dem Verlauf korreliert. Dabei wurden 17 primäre Melanome mit einer Tumordicke unter 0,7 mm und 21 mit einer Tumordicke über 1,5 mm mit verschiedenen Antikörpern gefärbt (anti-LMP2, -LMP7, -TAP1, -TAP2, -HLA Klasse I und II). 20 Patienten entwickelten keine Metastasen in der Nachbeobachtungszeit, die durchschnittlich 10,5 Jahre betrug. 18 Patienten rezidierten innerhalb durchschnittlich 15 Monaten nach der Exzision. Sehr häufig fanden wir vermindert exprimierte Marker. Häufig waren die LMP- und TAP-Untereinheiten vermindert exprimiert (40%) und fast immer HLA-Klasse-I-Moleküle (ca. 70%). Die Expression dieser Marker war nicht mit der Tumordicke korreliert. Nur die Expression TAP1 und TAP2 war signifikant korreliert mit dem Risiko, Metastasen zu entwickeln. Diese Korrelation war unabhängig von der Tumordicke für TAP1. Aufgrund dieser Daten gehen wir davon aus, dass TAP1- und möglicherweise auch TAP2-Expression in primären Melanomen einen unabhängigen prognostischen Marker darstellt. Abnormalitäten in der Antigenpräsentation können erklären, warum keine absolute Korrelation zwischen Tumordicke und Prognose besteht [31].

In früheren Arbeiten war auch die HLA-Klasse-II-Expression als prognostischer Parameter beschrieben worden. Ostmeier et al. [32] berichteten, dass die HLA-DR-Expression ein ungünstiger prognostischer Marker ist. In einer neueren Studie wurde diese bestätigt. Diese negative prognostische Bedeutung erscheint paradox, da diese Moleküle durch Interferon γ hochreguliert werden können und dann eine verbesserte Antigenpräsentation erfolgen könnte. Jedoch ist eine erhöhte HLA-Klasse-II-Expression nicht mit einer verbesserten T-Zellstimulation assoziiert, was erklärbar wird durch das Fehlen von kostimulatorischen Molekülen [33].

Adhäsionsmoleküle und Zellmatrix-Interaktionen

Tumorwachstum und Metastasierung beinhalten eine komplexe Kaskade koordinierter Zellfunktionen. Wichtige beteiligte Untereinheiten sind in diesem Zusammenhang Zelladhäsionsmoleküle. Integrine, Katherine und Adhäsionsmoleküle der Immunglobulin-Superfamilien sind in der Tumorprogression und Metastasierung des kutanen Melanoms beteiligt. Die Expression des α -vs. β -3-Integrins ist ein früher Schritt beim Wechsel des Wachstumsverhaltens von der radialen zur vertikalen Wachstumsphase. Ist dieses Molekül in primären Hautläsionen vorhanden, besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko [34]. Die Expression von VLA-4 ist charakteristisch für fortgeschrittene primäre Melanome und könnte in der Interaktion von Tumorzellen mit VCAM-1 auf Endothelien beteiligt sein. Auch für die Expression von VLA-4 in Primärläsionen gilt, dass es negative prognostische Bedeutung aufweist [35]. In dieser Studie wurde auch für die Expression von ELAM-1 (E-Selektin) und CD62 (P-Selektin) auf intratumoralen Gefäßen eine prognostische Bedeutung nachgewiesen.

Das Adhäsionsmolekül ICAM-1 gehört zur Familie der Immunglobulin-Superfamilie. ICAM-1-Expression auf primären Melanomen korreliert signifikant mit der Tumordicke und einem ungünstigen Verlauf [36]. Möglicherweise sind in diesem Zusammenhang lösliche ICAM-1-Moleküle für diesen negativen Effekt verantwortlich [37]. In einer anderen Arbeit wurde darauf hingewiesen, dass die gleichzeitige Expression von ICAM-1 und GM-CSF beim metastasierenden Melanom signifikant mit einem kürzeren rezidivfreien Intervall verknüpft ist [38].

Proteasen sind wichtige Moleküle für die Invasion, die Ausbreitung und die Metastasierung verschiedener Tumoren. Auch hier ist eine ganze Reihe von Molekülen wie Kollagenase, Plasminogen-Aktivatoren, Stromelysin und andere beteiligt. So wurde z. B. CatB als wichtiger Faktor für die Metastasierung nachgewiesen. CatD könnte in der frühen Phase (Entwicklung von dysplastischen Naevi zum Melanom) eine Rolle spielen [39]. Dickere primäre Tumoren zeigen häufig erhöhte Expression von CatD und CatB und auch Kollagenase IV, falls ein hohes Metastasierungsrisiko besteht [40].

