

Aus der Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
(Prof. Dr. med. M. P. Schön)  
im Zentrum Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und Dermatologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

Früherkennung kutaner Melanome mittels sequenzieller digitaler Dermatoskopie

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Christian Hansen-Hagge  
aus  
Husum

Göttingen 2010

**D e k a n: Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Emmert**

**II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Menke**

**III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med., Dr. rer. Nat. Crozier**

**Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2010**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung .....	5
1.1 Epidemiologie des Melanoms .....	5
1.2 Risikofaktoren für das Auftreten maligner Melanome .....	6
1.3 Die primäre und sekundäre Melanomprävention .....	9
1.4 Subtypen des malignen Melanoms .....	10
1.5 Metastasierungswege .....	11
1.6 Prognostisch relevante Faktoren .....	12
1.7 Stadieneinteilung des kutanen Melanoms .....	13
1.8 Therapie des kutanen Melanoms .....	13
1.9 Eindringtiefe nach Breslow und Prognose .....	15
1.10 Diagnostik und Früherkennung .....	16
1.11 Klinische Diagnose mit dem bloßen Auge .....	16
1.12 Klinische Diagnose mit Hilfe der Auflichtmikroskopie .....	18
1.13 Ganzkörperfotografie .....	21
1.14 Die sequenzielle digitale Auflichtmikroskopie (DELM) .....	21
2. Ziel der Arbeit und Fragestellung .....	23
3. Materialien und Methoden .....	24
3.1 Einverständnis .....	24
3.2 Erhobene Daten .....	24
3.3 Vorgehen in der Sprechstunde .....	25
3.4 Statistische Auswertung .....	27
4. Ergebnisse .....	29
4.1 Patienten .....	29
4.2 Die prospektive Einteilung der Patienten in Risikogruppen korreliert mit dem persönlichen Risiko, während der Studie ein Melanom zu entwickeln .....	30
4.3 Indikation zur Exzision .....	32
4.4 Trefferquoten der einzelnen Detektionsmethoden .....	34
4.5 Absolute Anzahl detektierter Melanome nach Exzisionskriterien .....	34
4.6 Vergleich der Tumordicken nach Breslow .....	35
4.7 Anteil der Melanomata in situ an allen Melanomen nach Detektionsmethode .....	36
4.8 Auflichtmikroskopische Kriterien in der Analyse .....	37
4.9 Odds Ratios für die dermatoskopischen Einzelkriterien .....	38
4.10 Veränderung der Trefferquoten der einzelnen statischen Kriterien bei zusätzlichem Vorliegen von dynamischen Verlaufsveränderungen .....	40
4.11 Ergebnisse für das „Neuaufreten eines Kriteriums der 7-Punkte-Checkliste“ .....	41
4.12 Ergebnisse für das Verlaufskriterium „Wachstum“ .....	42
4.13 Ergebnisse für das Verlaufskriterium „Hyperpigmentierung“ .....	45
4.14 Ergebnisse für das Verlaufskriterium „Hypopigmentierung“ .....	47
4.15 Kombination verschiedener dynamischer Kriterien .....	49
4.16 Kombination verschiedener dynamischer Kriterien mit dem Score der 7-Punkte-Checkliste .....	50
4.17 Identifizierung melanomverdächtiger Kombinationen mittels ROC-Analyse von 25 Modellen .....	53
4.18 Gewichtung der dynamischen Kriterien nach den berechneten Odds Ratios .....	55

4.19	Veranschaulichendes Bildmaterial .....	57
5.	Diskussion .....	60
5.1	Vorbemerkungen .....	60
5.2	Altersverteilung und Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation .....	61
5.3	Korrelation der Risikoklassen (MN, AMS, FAMMM) mit dem tatsächlichen Auftreten kutaner Melanome .....	63
5.4	Melanomdetektionsraten für die einzelnen Untersuchungstechniken.....	66
5.5	Eindringtiefe nach Breslow und Anteil der Melanomata in situ .....	68
5.6	Wertigkeit der Einzelkriterien der 7-Punkte-Checkliste und deren Odds Ratios.....	70
5.7	Veränderung der Trefferquoten unter Hinzunahme von dynamischen Kriterien.....	72
5.8	Das Verlaufskriterium Wachstum .....	73
5.9	Das Verlaufskriterium Hyperpigmentierung.....	74
5.10	Das Verlaufskriterium Hypopigmentierung .....	74
5.11	Neuaufreten statischer Kriterien im Verlauf.....	75
5.12	Kombination statischer und dynamischer Kriterien.....	76
5.13	Identifizierung melanomverdächtiger Kombinationen mittels ROC-Analyse von 25 Modellen.....	77
5.14	Betrachtung des neuen Scores.....	79
6.	Zusammenfassung .....	80
7.	Anhang .....	83
7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	83
7.2	Literaturverzeichnis.....	84

# **1. Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie des Melanoms**

Das maligne Melanom ist ein äußerst bösartiger Tumor, der von Pigment produzierenden Melanozyten ausgeht und dessen Inzidenz weltweit stark zunimmt (Giblin und Thomas 2007).

Das Melanom hat sich bei den Männern auf den fünften Platz der häufigsten Tumoren vorgeschoben, bei den Frauen liegt es derzeit auf dem sechsten Rang. Jährlich gibt es in Deutschland etwa 15.000 Fälle des malignen Melanoms und etwas mehr als 2.000 Menschen sterben jährlich daran. Von 1990 bis 2000 nahm die Anzahl der Neuerkrankungen bei den Frauen von 10,8 auf 14,6 Fälle je 100000 Einwohner zu, bei den Männern war eine Steigerung von 7,8 auf 13,3 Neuerkrankungen je 100000 Einwohner zu verzeichnen. Es gibt Hinweise darauf, dass zumindest ein Teil der Inzidenzzunahme mit den heutzutage verbesserten Screening- und Diagnostikmethoden begründbar ist (Markovic et al. 2007).

Melanome werden hauptsächlich im mittleren Lebensalter diagnostiziert, der Schwerpunkt liegt im sechsten Lebensjahrzehnt (Eigentler et al. 2007). Der Zunahme der Inzidenz des Melanoms steht erfreulicherweise eine Stagnation der Mortalität gegenüber. Diese wird vor allem auf die verbesserte Früherkennung zurückgeführt. So sank die mediane Tumordicke bei in Deutschland diagnostizierten Melanomen zwischen 1976 und 2000 von 1,81 mm auf 0,53 mm. Im gleichen Zeitraum sank der Anteil ulzerierter, also fortgeschrittener Melanome an der Gesamtzahl der diagnostizierten Melanome, während der Anteil der Melanomata in situ anstieg. Dieser Trend scheint sich allerdings in jüngerer Zeit nicht fortzusetzen (Büttner et al. 2005).

