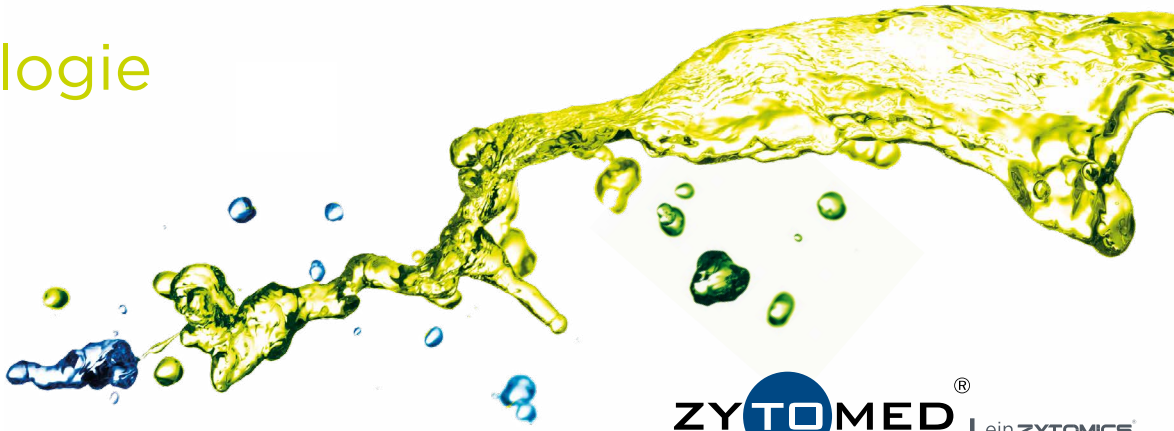
Immunhistologie

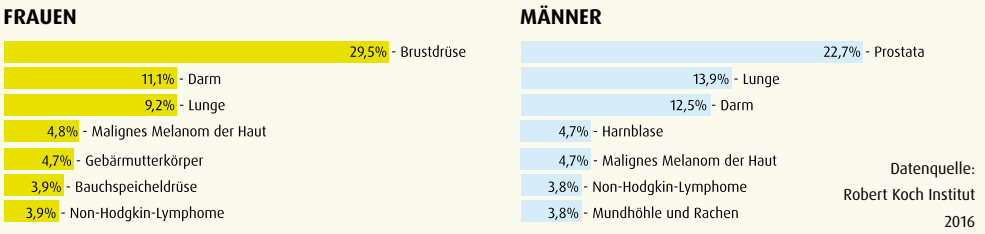
Melanom-Diagnostik



ZYTOMED® SYSTEMS | ein ZYTOMICS® Unternehmen

Melanom-Diagnostik in der Immunhistochemie

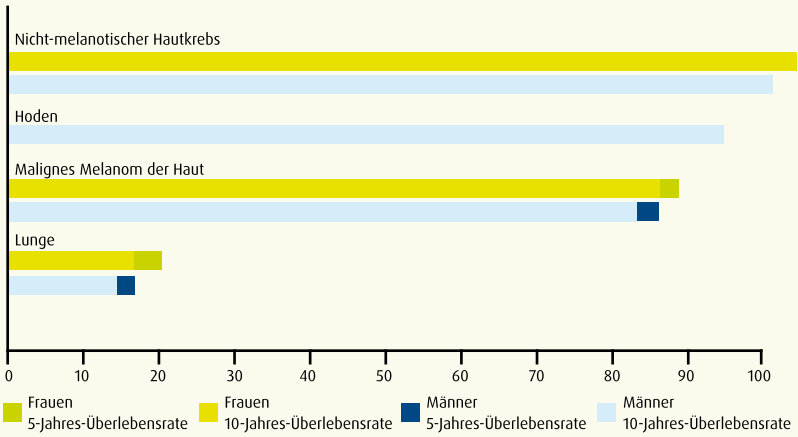
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Neuerkrankungen in Deutschland



Datenquelle:
Robert Koch Institut
2016

Dank der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 wurde die Früherkennungsrate verbessert. Fast zwei Drittel aller malignen Melanome können operativ entfernt werden, bevor eine Metastasierung auftritt. Daher liegen die Überlebenschancen für Frauen und Männer bei ca. 90 %.