Die Überexpression der 72-kD-Typ-IV-Kollagenase in primären Melanomen ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für das gesamte Überleben von Melanompatienten [41].

Osteonektin ist ein weiteres Glykoprotein, das in verschiedenen Zellmatrix-Interaktionen und in der Angiogenese beteiligt ist. Die Expression von Osteonektin in dünnen Primärmelanomen ist signifikant korreliert mit einem Progressions- ($p = 0,01$) und Metastasierungsrisiko ($p = 0,005$) und im Gesamtüberleben ($p = 0,03$) [42].

Schlussfolgerung

Mit der Zunahme der Melanomfälle gewinnt das Problem der prognostischen Zuordnung und daran angepasst die Auswahl der Therapie für den einzelnen Patienten immer größere Bedeutung. Dieses Problem wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen

Tab. 1 Prognostische Marker und ihre biologische Relevanz

prognostische Marker	biologische Bedeutung
Ki-67	Proliferationsmarker (exprimiert in späten G_1 -, S-, M-, G_2 -Phasen des Zellzyklus, aber nicht in G_0)
PCNA	Proliferationsmarker (exprimiert in der S-Phase des Zellzyklus)
p53	Tumorsuppressorgen
p16	Zellzyklusregulator
HMB45	melanozytärer Differenzierungsmarker (gp 100)
MAGE3	Cancer-Testis-Antigen
Melan A/MART-1	melanozytärer Differenzierungsmarker
TAP1	Antigenverarbeitung (Transportermolekül)
TAP2	Antigenverarbeitung (Transportermolekül)
LMP	Antigenverarbeitung
HLA Klasse I und II	Antigenpräsentation
α - vs. β -3-Integrin	Zelladhäsion
VLA-4	Adhäsion des vaskulären Endotheliums
ICAM-1	Zelladhäsion
Cathepsine	extrazelluläre Matrix-Interaktionen
Collagenase IV	Protease

angegangen. Die Analyse neuer immunhistologischer Marker ist sicherlich ein wichtiger Beitrag in diesem Zusammenhang. Die oben dargestellten Fortschritte können jedoch eine rationale Basis für die Identifizierung von Hochrisikopatienten in der Zukunft bieten. Jedoch müssen die jetzt vorhandenen prognostischen Marker in größeren Multizenterstudien in ihrer prognostischen Bedeutung überprüft werden, so dass langfristig nur wenige immunhistologische Färbungen für diese Fragestellung eingesetzt werden müssen (Tab. 1).