Interessanterweise konnte für Melanome bei Männern ein gehäuftes Auftreten auf dem Rücken und für Frauen an den unteren Extremitäten festgestellt werden. Über einen möglichen ursächlichen Zusammenhang mit starker intermittierender UV-Belastung im Bereich dieser Körperregionen wird diskutiert.

Man geht davon aus, dass sich in etwa die Hälfte der Melanome de novo bildet und die andere Hälfte aus vorbestehenden Nävuszellnävi entwickelt.

Maligne Melanome bilden sich zu mehr als 95 % der Fälle primär an der Haut (Markovic et al. 2007), es sind aber in selteneren Fällen auch die Schleimhäute, die Hirnhäute oder das Auge als primäre Lokalisation betroffen.

## **1.2 Risikofaktoren für das Auftreten maligner Melanome**

Anhand epidemiologischer Studien konnten zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten des malignen Melanoms identifiziert werden. Hierzu gehören intermittierende starke Exposition mit Sonnenlicht (blasenbildende Sonnenbrände v.a. in der Kindheit), die Anzahl sowie Grad der Atypie der Nävuszellnävi, der Hauttyp nach Fitzpatrick, die Augenfarbe, verschiedene Formen einer Immunschwäche sowie eine positive Familien- und Eigenanamnese für Melanome (Gandini et al. 2007 a, b, c) Die Inzidenz des Melanoms zeigt eine Korrelation mit dem Hauttyp nach Fitzpatrick. Je heller und damit sonnenempfindlicher die Haut ist, desto höher ist das Risiko, an einem Melanom zu erkranken (Tucker und Goldstein 2003). Epheliden stellen ebenfalls einen unabhängigen Risikofaktor dar. Rothaarige und blonde Personen sind stärker gefährdet als Schwarzhaarige. Bereits eine blaue Augenfarbe geht mit einem erhöhten Risiko einher.

Ein besonders starker Anstieg der Melanominzidenz ließ sich für solche Körperregionen nachweisen, die erst in den letzten Jahrzehnten durch verändertes Freizeitverhalten stärker

lichtexponiert wurden. Durch das Sonnenlicht entstehen im bestrahlten Hautareal zusätzliche, zunächst benigne Nävi, die aber sukzessive das Risiko einer Melanomentstehung erhöhen. Für jeweils 25 Nävi verdoppelt sich das Melanomrisiko (Goldstein und Tucker 1993). Ein besonders hohes Entartungsrisiko haben kongenitale Riesennävi mit über 20 cm Durchmesser (Naldi et al. 2000; Watt et al. 2004).

Für hellhäutige Personen gilt, dass die Melanominzidenz mit zunehmender Nähe des Wohnortes zum Äquator ansteigt.

Als besonders gefährdet gelten Personen, für die folgende Kriterien zutreffen:

1. multiple melanozytäre Nävi ( $\geq 50$  melanozytäre Nävi),
2. atypisches Nävussyndrom ( $\geq 5$  atypische melanozytäre Nävi und  $\geq 50$  gewöhnliche melanozytäre Nävi),
3.  $\geq 5$  atypische melanozytäre Nävi, eine familiäre Anamnese für gehäuft auftretende kutane Melanome oder ein FAMMM-Syndrom,
4. ein kutanes Melanom in der Vorgeschichte.

Es wurde empfohlen, dass sich insbesondere diese Personen regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen unterziehen (Büttner et al. 2005).

Etwa 5–12 % aller kutanen Melanome treten familiär auf. Man spricht von hereditären Melanomen. Segregationsanalysen deuten auf eine autosomal-dominante

Vererbung mit unvollständiger Penetranz oder auf einen multifaktoriellen Mechanismus der Vererbung des Melanoms hin (Goldstein und Tucker 2001). Einige vererbliche Syndrome, wie das Li-Fraumeni-Syndrom und das Lynch-Syndrom II, führen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Ein weiteres erbliches Syndrom mit erhöhtem Melanom-Erkrankungsrisiko stellt das „familial atypical multiple mole and melanoma syndrome“ (FAMMM) dar. Hier ist das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, etwa 100-fach erhöht.

Der entsprechende Genort CDKN2A ist in etwa 25–40 % der Melanomfamilien verändert

Das Gen greift über p14 und p16 hemmend in den Zellteilungszyklus ein (Lynch et al. 2008). Keimbahnmutationen des Gens sind zwar äußerst selten, führen aber mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zum Auftreten eines Melanoms (hohe Penetranz). Man findet (somatische) Mutationen von CDKN2A in einem großen Spektrum an Tumoren, nicht nur in Pankreastumoren und Melanomen, sondern auch in Brust-, Prostata-, Lungen- und Dickdarntumoren. Bei Menschen mit Keimbahnmutationen im CDKN2A-Gen scheint das Krebsrisiko allgemein erhöht zu sein. Ebenfalls eine hohe Penetranz scheint das Gen CDK 4 zu haben, das allerdings weltweit nur in sehr wenigen Familien vorkommt (Hayward 2003).

Gene der Raf-Familie (A-Raf, B-Raf und C-Raf) kodieren für Proteine, die in der Steuerung von MAP-Kinasen eine Rolle spielen. Besonders B-Raf, eine Serinkinase, könnte in der Zukunft ein viel versprechendes Therapieziel bieten, da gezeigt werden konnte, dass Fehlmutationen im B-Raf-Gen in 66 % aller kutanen Melanome auftreten (Brose et al. 2002). Ein therapeutisch vielversprechender spezifischer Inhibitor für dieses Target befindet sich derzeit in einer Phase-III-Studie.

Dieser Signalweg spielt in der Ätiogenese von ca. 7 % aller Krebsfälle eine Rolle und ist besonders häufig in fortgeschrittenen Tumoren zu finden (Madhunapantula und Robertson 2008).

Ebenfalls ein erhöhtes Melanomerkrankungsrisiko haben Patienten, die an einer erworbenen Immunschwäche leiden oder deren Immunsystem über lange Zeiträume therapeutisch supprimiert wird (Ferrone et al. 2005; Hollenbeak et al. 2005).