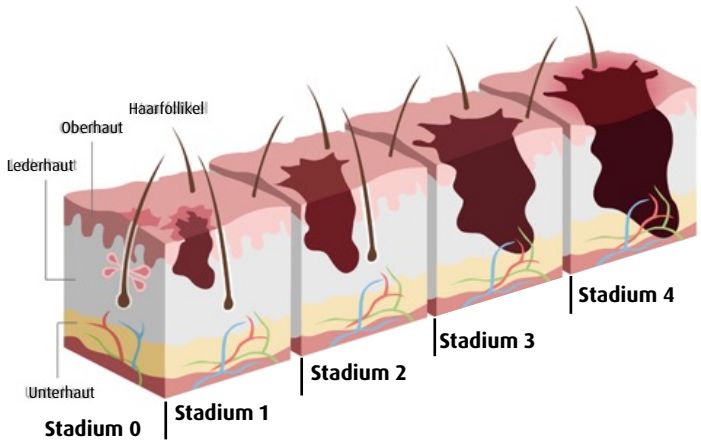
Vergleich der relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Lokalisation und Geschlecht in Deutschland



Datenquelle:
Robert Koch-Institut
2015-2016

Stadien

Das maligne Melanom, auch bekannt als schwarzer Hautkrebs, ist eine aggressive Form von Hautkrebs, die aus den pigmentbildenden Zellen der Haut, den Melanozyten, entsteht. Es ist wichtig, das maligne Melanom frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, da es sich schnell ausbreiten und Metastasen bilden kann.



Quelle: www.melanom-wissen.ch/de/diagnosebericht-verstehen/melanom-stadienklassifizierung

Stadium 0
Auf die Oberhaut beschränkter Tumor

Stadium 1
Bis zu 1 mm tiefer Tumor mit Geschwürbildung oder bis zu 2 mm tief ohne Geschwürbildung

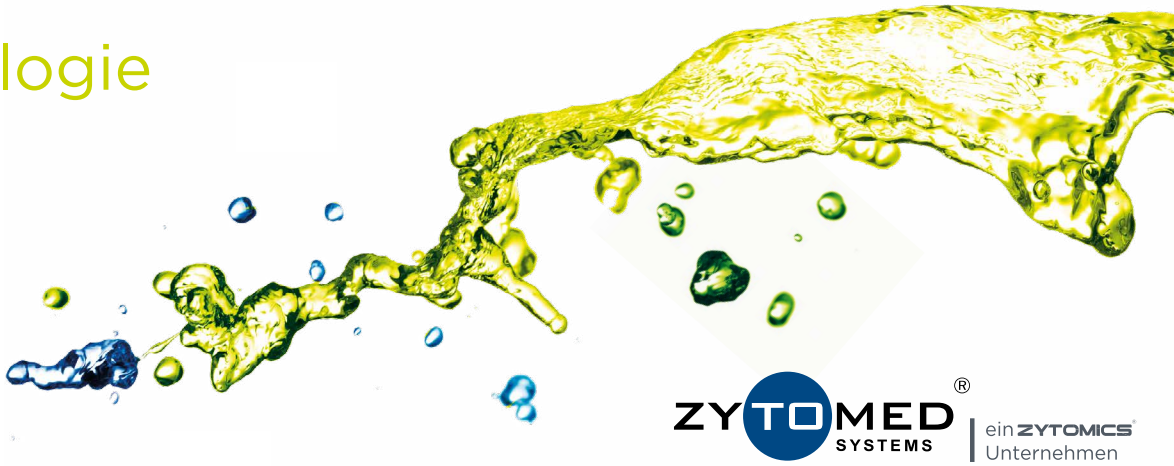
Stadium 2
Lokaler Tumor mit mehr als 1 mm Tiefe und Geschwürbildung oder mehr als 2 mm tief ohne Geschwürbildung