Literatur

- 1 Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 178 – 182
- 2 Häffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE, Rassner G. The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* 1992; 66: 856 – 861
- 3 Dummer R, Bösch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G für die Fachkommission „Hautkrebs“. Swiss Guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2001; 203: 75 – 80
- 4 Thorn M, Ponten F, Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 761 – 769
- 5 Karakousis CP, Driscoll DL. Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer* 1995; 3: 320 – 324
- 6 Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d’Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995; 75: 2492 – 2498
- 7 Ramsay JA, From L, Iscoe NA, Kahn HJ. MIB-1 proliferative activity is a significant prognostic factor in primary thick cutaneous melanomas. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 22 – 26
- 8 Straume O, Sviland L, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression correlates with increased tumor cell proliferation (Ki-67) and poor prognosis in patients with vertical growth phase melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1845 – 1853
- 9 Korabiowska M, Brinck U, Middel P, Brinkmann U, Berger H, Radzun HJ et al. Proliferative activity in the progression of pigmented skin lesions, diagnostic and prognostic significance. *Anticancer Res* 2000; 20: 1781 – 1785
- 10 Niezabitowski A, Czajewski K, Rys J, Kruczak A, Gruchala A, Wasilewska A et al. Prognostic evaluation of cutaneous malignant melanoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 1999; 70: 150 – 160
- 11 Ostmeier H, Fuchs B, Otto F, Mawick R, Lippold A, Krieg V et al. Prognostic immunohistochemical markers of primary human melanomas. *Br J Dermatol* 2001; 145: 203 – 209
- 12 Boni R, Doguoglu A, Burg G, Muller B, Dummer R. MIB-1 immunoreactivity correlates with metastatic dissemination in primary thick cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 416 – 418
- 13 Sparrow LE, English DR, Taran JM, Heenan PJ. Prognostic significance of MIB-1 proliferative activity in thin melanomas and immunohistochemical analysis of MIB-1 proliferative activity in melanocytic tumors. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 12 – 16
- 14 Hernberg M, Turunen JP, von Boguslawsky K, Muhonen T, Pyrhonen S. Prognostic value of biomarkers in malignant melanoma. *Melanoma Res* 1998; 8: 283 – 291
- 15 Vlaykova T, Talve L, Hahka-Kemppinen M, Hernberg M, Muhonen T, Franssila K et al. MIB-1 immunoreactivity correlates with blood vessel density and survival in disseminated malignant melanoma. *Oncology* 1999; 57: 242 – 252
- 16 Gelsleichter L, Gown AM, Zarbo RJ, Wang E, Coltrera MD. p53 and mdm-2 expression in malignant melanoma: an immunocytochemical study of expression of p53, mdm-2, and markers of cell proliferation in primary versus metastatic tumors. *Mod Pathol* 1995; 8: 530 – 535
- 17 Loggini B, Rinaldi I, Pingitore R, Cristofani R, Castagna M, Barachini P. Immunohistochemical study of 48 cutaneous melanomas: p53, PCNA, Bcl-2 expression and multidrug resistance. *Tumori* 2001; 87: 179 – 186
- 18 Yamamoto M, Takahashi H, Saitoh K, Horikoshi T, Takahashi M. Expression of the p53 protein in malignant melanomas as a prognostic indicator. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 146 – 151
- 19 McGregor JM, Yu CC, Dublin EA, Barnes DM, Levison DA, MacDonald DM. p53 immunoreactivity in human malignant melanoma and dysplastic naevi. *Br J Dermatol* 1993; 128: 606 – 611
- 20 Lee CS, Pirdas A, Lee MW. p53 in cutaneous melanoma: immunoreactivity and correlation with prognosis. *Australas J Dermatol* 1995; 36: 192 – 195
- 21 Karjalainen JM, Eskelinen MJ, Kellokoski JK, Reinikainen M, Alhava EM, Kosma VM. p21 (WAF1/CIP1) expression in stage I cutaneous malignant melanoma: its relationship with p53, cell proliferation and survival. *Br J Cancer* 1999; 79: 895 – 902
- 22 Weiss J, Heine M, Korner B, Pilch H, Jung EG. Expression of p53 protein in malignant melanoma: clinicopathological and prognostic implications. *Br J Dermatol* 1995; 133: 23 – 31
- 23 Straume O, Akslen LA. Alterations and prognostic significance of p16 and p53 protein expression in subgroups of cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 1997; 74: 535 – 539
- 24 Fernando SS, Johnson S, Bate J. Immunohistochemical analysis of cutaneous malignant melanoma: comparison of S-100 protein, HMB-45 monoclonal antibody and NK1/C3 monoclonal antibody. *Pathology* 1994; 26: 16 – 19
- 25 Mirecka J, Korabiowska M, Schauer A. Comparative distribution of S-100 protein and antigen HMB-45 in various types of melanomas and naevi. *Pol J Pathol* 1995; 46: 167 – 172
- 26 Hofbauer GF, Schaefer C, Noppen C, Boni R, Kamarashev J, Nestle FO et al. MAGE-3 immunoreactivity in formalin-fixed, paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution. *Am J Pathol* 1997; 151: 1549 – 1553
- 27 Hofbauer GF, Kamarashev J, Geertsens R, Boni R, Dummer R. Melan A/MART-1 immunoreactivity in formalin-fixed paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution. *Melanoma Res* 1998; 8: 337 – 343
- 28 Hofbauer GF, Kamarashev J, Geertsens R, Boni R, Dummer R. Tyrosinase immunoreactivity in formalin-fixed, paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 204 – 209
- 29 Kageshita T, Kawakami Y, Ono T. Clinical significance of MART-1 and HLA-A2 expression and CD8+ T cell infiltration in melanocytic lesions in HLA-A2 phenotype patients. *J Dermatol Sci* 2001; 25: 36 – 44
- 30 Busam KJ, Iversen K, Berwick M, Spagnoli GC, Old LJ, Jungbluth AA. Immunoreactivity with the anti-MAGE antibody 57B in malignant melanoma: frequency of expression and correlation with prognostic parameters. *Med Pathol* 2000; 13: 459 – 465
- 31 Kamarashev J, Ferrone S, Seifert B, Boni R, Nestle FO, Burg G et al. TAPI down-regulation in primary melanoma lesions: an independent marker of poor prognosis. *Int J Cancer* 2001; 95: 23 – 28
- 32 Ostmeier H, Fuchs B, Otto F, Mawick R, Lippold A, Krieg V et al. Can immunohistochemical markers and mitotic rate improve prognostic precision in patients with primary melanoma? *Cancer* 1999; 85: 2391 – 2399
- 33 Townsend SE, Allison JP. Tumor rejection after direct costimulation of CD8+ T cells by B7-transfected melanoma cells. *Science* 1993; 259: 368 – 370
- 34 Natali PG, Hamby CV, Felding-Habermann B, Liang B, Nicotra MR, Di-Filippo F et al. Clinical significance of alpha(v)beta3 integrin and intercellular adhesion molecule-1 expression in cutaneous malignant melanoma lesions. *Cancer Res* 1997; 57: 1554 – 1560
- 35 Schadendorf D, Heide J, Gawlik C, Suter L, Czarnetzki BM. Association with clinical outcome of expression of VLA-4 in primary cutaneous malignant melanoma as well as P-selectin and E-selectin on intratumoral vessels. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 366 – 371
- 36 Natali P, Nicotra MR, Cavaliere R, Bigotti A, Romano G, Temponi M et al. Differential expression of intercellular adhesion molecule 1 in primary and metastatic melanoma lesions. *Cancer Res* 1990; 50: 1271 – 1278
- 37 Becker JC, Dummer R, Burg G, Schmidt RE. Shedding of ICAM-1 from human melanoma cell lines induced by IFN-gamma and TNF-alpha: Functional consequences on cell mediated cytotoxicity. *J Immunol* 1991; 147: 4398 – 4401
- 38 Ciotti P, Pesce GP, Cafiero F, Rainero ML, Sementa A, Nicolo G et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) co-expression in cutaneous malignant melanoma lesions. *Melanoma Res* 1999; 9: 253 – 260