### **1.3 Die primäre und sekundäre Melanomprävention**

Besonders wichtig im Zusammenhang mit Melanomen ist neben der primären Prävention die Früherkennung (sekundäre Prävention). Die Bedeutung der Früherkennung ergibt sich aus dem biologischen Verhalten des Melanoms. Während Melanome in frühen Stadien bei geringer Tumordicke eine sehr gute Prognose haben, ist die Prognose des fernmetastasierten Melanoms nach wie vor sehr schlecht (medianes Überleben < 1 Jahr). Alle bisher bekannten Therapien können die Überlebenszeit der betroffenen Patienten nicht in befriedigendem Maße verlängern. Ab einer Eindringtiefe nach Breslow (1980) von mehr als 0,75 mm muss von einem erhöhten, meist lymphogenen Metastasierungsrisiko ausgegangen werden. Früherkennung trägt also in entscheidendem Maße zur Prognoseverbesserung bei.

Die Entstehung einer großen Anzahl von Melanomen könnte durch eine konsequente primäre Prävention vermutlich verhindert werden. Dem Vermeiden von Sonnenbränden im Kindesalter durch Textilien und Breitband-UV-Schutz (Schutz sowohl gegen UVA als auch gegen UVB) kommt eine überragende Bedeutung zu. Aber auch im Erwachsenenalter führen gehäufte Sonnenbrände zu einem höheren Melanomrisiko. Generell sollte intermittierende starke UV-Einstrahlung vermieden werden, aber auch die kumulative Sonneneinstrahlung hat einen Effekt auf die Karzinogenese nicht nur des Basalzell- und des Plattenepithelkarzinoms, sondern auch des kutanen Melanoms (Rigel 2008). Dies trifft verstärkt auf Personen zu, die bereits a priori ein erhöhtes Melanomrisiko haben (Maier und Korting 2005; Kaskel et al. 2001).

In der Sekundärprävention kommt es wegen der sehr guten Prognose früher Melanome und der sehr schlechten Prognose fortgeschrittener Melanome vor allem auf die korrekte frühzeitige Diagnostik und die schnellstmögliche Exzision verdächtiger melanozytärer Läsionen an. Hochrisikopatienten sollten sich einem intensivierten Screening unterziehen,

was nicht nur eine verbesserte Früherkennung gewährleistet, sondern, wie gezeigt werden konnte, ebenfalls kosteneffektiv ist (Haenssle et al. 2006; Freedberg et al. 1999).

#### **1.4 Subtypen des malignen Melanoms**

Mit ca. 55 % der kutanen Melanome ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM) der häufigste Subtyp. Das SSM zeigt zunächst eine horizontale Wachstumsphase und hat daher in den meisten Fällen, bei frühzeitiger Diagnosestellung, eine relativ geringe Eindringtiefe nach Breslow. Im weiteren natürlichen Verlauf kommt es jedoch später häufig zu einer vertikalen Wachstumsphase und das SSM geht sekundär in den zweithäufigsten Subtyp, das noduläre Melanom, über.

Das noduläre Melanom entsteht daneben aber auch de novo ohne ein vorbestehendes SSM. Es zeichnet sich durch ein wesentlich früheres und stärkeres vertikales Wachstum und damit ein höheres Metastasierungsrisiko aus. Klinisch imponieren noduläre Melanome häufig als tastbares pigmentiertes Knötchen und Ulzerationen können besonders bei später Diagnosestellung häufig beobachtet werden. Der Anteil der nodulären Melanome an allen kutanen Melanomen beträgt ca. 20 %.

Das Lentigo-maligna-Melanom ist eine Sonderform mit einem Anteil von 10 %. Dieser Typ entsteht durch starke kumulative UV-Exposition vor allem im Gesicht älterer Patienten. Die Lentigo maligna ist als eine Vorstufe der invasiven Form zu werten und entspricht somit einem Melanoma in situ.

Das, mit 4 % aller Melanome in der hellhäutigen Bevölkerung, seltene akrolentiginöse Melanom betrifft die Nagelplatte sowie die Handflächen und die Fußsohle.

Die vier genannten Subtypen stellen nach vorherrschender Meinung keine eigenen Entitäten dar. Diese Meinung wird jedoch in Frage gestellt. Nach einer Chromosomenanalyse (Bauer und Bastian 2005) hat das akrolentiginöse Melanom die schlechteste Prognose. Das

wichtigste prognostische Kriterium aller Melanome ist die Eindringtiefe nach Breslow (Breslow 1980; Eigentler et al. 2007).

Es konnte gezeigt werden, dass sich die einzelnen Subtypen des kutanen Melanoms in ihrer vertikalen Wachstumsgeschwindigkeit und somit in ihrer Aggressivität deutlich unterscheiden. Das mediane monatliche vertikale Wachstum bei superfiziell spreitenden Melanomen betrug 0,12 mm, bei Lentigo-maligna-Melanomen waren es 0,13 mm und bei nodulären Melanomen gar 0,49 mm (Liu et al. 2006).

Es gibt einen etwa 5-10 % großen Anteil an Melanomen, der schwierig zu diagnostizieren ist („featureless melanoma“). Diese Melanome sind entweder hypo- oder amelanotisch oder imitieren andere gutartige Hautveränderungen. Diese Melanome stellen den Kliniker vor eine große Herausforderung (Perniciaro 1997; Puig et al. 2007).

## **1.5 Metastasierungswege**

Das maligne Melanom tendiert bereits bei kleiner Tumormasse und geringer Eindringtiefe zur Metastasierung. Da eine Metastasierung in den überwiegenden Fällen lymphogen erfolgt, sind zuerst die regionären Lymphknoten des Tumoreals betroffen. Vor Erreichen der regionären Lymphknoten sind zwei weitere Formen der lymphogenen Metastasierung von prognostischer Relevanz. Satellitenmetastasen befinden sich per Definition im Abstand von bis zu 2 cm um den Primärtumor. In-transit-Metastasen entstehen entlang der Lymphbahnen auf dem Weg zur nächsten Lymphknotenstation. In ungefähr 10 % der Fälle metastasieren kutane Melanome primär hämatogen (Garbe et al. 2007).

In einigen Fällen kann die Diagnose eines Melanoms nur anhand von Metastasen gestellt werden (Melanoma of unknown primary, MUP). Der Primärtumor kann sich aufgrund der Immunogenität des Melanoms durch Regression dem Nachweis entziehen.