Stadium 3
Ausbreitung auf die Lymphknoten

Stadium 4
Ausbreitung auf andere Teile der Haut und Organe wie Lunge und Leber

Immunhistologie

Melanom-Diagnostik



ZYTOMED® SYSTEMS | ein ZYTOMICS® Unternehmen

▶ Diagnostik

Die Diagnostik des malignen Melanoms mit Hilfe der Immunhistochemie ist ein wichtiger Bestandteil der Pathologie, um die richtige Diagnose zu stellen und die Prognose des Patienten zu bestimmen. Die wichtigsten Antikörper, die bei der Immunhistochemie zur Diagnose des malignen Melanoms eingesetzt werden, sind [9]

HMB-45 ist ein monoklonaler Antikörper der Maus, der sich gegen Melanomzellen, aber auch gegen benigne Läsionen richtet (zum Beispiel Junktionsnävi) [1], wohingegen normale adulte Melanozyten nicht angefärbt werden [2,7]. Studien ergaben, dass die Sensitivität des Klons HMB45 69-93% und die Spezifität 56-100%beträgt [3]

Melan-A ist ein Antigen, das in Melanozyten, Melanomzellen und dem pigmentierten Retinaepithel exprimiert wird. Studien zeigen für den Klon A103 eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 98% bei der Differenzierung zwischen melanotischen und nicht-melanotischen Neoplasien sowie eine Sensitivität von 75-92% bzw. eine Spezifität von 95-100% in der Erkennung von Melanomzellen [3,9]. Insgesamt wird es in etwa 85-97% der Primärmelanome und 57-92% der metastasierten Melanome exprimiert [7].

Tyrosinase ist ein Enzym, das in die Biosynthese von Melanin involviert ist und somit sowohl in Melanozyten als auch in Melanomzellen exprimiert wird. Die Spezifität zur Differenzierung des Klons T311 von melanotischen vs. nicht-melanotischen Tumoren beträgt laut einer Studie 97-100% [9]. Der Marker wird von ca. 80-90% der Melanome exprimiert [7].

MITF ist ein Transkriptionsfaktor, der an der Melanozytendifferenzierung während der Embryonalentwicklung beteiligt ist. Der Transkriptionsfaktor hat sich als nützlicher Marker bei metastasierten Melanomen erwiesen [6]. Studien zeigen, dass die Sensitivität der Diagnostik des Klons C3 resp. D5 bei etwa 87-100% liegt [9]. Die Spezifität wird durch das zusätzliche Anfärben von Histiozyten, Lymphozyten, Fibroblasten, Schwannzellen und glatten Muskelzellen beeinträchtigt.

S100 ist eine Familie von über 24 Proteinen, die an einer Vielzahl von zellulären Prozessen beteiligt ist. S100 war der erste Marker, der sich als nützlich in der Melanom-Diagnostik erwiesen hat. Die Studie von Weinstein *et al.* [9] unter Verwendung eines polyklonalen Antikörpers gegen S100 zeigt, dass die hohe Sensitivtät von über 89% in Formalin fixierten Präparaten durch das Anfärben von Schwannzellen, Chondrozyten, Langerhans-Zellen und Myoepithelzellen auf 70-77% absinkt. Das Protein ist in allen Subtypen des malignen Melanoms exprimiert. S100 eignet sich zur weiteren Differenzierung, da der Antikörper auch in desmoplastischen Melanomen eine hohe Sensitivität aufweist [9].

MART-1 + Tyrosinase + SOX10 Die Kombination von SOX10 mit MART-1 und/oder Tyrosinase färbt nachweislich einen höheren Prozentsatz von Melanomen in Lymphknoten und bei metastasierenden Melanomen an als S100. Der Cocktail ist zudem spezifischer als S100, da S100 aktive dendritische Zellen in Lymphknoten anfärbt, während SOX10, MART-1 und Tyrosinase negativ sind [7,8]. Der Cocktail aus SOX10, MART-1 und Tyrosinase kann deswegen bei Tumoren unbekannten Ursprungs oder bei der Differentialdiagnose von Melanomen geeignet sein.