- ³⁹ Podhajcer OL, Bover L, Bravo AI, Ledda MF, Kairiyama C, Calb I et al. Expression of cathepsin D in primary and metastatic human melanoma and dysplastic nevi. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 340–344
- ⁴⁰ Goldmann T, Ribbert D, Suter L, Brode M, Otto F. Tumor characteristics involved in the metastatic behaviour as an improvement in primary cutaneous melanoma prognostics. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 483–489

- ⁴¹ Vaisanen A, Kallioinen M, Taskinen PJ, Turpeenniemi-Hujanen T. Prognostic value of MMP-2 immunoreactive protein (72kD type IV collagenase) in primary skin melanoma. *J Pathol* 1998; 186: 51–58
- ⁴² Massi D, Franchi A, Borgognoni L, Reali UM, Santucci M. Osteonectin expression correlates with clinical outcome in thin cutaneous malignant melanomas. *Hum Pathol* 1999; 30: 339–344

Buchbesprechung

Medizin im Nationalsozialismus am Beispiel der Dermatologie

Elsner, P., U. Zwiener (Hrsg.)

Heft 25, 88 Seiten. Palm & Enke, Collegium Europaeum Jenense, Jena, Erlangen 2002. 5,50 €. ISBN 3-7896-0663-4

Wir leben in einem Zeitalter stürmischer wissenschaftlicher Entwicklungen und der Extreme, das gilt insbesondere für einige Fachbereiche der Medizin und Biologie. Trotz aller Erfolge und Neuerungen auf diesen Gebieten erweist es sich dabei als notwendig, von Zeit zu Zeit aus wissenschaftshistorischer Sicht eine Standortbestimmung vorzunehmen, sich der Geschichte dieser Fortschritte bewusst zu werden, um so aus der Historiographie neue Kraft und Impulse für die bevorstehenden Aufgaben zu gewinnen. Mit den politischen Umwälzungen in Deutschland zu Beginn der 1990er Jahre bot sich sowohl den Fachwissenschaftlern als auch den Wissenschaftshistorikern die einmalige Möglichkeit, bis dahin gefärbte oder gar verfälschende Überlieferungen zur Geschichte ihrer Fachdisziplinen, wie besonders der Medizin etc. – sowohl in West- als auch in Ostdeutschland – grundsätzlich neu zu überdenken, die darin vorgebrachten Argumente zu verifizieren und damit einer objektiven Analyse zu unterziehen. Ein teilweise sehr konträres Problemfeld offenbarte sich besonders in der bis dahin nur ungenügend erfolgten wissenschaftlichen Aufarbeitung des Wechselverhältnisses von Wissenschaft, Politik und Ideologie während der Zeit des Dritten Reiches. Hier rückten hauptsächlich verschiedene Fachdisziplinen, wie besonders der Medizin, brisante wissenschaftspolitische Themengebiete, Fakultäts- und Institutsgeschichten, auch einzelne Protagonisten der Medizin sowie der Biowissenschaften usw. ins Blickfeld der Analyse. Der vorliegende Sammelband, ediert vom Dermatologen Peter Elsner und dem Pathophysiologen Ulrich Zwiener (beide Jena), schließt unmittelbar daran an und wirft – exemplarisch am Beispiel der Dermatologie aufgezeigt – Licht und Schatten auf ein Kapitel deutscher Medizingeschichte. Es ist den beiden Herausgebern zu danken, sich mit einer vorausgehenden öffentlichen Vortragsreihe von 2000 bis 2001 und der Publikation eines Sammelbandes dieser speziellen Thematik angenommen zu haben. Sie ergänzen dabei nachhaltig auch die Arbeit der seit 2000 an der Friedrich-Schiller-Universität Jena bestehenden Senatskommission zur Aufarbeitung der Jenaer Universitätsgeschichte im 20. Jahrhundert. Nach einer Einführung mit Problemaufriss seitens der Herausgeber folgen die Fachbeiträge. Hier skizziert Susanne Zimmermann eingangs in dem Beitrag über „Fakten und Legenden“ ausgewählte Beispiele der Geschichte der Medizinischen Fakultät der Universität Jena zwischen 1933 und 1945 (S. 12–34). Aufgrund neuer Archivalien erfährt der Leser so beispielsweise Neues und Wissenswertes über Handlungen, Hal-