## 1.6 Prognostisch relevante Faktoren

Kutane Melanome haben eine bessere Prognose, wenn sie frühzeitig diagnostiziert und bei geringer Eindringtiefe operativ entfernt werden. Als wichtigster Prognosefaktor gilt die vertikale Tumordicke nach Breslow (Breslow 1980). Der Clark-Level (Eindringtiefe in Relation zu regionär unterschiedlichen Grenzflächen) korreliert nicht im gleichen Maße mit der Prognose der Patienten, wie die oben beschriebene Eindringtiefe.

Weitere prognostisch relevante Faktoren sind:

**Geschlecht:** Frauen haben eine bessere Prognose, was die Überlebenszeit betrifft, da bei ihnen meist dünnere und nicht-ulzerierte Melanome vorliegen.

**Alter:** Je höher das Alter des Patienten, desto schlechter ist die Prognose. Eine mögliche Erklärung stellt die bei älteren Menschen schwächere Immunabwehr dar.

**Tumorlokalisation:** Melanome an den Extremitäten sind mit einer besseren Prognose assoziiert, als solche die am Stamm oder am Nacken angetroffen werden (Lomuto et al. 2004). Möglicherweise hat der verzweigtere Lymphabfluss am Stamm/Nacken, der hier auch zur kontralateralen Seite erfolgen kann, eine Bedeutung für diese Beobachtung.

**Ulzeration:** Klinisch sichtbare oder histologisch nachgewiesene Ulzerationen sind mit einer schlechteren Prognose behaftet, auch wenn man die Eindringtiefe des Melanoms außer acht lässt. Der wahrscheinliche Grund ist, dass durch die Ulzeration und die damit einhergehende Gewebeerstörung, die tatsächliche Eindringtiefe des Tumors unterschätzt wird. Ulzerierte Melanome werden bevorzugt beim männlichen Geschlecht angetroffen (Lomuto et al. 2004).

**Metastasierung:** Ist bereits eine regionäre Metastasierung aufgetreten, so reduziert sich die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Satellitenmetastasen und in-transit-Metastasen auf 30-50 % und solchen mit klinisch manifesten regionären Lymphknotenmetastasen auf 20-40 %. Die weitaus schlechteste Prognose haben Patienten mit einer Fernmetastasierung. Hier bewegt sich die mittlere Überlebenszeit in einem Rahmen von Monaten. Des Weiteren

ist die Prognose stark von den betroffenen Organen abhängig. Besonders ungünstig sind zerebrale Metastasen.

## **1.7 Stadieneinteilung des kutanen Melanoms**

An dieser Stelle soll nur ein kursorischer Überblick über die verschiedenen Stadien des Melanoms in der Klassifikation der AJCC/UICC gegeben werden. Es existieren zahlreiche weitere Stadieneinteilungen, so z.B. von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

**Stadium I:** Der Primarius hat eine Eindringtiefe von weniger als 1 mm und es existiert kein Anhalt für eine Metastasierung. Im Stadium IB liegt eine Ulzeration vor.

**Stadium II:** Im Stadium II (A-C) ist der Primärtumor bis zu 4 mm dick und kann eine Ulzeration aufweisen.

**Stadium III:** In diesem Stadium liegen in-transit-/Satelliten- und/oder lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor.

**Stadium IV:** Es liegen Fernmetastasen vor (Markovic et al. 2007).

## **1.8 Therapie des kutanen Melanoms**

Bei einem kurativen Therapieansatz gibt es derzeit keine Alternative zur operativen Entfernung des Tumors mit entsprechendem Sicherheitsabstand. Eine Biopsie ist in der Regel nicht indiziert, obwohl eine Prognoseverschlechterung bei zeitnah erfolgender Nachexzision nicht zu erwarten ist. Ausnahmen bilden pigmentierte und diagnostisch nicht eindeutige Tumoren in operativ ungünstig zu versorgenden Lokalisationen (Gesicht, Übergangsschleimhäute).

<b>Tumordicke nach Breslow</b> (1980)	<b>Sicherheitsabstand</b> (in situ gemessen)
Melanoma in situ	0,5 cm
< 2 mm	1 cm
> 2mm	2 cm

Tab. 1: Sicherheitsabstand bei Exzision in Abhängigkeit von der Eindringtiefe nach Breslow (Garbe et al. 2007)

Unter der Vorstellung, dass ein Melanom zuerst in den drainierenden Lymphknoten metastasiert, ist ab einer Eindringtiefe von 0,75 mm bis 1 mm eine diagnostische Wächterlymphknotenbiopsie indiziert. Da hierbei auch sehr kleine Tumormassen nachgewiesen werden können, ist die Erhebung des Lymphknotenstatus eine wichtige diagnostische Maßnahme bei Patienten ohne klinisch apparente Fernmetastasierung (Balch et al. 2001).

Eine präoperative Ultraschalluntersuchung kann das Ausmaß der lokalen Tumorinvasivität und eines makroskopischen Lymphknotenbefalls klären. Ab einer Eindringtiefe von 0,75 – 1 mm steigt das Risiko für einen systemischen Befall. Ein Röntgenbild der Lunge und eine Abdomensonographie gehören daher im Regelfall zur Ausbreitungsdiagnostik und sollten insbesondere bei Vorliegen klinischer Symptome nicht unterlassen werden (Markovic et al. 2007).

In frühen Stadien (Stadium I und II nach AJCC/UICC, keine primäre Metastasierung) werden mit der chirurgischen Therapie und unter Berücksichtigung der empfohlenen Sicherheitsabstände prognostisch günstige Ergebnisse erzielt. Tabelle 1 sind die derzeit empfohlenen Sicherheitsabstände zu entnehmen.

Adjuvante Therapieformen konnten die Prognose der Patienten bisher nur geringfügig verbessern (Markovic et al. 2007). Einzig Interferon- $\alpha$  weist einen signifikanten Vorteil für

das rezidivfreie Überleben in prospektiv randomisierten Studien auf (Eigentler et al. 2007). Ein sicherer Nachweis für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte bisher aufgrund statistischer Unzulänglichkeiten zahlreicher Studien nicht erbracht werden. Bis heute wurden zahlreiche adjuvante Therapiemaßnahmen wie eine komplette Lymphknotendissektion, adjuvante Chemotherapien und hypertherme Extremitätenperfusion mit Zytostatika auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Des Weiteren gibt es eine Vielzahl an Mono- und Kombinationschemotherapien, die vor allem im Stadium IV bei palliativer Indikation eingesetzt werden.