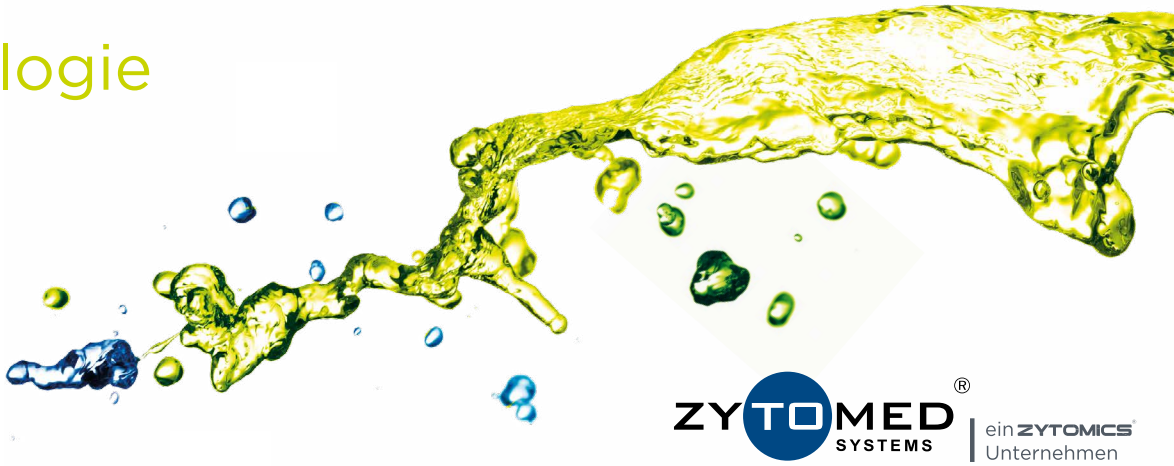
Neben diesem Antikörper-Panel gewinnt ein weiterer Marker immer mehr an Bedeutung:
PRAME (PReferentially-expressed Antigen in MElanoma) wurde erstmalig in einer Arbeit von Ikeda et al. 1997 beschrieben, wo es durch die Bindung autologer T-Zellen in Melanompatienten isoliert wurde.
PRAME ist an der Regulation diverser zellbiologischer Prozesse beteiligt. Auf Grund seiner Kategorisierung als Cancer/Testis Antigen (CTA) kommt es fast ausschließlich in Testis, Endometrium, Plazenta, Nebenniere und Ovar vor, während es in anderen Organen nicht nachweisbar ist. Im pathologischen Kontext hingegen wird es in primären und metastasierten Melanomen, mit Ausnahme desmoplastischer Melanome, hoch exprimiert. Da normale Haut üblicherweise negativ für PRAME ist, eignet sich der Nachweis des PRAME-Proteins als zusätzliches Hilfsmittel zur Bestimmung des Tumorrandes. Außerdem ist PRAME ein ausgezeichneter und verlässlicher Marker, um zwischen melanozytären Nävi und Melanomen zu unterscheiden. Kaczorowski et al. beobachten in ihrer Studie, dass PRAME in einigen Melanomen exprimiert wird, die zwar die typischen BRAF- oder NRAS-Mutationen enthalten, jedoch negativ für die klassischen Marker wie S100 und SOX10 sind. Daten deuten darauf hin, dass PRAME ein potenzielles Target für die zielgerichtete Immuntherapie darstellen könnte. Die Daten aus einer laufenden Phase 1-Zelltherapie-Studie wurden 2022 veröffentlicht (Immatics Press Release, 10.10.2022)