tungen und so genannte „Verstrickungen“ (S. 12) des Internisten Heinrich W. Veil und des Dermatologen Josef Hämel. Daran schließen sich Albrecht Scholz Ausführungen über „Aufstieg und Ende der jüdischen Dermatologen in Deutschland“ an (S. 34–52). Bei dieser Analyse, die u. a. auch die Aufklärung von Lebenswegen jüdischer Dermatologen zum Inhalt hat, stützt sich der Autor auf Ergebnisse seiner umfassenden Studien zur Geschichte der Dermatologie in Deutschland von 1999. Im Anschluss an Scholz thematisiert Wolfgang Weyers mit der Dermatologie im Dritten Reich den „Niedergang eines Fachgebietes“ und belegt dabei die Verstrickung vieler Dermatologen wie beispielsweise Bodo Spiethoff, Martin Schubert, Julius Dörffel und Ernst Heinrich Brill mit der nationalsozialistischen Wissenschaftspolitik (S. 53–66). Die führende Stellung der deutschen Dermatologie in der Welt durch die Leistungen aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, gerade durch die jüdischen Dermatologen wesentlich erbracht, wurde nachhaltig zerstört. Es ist für jeden aufmerksamen Leser erschütternd, mit welcher brutalen Konsequenz die jüdischen Ärzte um ihre beruflichen Möglichkeiten gebracht wurden. Jene, die nicht emigrierten, kamen schließlich fast alle um. Das Gleiche traf für die jüdischen Patienten zu, die von „Ariern“ nicht mehr behandelt werden durften. Peter Elsner beschließt mit seinen Bemerkungen zum „Dichter-Dermatologen Gottfried Benn“ den Rahmen der Fachbeiträge (S. 67–78). Der Sammelband wird schließlich abgerundet – an Stelle eines Nachwortes – durch den Abdruck einer Erklärung der Medizinischen Fakultät der Universität Jena vom 18. April 2000 zum Umgang mit den Verbrechen aus der Zeit des Nationalsozialismus, die an dieser Fakultät begangen wurden. Die Fakultät erklärt ihre Betroffenheit darüber, will das Andenken der Opfer bewahren, die Erinnerung an die Ereignisse wachhalten, die Studenten und Mitarbeiter informieren und die Tragweite der Verbrechen deutlich machen, damit solches Geschehen sich nicht wiederholen kann. Es folgen ein erläuterndes Glossar für nichtmedizinische Leser, die Autorenanschriften, sowie eine Übersicht über die bisher in dieser Reihe erschienenen Bände des Collegium Europaeum Jenense. Dem handlichen Buch ist eine weite Verbreitung zu wünschen. Es ist klar, dass mit diesem Sammelband bei weitem nicht alle Fragen zu diesem Thema umfassend beantwortet werden konnten, sondern durch die Lektüre auch zahlreiche neue aufgeworfen werden, denen wir uns stellen müssen. Gerade deshalb weckt es vielleicht bei dem einen oder anderen Leser Interesse, sich mit diesem speziellen Problemfeld – der historischen Analyse von Fachdisziplinengeschichten – innerhalb der Medizin (wieder) zu beschäftigen.

U. Hoßfeld, Jena
U. Wollina, Dresden