Zur Behandlung primärer maligner Melanome ist die Strahlentherapie als Primärbehandlung nur in den Einzelfällen indiziert, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist. In diesen Fällen ist die Radiotherapie der chirurgischen unterlegen, wenn auch mit befriedigenden Ergebnissen. Beim Lentigo-maligna-Melanom oder dem Aderhautmelanom kann die Radiotherapie als primäre, kurative Therapie eingesetzt werden, mit Ergebnissen, die denen der chirurgischen Behandlung vergleichbar sind (Markovic et al. 2007).

## 1.9 Eindringtiefe nach Breslow und Prognose

Eindringtiefe nach Breslow (1980)	5-Jahres-Überlebensrate
< 1mm	95-100 %
1-2mm	80-96 %
1-4mm	60-75 %
> 4mm	25 %

Tab. 2: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Eindringtiefe nach Breslow (1980)

Die Eindringtiefe nach Breslow gilt als das wichtigste prognostische Kriterium für kutane Melanome. Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, wird die Prognose mit steigender Eindringtiefe des Melanoms schlechter. Dies hängt vor allem mit der erhöhten Metastasierungsneigung nach Invasion von Tumorzellen in Lymph- oder Blutgefäße zusammen (Balch et al. 2001; Balch et al. 2004; Buzaid et al. 1995).

## **1.10 Diagnostik und Früherkennung**

Die definitive Diagnose eines Melanoms wird durch den Histopathologen anhand des exzidierten Präparates gestellt. Jedoch sind auch auf dieser Ebene diagnostische Schwierigkeiten nicht selten, so dass eine 2. oder 3. Meinung durch Versenden des Präparates eingeholt wird.

Melanome sind auch für erfahrene Kliniker eine Herausforderung, denn der Tumor präsentiert sich mit den unterschiedlichsten Morphologien. Bei einer ganzen Reihe von benignen Hautläsionen muss das kutane Melanom als Differentialdiagnose in die Überlegungen einbezogen werden, da Melanome auch gutartige oder andere bösartige Hauttumoren nachahmen können. Es wird allerdings geschätzt dass auf etwa 30.000 gutartige Pigmentläsionen der Haut ein Melanom kommt (Grichnik 2001). Dies macht es besonders wichtig, möglichst eindeutige Regeln zur Identifizierung von Melanomen zu entwickeln.

## **1.11 Klinische Diagnose mit dem bloßen Auge**

Als sehr hilfreich für die Untersuchung mit dem bloßen Auge hat sich die ABCD(E)-Regel erwiesen. Das Akronym steht für **A**symmetrie, **B**egrenzung, **C**olorit (also Farbe), **D**urchmesser und **E**volution oder auch **E**rhabenheit. Das letzte Kriterium gehört formal nicht dazu, wird aber häufig genannt. Je asymmetrischer eine melanozytäre Läsion ist, desto größer



ist der Verdacht auf ein Melanom. Von einem positiven B-Kriterium kann man sprechen, wenn die Läsion unscharf begrenzt ist. Auch eine Mehrfarbigkeit der Hauterscheinung spricht für ein Melanom. Auch Nävi mit einem Durchmesser  $\geq 5$  mm sind verdächtig, obwohl nicht sicher ist, wie groß der Anteil kleinerer Melanome tatsächlich ist (gemäß jüngeren Untersuchungen  $< 5$  % (Menzies 2006)). Tabelle 3 fasst die Kriterien A-D noch einmal zusammen.

<b>A</b>	wie Asymmetrie	Melanome wachsen eher asymmetrisch
<b>B</b>	wie Begrenzung	Melanome zeigen eine zackige und unregelmäßige Abgrenzung zur gesunden Haut
<b>C</b>	wie Colorit	Melanome sind oft mehrfarbig, während Nävi meist eine einheitliche Pigmentierung zeigen
<b>D</b>	wie Durchmesser	Nach dem Kindes- und Jugendalter wachsen Nävi nicht mehr, Melanome hingegen wachsen rasch. Ein Durchmesser $> 5$ mm ist verdächtig

Tab.3: Die Kriterien der ABCD(E)-Regel

Als besonders wichtiges Kriterium hat sich die dynamische Veränderung im zeitlichen Verlauf, also die „Evolution“ herausgestellt. Das Kriterium umfasst Veränderungen in Größe, Form, Oberflächenbeschaffenheit und eventuell aufgetretenen Juckreiz. Weitere für das E-Kriterium im Akronym vorgeschlagene Begriffe wie „Enlargement“ (Vergrößerung) oder die „Elevation“ (Änderung der Erhabenheit) werden unter Evolution subsumiert (Abbasi et al. 2004). Weiterhin können Veränderung von Form und Oberflächenbeschaffenheit, sowie eine Blutung unter das E-Kriterium fallen (Menzies 2006).

Das Kriterium der „Evolution“ ist besonders für noduläre Melanome von besonderer Bedeutung, da dieser Subtyp häufig keine klassischen Melanomkriterien aufweist und zu

einer raschen Tumorprogression neigt. Das noduläre Melanom wird häufig mit bereits großer Tumordicke nach Breslow detektiert und trägt daher überproportional zur Gesamtsterblichkeit des kutanen Melanoms bei. Es konnte gezeigt werden, dass das E-Kriterium auf knapp 80 % dieser Melanome zutrifft. In der Gruppe der superfiziell spreitenden Melanome waren es hingegen nur 71 %.

Die ABCD(E)-Regel soll vor allem das Auffinden früher Melanome erleichtern, weshalb das Kriterium der Ulzeration nicht auftaucht. Ulzerationen, insbesondere von pigmentierten Tumoren der Haut, ohne anamnestischen Hinweis auf ein auslösendes Trauma, sind ein starker Hinweis auf ein fortgeschrittenes Melanom und rechtfertigen ohne weitere Kriterien die diagnostische Exzision (Chamberlain et al. 2003).

## **1.12 Klinische Diagnose mit Hilfe der Auflichtmikroskopie**

Da die Untersuchung mit dem bloßen Auge eine geringe Sensitivität und Spezifität hat, wurde die Auflichtmikroskopie in die Diagnostik eingeführt. Seitdem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Auflichtmikroskopie besonders in der Melanomfrüherkennung effektiv ist (Ascierto et al. 2000) und sie eine 10-30 % höhere Sensitivität erreicht als die für das bloße Auge entwickelte ABCD(E)-Regel (Mayer 1997). Ascierto nannte die Epilumineszenzmikroskopie eine „histomorphologische Analyse“ und eine *in vivo* Annäherung an die Histologie (Ascierto et al. 2000).