SKIN CANCER AWARENESS MONTH

Der Melanoma Awareness Month wurde von der Melanoma Research Foundation ins Leben gerufen. Die Organisation setzt sich für die Aufklärung über Melanome und andere Formen von Hautkrebs ein und fördert die Forschung zur Prävention, Früherkennung und Behandlung dieser Erkrankungen. Durch die Etablierung des Melanoma Awareness Month im Mai wird weltweit das Bewusstsein für die Risiken von Hautkrebs, insbesondere von Melanomen, geschärft und die Bedeutung der Prävention betont. Die Melanoma Research Foundation spielt eine wichtige Rolle bei der Organisation von Veranstaltungen, Aufklärungskampagnen und Screenings während des Melanoma Awareness Month. Unter der folgenden Webadresse finden Sie weitere wichtige Informationen:
https://melanoma.org.

Immunhistologie

Melanom-Diagnostik



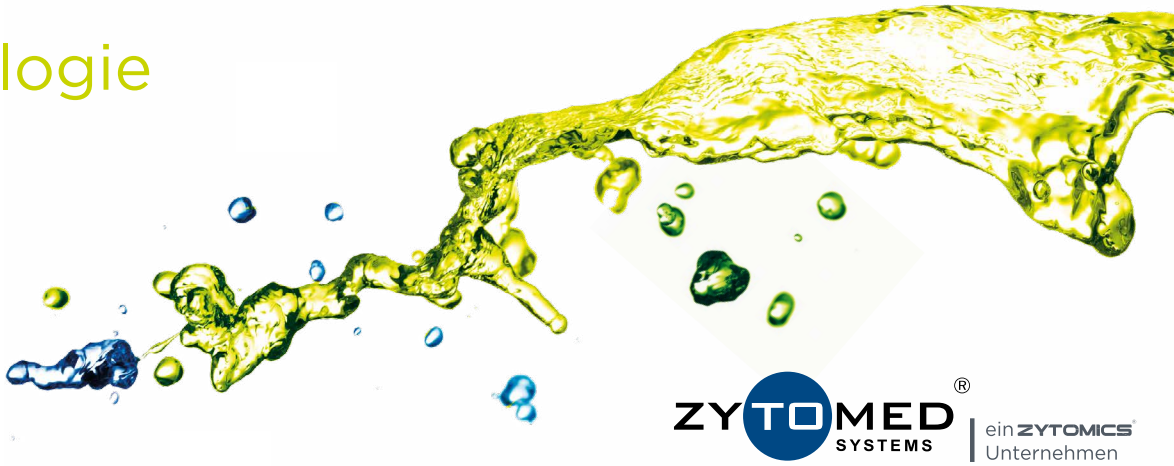
ZYTOMED® SYSTEMS | ein ZYTOMICS Unternehmen

Produktinformationen

Bezeichnung	Klon	Wirt	Format	Verdünnung	Menge	Status	Bestell-Nr.	Kommentar
Ki-67 Biocare Medical	MIB-1	M	Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	API3156AA	
			Ready-to-use	-	25 ml	CE/IVD	API3156H	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	AVI3156G	validiert auf Roche-Automaten
Rabbit anti-Ki-67 Zytomed Systems	SP6	R	Concentrate	1:200	0,5 ml	CE/IVD	RBK027-05	
			Concentrate	1:200	0,5 ml	CE/IVD	RBK027	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	RBG027	
			Ready-to-use	-	16 ml	CE/IVD	BRB040	
Mouse anti-MART-1 (Melan-A) Zytomed Systems	M2-7C10	M M M	Concentrate	1:100 - 1:200	0,5 ml	CE/IVD	MSK056-05	
			Concentrate	1:100 - 1:200	1 ml	CE/IVD	MSK056	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	MSG056	
MART-1 (Melan-A) Diagnostic Biosystems	A103	M	Concentrate	1:20 - 1:50	0,1 ml	CE/IVD	MOB277-01	nicht in der Schweiz erhältlich
			Concentrate	1:20 - 1:50	0,5 ml	CE/IVD	MOB277-05	
			Concentrate	1:20 - 1:50	1 ml	CE/IVD	MOB277	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	PDM153	
MART-1 + Tyrosinase + SOX10 Biocare Medical	M2-7C10 + M2-9E3 + T311 + BC34	M	Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	API3165AA	
	M2-9E3 + T311 + BC34	M	Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	AVI3216G	validiert auf Roche-Automaten
Pan Melanoma + Ki-67 Biocare Medical	M2-7C10+M2-9E3+T311+SP6	M+R	Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	PM362DSAA	
Mouse anti-Melanosome (HMB45) Zytomed Systems	HMB45	M	Concentrate	1:50 - 1:100	0,5 ml	CE/IVD	MSK007-05	
			Concentrate	1:50 - 1:100	1 ml	CE/IVD	MSK007	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	MSG007	
			Ready-to-use	-	16 ml	CE/IVD	BMS010	
Melanoma Cocktail (HMB45 + MART-1 + Tyrosinase) Diagnostic Biosystems	HMB45+M2-7C10+M2-9E3+T311	M	Concentrate	1:25 - 1:50	0,1 ml	CE/IVD	MOB428-01	nicht in der Schweiz erhältlich
			Concentrate	1:25 - 1:50	0,5 ml	CE/IVD	MOB428-05	
			Concentrate	1:25 - 1:50	1 ml	CE/IVD	MOB428	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	PDM146	
Microphthalmia Transcription Factor (MiTF) Biocare Medical	34CA5	M	Concentrate	1:20 - 1:40	0,5 ml	CE/IVD	CM423BK	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	PM423AA	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	AVI423G	validiert auf Roche-Automaten
MiTF (Microphthalmia Transcription Factor) Diagnostic Biosystems	D5	M	Concentrate	1:25 - 1:50	0,1 ml	CE/IVD	MOB462-01	nicht in der Schweiz erhältlich
			Concentrate	1:25 - 1:50	0,5 ml	CE/IVD	MOB462-05	
			Concentrate	1:25 - 1:50	1 ml	CE/IVD	MOB462	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	PDM168	
p16 + PRAME Biocare Medical	BC42+EPR20330	M+R	Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	API3256DSAA	
			Ready-to-use	-	7 ml	CE/IVD	ALI3256DSG7	validiert auf Leica-Bond Automaten
p21 Zeta Corporation	ZR288	R	Concentrate	1:100 - 1:200	0,1 ml	CE/IVD	Z2602RT	nicht in der Schweiz erhältlich
Phospho-Histone H3 (pHH3) (RM) Biocare Medical	BC37	R	Concentrate	1:100 - 1:200	0,1 ml	CE/IVD	ACI3130A	
			Concentrate	1:100 - 1:200	1 ml	CE/IVD	ACI3130C	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	API3130AA	

Immunhistologie

Melanom-Diagnostik



ZYTOMED® SYSTEMS | ein ZYTOMICS® Unternehmen

Bezeichnung	Klon	Wirt	Format	Verdünnung	Menge	Status	Bestell-Nr.	Kommentar
PRAME Diagnostic Biosystems	EPR20330	R	Concentrate	1:50 - 1:100	0,1 ml	CE/IVD	RMAB109-01	nicht in der Schweiz erhältlich
			Concentrate	1:50 - 1:100	0,5 ml	CE/IVD	RMAB109-05	
			Concentrate	1:50 - 1:100	1 ml	CE/IVD	RMAB109	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	RMPD109	
PRAME Biocare Medical	EPR20330	R	Concentrate	1:100	0,1 ml	CE/IVD	ACI3252A	
			Concentrate	1:100	0,5 ml	CE/IVD	ACI3252B	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	API3252AA	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	AVI3252G	validiert auf Roche-Automaten
			Ready-to-use	-	7 ml	CE/IVD	ALI3252G7	validiert auf Leica Bond-Automaten
Mouse anti-S100 Zytomed Systems	4C4.9	M	Concentrate	1:200 - 1:400	0,5 ml	CE/IVD	MSK050-05	
			Concentrate	1:200 - 1:400	1 ml	CE/IVD	MSK050	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	MSG050	
			Ready-to-use	-	16 ml	CE/IVD	BMS013	
SOX10 Biocare Medical	BC34	M	Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	AVI3099G	validiert auf Roche-Automaten
			Ready-to-use	-	7 ml	CE/IVD	ALI3099G7	validiert auf Leica Bond-Automaten
Tyrosinase Diagnostic Biosystems	T311	M	Concentrate	1:50 - 1:100	0,1 ml	CE/IVD	MOB290-01	nicht in der Schweiz erhältlich
			Concentrate	1:50 - 1:100	0,5 ml	CE/IVD	MOB290-05	
			Concentrate	1:50 - 1:100	1 ml	CE/IVD	MOB290	
			Ready-to-use	-	6 ml	CE/IVD	PDM150	