Die Auflichtmikroskopie ist eine einfache, nichtinvasive Technik, bei der die Läsion durch ein Mikroskop betrachtet, beleuchtet und ungefähr 10-fach vergrößert wird. Vor Betrachten der Läsion wird die Haut an der betreffenden Stelle angefeuchtet, um die Durchsicht durch die Epidermis zu verbessern. Hierzu sollte am besten 70 % Ethanol verwendet werden, da so weniger Luftblasen entstehen und die Verschleppung von Keimen nicht befürchtet werden muss. Beim Gebrauch des Auflichtmikroskopes sind verschiedene diagnostische Algorithmen

in Gebrauch. Generell gilt, dass erst entschieden werden sollte, ob eine melanozytäre oder nicht-melanozytäre Läsion vorliegt und dann im zweiten Schritt, ob ein Anhalt für einen Melanomverdacht besteht (Menziés 2006).

Einer der häufig verwendeten Algorithmen ist die 7-Punkte-Checkliste (Argenziano et al. 1998), welche für den klinischen Gebrauch aus einem zuvor beschriebenen und sehr komplexen Algorithmus, der Pattern-Analyse, entwickelt wurde (Pehamberger et al. 1987).

Zu den Kriterien gehören:

- 1) **Atypisches Pigmentnetz**
- 2) **Blau-grau Schleier**
- 3) **Atypische Gefäßstrukturen**
- 4) Multiple braune oder schwarze Punkte („dots and globules“)
- 5) Regression
- 6) Irreguläre Ausläufer („streaks“)
- 7) Atypische Pigmentierung (Mehrfarbigkeit).

Die oben genannten Kriterien fließen in einen diagnostischen Algorithmus ein. Bei Auftreten eines der fettgedruckten, erstgenannten Kriterien werden jeweils zwei Punkte vergeben (Hauptkriterien). Bei den vier letztgenannten Kriterien wird jeweils ein Punkt vergeben (Nebenkriterien). Werden drei oder mehr Punkte erreicht, besteht ein auflichtmikroskopischer Melanomverdacht und die betreffende Läsion sollte exzidiert und histologisch untersucht werden (Argenziano et al. 1998).

Ebenfalls in Gebrauch sind eine ABCD-Regel für die Auflichtmikroskopie, die Methode nach Menziés und die bereits erwähnte Pattern-Analyse (Pehamberger et al. 1987). Aber auch mit der Auflichtmikroskopie wird keine Sensitivität von 100 % erreicht. Besonders Melanome in frühen Stadien können einer Diagnosestellung durch die Auflichtmikroskopie entgehen

(Kittler et al. 2000 a). Ebenso verhält es sich mit Melanomen, die keine herkömmlichen Melanomkriterien aufweisen, sogenannten „featureless melanoma“ (Carli et al. 2002).

Studien, die eine Sensitivität und Spezifität in der Melanomerkennung angeben, sind meist retrospektiv angelegt. Es wird häufig ein Pool aus Bildern von Hautläsionen, die exzidiert wurden und bei denen die Diagnose histologisch gesichert ist, angelegt. Dann werden die verschiedenen Untersuchungstechniken an dem Pool getestet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Da die wahre Anzahl an Melanomen und Nichtmelanomen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns bekannt ist, ist es möglich, Sensitivität und Spezifität anzugeben. Bei prospektiv angelegten Studien und im klinischen Alltag ist die wahre Anzahl an Melanomen in der Population nicht bekannt und daher gibt es auch keine Möglichkeit, Sensitivität und Spezifität zu bestimmen. Die Formel für **Sensitivität** lautet:

**Anzahl der richtig positiven / (Anzahl der richtig positiven + Anzahl der falsch negativen).**

Die Anzahl der falsch negativen, also der unentdeckten Melanome, ist in prospektive Studien für die Sensitivitätsberechnung nicht bekannt.

Ähnlich verhält es sich mit der Berechnung der **Spezifität**; deren Formel lautet:

**Anzahl der richtig negativen / (Anzahl der richtig negativen + Anzahl der falsch positiven).**

Naturgemäß wird vor allem die Spezifität im klinischen Alltag niedriger sein, da es nicht Ziel des Untersuchers ist, möglichst wenig falsch positive Läsionen zu exzidieren, sondern möglichst alle Melanome zu finden. Durch Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr, in wobei als Einschlusskriterium galt, wenn kein Melanom diagnostiziert wurde, gelang es, uns einen Wert zu berechnen, der mit hoher Wahrscheinlichkeit der wahren Spezifität entspricht.

### **1.13 Ganzkörperfotografie**

Bei der Ganzkörperfotografie werden Teile des Körpers oder der ganze Körper fotografiert und die Fotos digital gespeichert oder konventionell entwickelt. Bei nachfolgenden Untersuchungen wird der aktuelle klinische Befund mit den angefertigten Ausgangsbildern verglichen. Mit Hilfe dieser Methode, die vor allem bei Hochrisikopatienten angewandt wird, lassen sich viele Läsionen gleichzeitig überwachen. Wenn eine Läsion sich verändert oder neu entsteht, kann sie bei Melanomverdacht exzidiert oder mit der Auflichtmikroskopie sowie der digitalen Auflichtmikroskopie weiter überwacht werden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser Methode Melanome in besonders frühen Stadien gefunden werden können. (Menzies 2006).

### **1.14 Die sequenzielle digitale Auflichtmikroskopie (DELM)**

Ein weiterer Fortschritt in der Frühdiagnostik des malignen Melanoms war die Einführung der sequenziellen digitalen Auflichtmikroskopie. Bei dieser Methode werden verdächtige Läsionen mehrfach in bestimmten Zeitabständen fotografiert und die Bilder miteinander verglichen. Im Unterschied zur Ganzkörperfotografie werden hier von Beginn an einzelne verdächtige Läsionen auf der mikroskopischen Ebene dokumentiert und beobachtet. Die digitale Auflichtmikroskopie zeichnet sich durch einen höheren zeitlichen und apparativen Aufwand aus, als die einfache Auflichtmikroskopie. Es konnte aber gezeigt werden, dass vor allem Hochrisikopatienten von der digitalen Auflichtmikroskopie profitieren, da häufig Melanome in früheren Stadien gefunden werden, und auch sogenannte „featureless melanoma“ aufgrund ihrer Wachstumstendenz identifiziert werden können (Haenssle et al. 2004).

Da vor allem bei jüngeren Menschen ein größerer Anteil der Nävi Änderungen zeigt und diese Tendenz mit dem Alter stark abnimmt, die Nävi also stabiler werden, ist die digitale Auflichtmikroskopie vor allem bei älteren Menschen besonders effektiv einsetzbar (Bauer et al. 2005). Die resultierende frühzeitige Therapie kann helfen, belastende und kostenintensive Operationen mit großen Sicherheitsabständen oder Schildwächterlymphknotendissektionen zu vermeiden. Da die Tumordicken von Melanomen, die mit der digitalen Auflichtmikroskopie diagnostiziert wurden, tendenziell niedriger sind, kann insgesamt auch von einer Prognoseverbesserung für den Patienten ausgegangen werden. Ein direkter Beleg für diese Annahme steht jedoch noch aus, und kann nur durch große randomisierte Studien erbracht werden. Die digitale Auflichtmikroskopie ermöglicht darüber hinaus einen für den Patienten besonders transparenten Entscheidungsprozeß. Er kann am Bildschirm gemeinsam mit dem Arzt nachvollziehen, inwieweit sich ein Nävus verändert hat. Dadurch können die Arzt-Patientenbeziehung und die Patientenzufriedenheit im Vergleich mit der Ganzkörperfotografie und anderen Diagnosemethoden gesteigert werden (Robinson und Nickoloff 2004). Allgemein gesagt, gilt derzeit, dass die digitale Auflichtmikroskopie die Sensitivität zulasten der Spezifität erhöht. Es werden also mehr Melanome gefunden, bzw. diese werden früher gefunden, aber auf der anderen Seite werden auch mehr harmlose Läsionen exzidiert (Haenssle et al. 2006).

## **2. Ziel der Arbeit und Fragestellung**

Das maligne Melanom der Haut zeichnet sich durch eine in frühen Stadien gute bis sehr gute Prognose bei einfacher operativer Therapie aus. Fortgeschrittene Stadien sind auch heute nicht befriedigend therapierbar und mit einer schlechten Prognose verbunden. Neben der Primärprophylaxe und der Verbesserung der Therapie ist die optimierte Früherkennung der wichtigste Ansatzpunkt in der Bekämpfung des kutanen Melanoms.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Entwicklung eines Algorithmus, welcher eine systematische Beurteilung dynamischer Verlaufsveränderungen von digital dokumentierten melanozytären Läsionen ermöglicht. Während für die klinische Tätigkeit mit dem konventionellen Auflichtmikroskop bereits eine Anzahl guter Algorithmen besteht, gibt es bisher keine klaren Kriterien für den Vergleich digitaler Verlaufsbilder. Die bisherige Praxis führte meist bei jeglichen Verlaufsveränderungen einer atypischen Pigmentläsion zur Exzision, mit der Folge, dass eine Vielzahl unnötiger Operationen durchgeführt wurde und somit die Spezifität der Melanomerkennung gesenkt wurde. Der für die sequenzielle Dermatoskopie zu entwickelnde Algorithmus soll vor allem Melanome mit hoher Sicherheit detektieren (hohe Sensitivität) und erst in zweiter Linie dazu dienen, die Anzahl an Fehlrezisionen zu senken.

### **3. Materialien und Methoden**

#### **3.1 Einverständnis**

Die analysierten Daten wurden aus einer zehnjährigen prospektiven Studie im Rahmen einer Spezialsprechstunde zur Betreuung von Hochrisikopatienten gewonnen. Alle Daten stammen aus Patientenkontakten, die strikt nach den Prinzipien der Erklärung von Helsinki abliefen. Die persönlichen Daten der Patienten wurden mit deren Einverständnis erhoben. Für alle invasiven Eingriffe wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Die Indikation für jeden invasiven Eingriff war medizinisch gerechtfertigt. Es fanden keine Exzisionen ausschließlich zu Forschungszwecken statt.

#### **3.2 Erhobene Daten**

Die bei der Untersuchung erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Access basierten Datenbank abgelegt. Dokumentiert wurden: Name, Alter, Geschlecht, Hauttyp nach Fitzpatrick I-IV, Eigen- und Familienanamnese, Zahl der vorhandenen Nävi, Augenfarbe, Haarfarbe, sowie das eventuelle Vorhandensein von Epheliden. Die Patienten wurden entweder von niedergelassenen Hautärzten überwiesen oder über die angeschlossene Poliklinik bzw. die Stationen rekrutiert.



### 3.3 Vorgehen in der Sprechstunde

Die Patienten wurden prospektiv in 3 Risikogruppen eingestuft:

- I            **MN** (multiple Nävi):  
multiple Nävi mit < 3 atypischen Nävi
- II           **AMS** (atypical mole syndrome):  
multiple Nävi sowie  $\geq 3$  atypische Nävi
- III          **FAMMM** (familial atypical mole and multiple melanoma syndrome)  
Patienten mit mindestens 2 Melanomen bei Verwandten ersten oder zweiten Grades sowie Erfüllung der AMS-Kriterien

Patienten, die der Risikogruppe I zugeordnet wurden, erhielten Termine im Abstand von ca. einem Jahr. Solchen Patienten, die in eine höhere Risikogruppe eingruppiert wurden, wurde ein kürzeres Untersuchungsintervall empfohlen (entweder halb- oder selten vierteljährlich). Diese Vorgehensweise wird für Patienten mit multiplen klinisch atypischen Nävi durch aktuelle Studienergebnisse unterstützt (Haenssle et al. 2010; Kittler et al. 2006).

Generell wurde das Integument eines Patienten bei jedem Termin erst klinisch und dann mit einem Auflichtmikroskop untersucht (Welch Allyn, Skaneateles Falls, New York, USA).