Biocare und Roche/Ventana sind in keiner Weise miteinander verbunden, assoziiert oder verflochten. Roche®, Ventana®, BenchMark® XT und BenchMark® Ultra sind eingetragene Marken von Roche. Biocare und Leica Biosystems sind nicht miteinander verbunden, assoziiert oder verflochten. Leica, Leica Biosystems, BOND-MAX und BOND-III sind Marken von Leica Biosystems.

Abkürzungen: M: Mouse, R: Rabbit

Literatur

[1] Dean NR *et al* Immunohistochemical Labeling of Normal Melanocytes. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology 10 (3): 199–204, 2002
[2] Gown AM *et al.* Monoclonal Antibodies Specific for Melanocytic Tumors Distinguish Subpopulations of Melanocytes. The American Journal of Pathology 123 (2): 195–203, 1986
[3] Jing X *et al.* The Use of Immunocytochemical Study in the Cytologic Diagnosis of Melanoma: Evaluation of Three Antibodies. Diagnostic Cytopathology 41 (2): 126–30, 2013 https://doi.org/10.1002/dc.21791
[4] Kaczorowski M *et al.* PRAME Expression in Cancer. A Systematic Immunohistochemical Study of >5800 Epithelial and Nonepithelial Tumors. Am J Surg Pathol 46(11): 1467e1476, 2022
[5] Lezcano C *et al.* PRAME expression in melanocytic tumors. Am J Surg Pathol 42(11): 1456e1465, 2018
[6] Miettinen M *et al.* Microphthalmia Transcription Factor in the Immunohistochemical Diagnosis of Metastatic Melanoma: Comparison with Four Other Melanoma Markers. The American Journal of Surgical Pathology 25 (2): 205–11, 2001
[7] Ordonez NG. Value of Melanocytic-Associated Immunohistochemical Markers in the Diagnosis of Malignant Melanoma: A Review and Update. Human Pathology 45 (2): 191–205, 2014 https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.02.007
[8] Tacha D *et al.* An Immunohistochemical Comparison Study of SOX10, Pan Melanoma Cocktail and S100 in Malignant Melanoma. American Society of Dermatopathology, 51st Annual Meeting; Poster #278, Nov 6, 2014
[9] Weinstein D *et al.* Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Melanoma. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology 7 (6): 13–24, 2014
[10] Willis BC *et al.* SOX10: A useful marker for identifying metastatic melanoma in sentinel lymph nodes. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 23(2): 109-12, 2015

Zytomed Systems GmbH | Anhaltinerstraße 16 | 14163 Berlin | Fon +49 30 804 984 990 | Fax +49 30 804 984 999 | info@zytomed-systems.de
Lagerstraße 1–5 | Bauteil 1/2. OG/Top 11 | A-2103 Langenzersdorf | Fon +43 664 15 77 889 | info@zytomed-systems.de
ZytoMax Schweiz GmbH | Europaallee 41 | CH-8004 Zürich | Fon +41 79 965 68 67 | info@zytomax.ch