Beim ersten Termin eines Patienten wurden die klinisch oder auflichtmikroskopisch atypischen Läsionen digital dokumentiert. Atypische Läsionen zeigten entweder klinische (z.B. Asymmetrie oder unregelmäßige Farbverteilung) oder auflichtmikroskopische Zeichen einer Atypie (z.B. ein unregelmäßiges Pigmentnetz oder eine unregelmäßige Pigmentierung) (Ascierto et al. 2000). Auflichtmikroskopisch oder bereits klinisch melanomverdächtige Läsionen wurden sofort exzidiert. Zur auflichtmikroskopischen Beurteilung wurde die 7-

Punkte-Checkliste nach Argenziano verwandt. Dieser Algorithmus unterscheidet zwischen sieben dermatoskopischen Kriterien, die gehäuft mit dem Vorliegen kutaner Melanome assoziiert sind. Bei der Berechnung des Scores werden drei Majorkriterien mit 2 Punkten und vier Minorkriterien mit einem Punkt berechnet. Ab einem aufsummierten Punktwert von 3 ist eine Läsion melanomverdächtig.

Auffällige, aber nicht melanomverdächtige Pigmentmale wurden mit einem der folgenden Geräte digital fotografiert und auf einem Desktopcomputer gespeichert: 1) FotoFinder dermoscope, Teachscreen Software GmbH, Bad Birnbach, Deutschland oder 2) Hikoscopes, Hiko, Pirmasens, Deutschland. Insgesamt wurden auf diese Weise Daten über die longitudinale Entwicklung von 11137 digital gespeicherten Nävi von 688 Patienten erhoben.

Bei den Wiedervorstellungsterminen wurden die verdächtigen Läsionen erneut digital fotografiert und die Bilder mit den früheren Bildern verglichen. Im Rahmen dieses Vergleichs wurden folgende dynamische Kriterien prospektiv erfasst:

### **1. Wachstum:**

- symmetrisches Wachstum mit einem Ring brauner Pigmentpunkte um den Nävus
- symmetrisches Wachstum ohne Ring brauner Pigmentpunkte um den Nävus
- fokales Wachstum
- multifokales Wachstum.

### **2. Hyperpigmentierung:**

- komplette Hyperpigmentierung
- fokale Hyperpigmentierung.

### **3. Hypopigmentierung**

- komplette Hypopigmentierung

- fokale Hypopigmentierung.

#### **4. Neuauftreten eines Kriteriums der 7-Punkte-Checkliste**

Das Auftreten eines dieser dynamischen Kriterien bei atypischen Pigmentläsionen wurde in Anlehnung an frühere Studienergebnisse (Menzies et al. 2001) als zusätzlicher Hinweis auf das Vorliegen eines kutanen Melanoms gewertet. Die Läsion wurde daraufhin exzidiert.

Alle Entscheidungen wurden von Ärzten (n = 13) in der Facharztausbildung zum Dermatologen getroffen. Sie waren zuvor in der Auflichtmikroskopie ausgebildet worden und unterstanden der Aufsicht eines dermatoskopisch erfahrenen Facharztes/Oberarztes.

Die klinischen, auflichtmikroskopischen und digitalen Verlaufsbefunde wurden im Rahmen der Datenauswertung mit den histopathologischen Ergebnissen korreliert.

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden über den evaluierten Zeitraum hinaus, für ein weiteres Jahr nachbeobachtet, um festzustellen, ob ggf. zuvor als benigne eingestufte Läsionen in Melanome übergingen. Da dies für alle Patienten, die in der Studie eingeschlossen sind (n = 688), nicht zutraf, kann die Anzahl der detektierten Melanome als die hochwahrscheinlich wahre Anzahl an Melanomen in unserem Kollektiv für den entsprechenden Stichtag angesehen werden. Aus genanntem Grund mussten zwei Patienten, die im Laufe des Nachbeobachtungszeitraumes Melanome entwickelten nachträglich ausgeschlossen werden. Auf diese Weise war es uns möglich, Sensitivität und Spezifität zu berechnen.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Statistische Berechnungen wurden mit Hilfe des Programms SAS Software Version 9.1.3 durchgeführt. Die Daten wurden im Laufe der Studie in einer Microsoft Access Datenbank

gespeichert. Die gezeigten Grafiken und Tabellen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel erstellt.

Die statistischen Analysen in dieser Arbeit sind alle im Modell der logistischen Regression erstellt. Da die von uns untersuchten Variablen nicht sicher unabhängig voneinander sind, wählten wir in den meisten Fällen, die hierfür geeignete multivariate Betrachtungsweise. Da häufig unterschiedliche Variablen in die Entscheidung, eine Läsion zu exzidieren, einfließen, erschien es uns sinnvoll diese Variablen in ihrem Zusammenhang zu analysieren. Wenn eine univariate Betrachtungsweise, die davon ausgeht, dass die betrachteten Größen unabhängig von anderen sind, gewählt wurde, ist dies explizit angegeben.

Wir berechneten die Sensitivität und Spezifität einzelner Kriterien und Methoden.

Wenn die Fallzahlen nicht ausreichten, um den Chi-Quadrat-Test anzuwenden, nutzten wir den Fisher-Test, um die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu beleuchten,

Als Signifikanzniveau verwendeten wir meist  $p < 0,05$ . Dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit von weniger als fünf Prozent, dass die Nullhypothese aufgrund des Versuchsergebnisses abgelehnt wird, obwohl sie zutreffend ist. P-Werte  $< 0,01$  sind statistisch hochsignifikant.

Statistisch signifikante und hochsignifikante Werte sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet.

Weiterhin berechneten wir Odds Ratios für einzelne Kriterien, um eine Aussage über die Wertigkeit der Kriterien machen zu können und diese in einen Algorithmus zu formen.

Odds Ratios geben die Stärke des Zusammenhangs von zwei Merkmalen an, dienen also als Maß für die Assoziation der beiden Merkmale (z.B. Merkmal 1 „Blau-grau Schleier“; Merkmal 2 „histopathologische Diagnose: kutanes Melanom“).

Bei einer Odds Ratio von 1 gilt die Nullhypothese; was bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen vorliegt. Signifikanz liegt vor, wenn das 95 %-Konfidenzintervall den Wert für die Nullhypothese, also 1, nicht enthält. Die entsprechenden Daten sind ebenfalls mit einem Stern (\*) gekennzeichnet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patienten**

Im Laufe der Studie wurden 688 Patienten über ein zehnjähriges Zeitintervall beobachtet. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 44,3 Monaten. Unter den Patienten waren 393 (57%) Männer und 295 (43%) Frauen.

Ein großer Teil der Patienten hatte eine positive Eigen- (29%) oder Familienanamnese (13 %) für kutane Melanome. Mehr als die Hälfte (56%) der Patienten hatte eine große Zahl an Nävi (> 50).

Die Altersspanne reichte von vier bis 92 Jahren. Das mediane Alter betrug 41 Jahre.

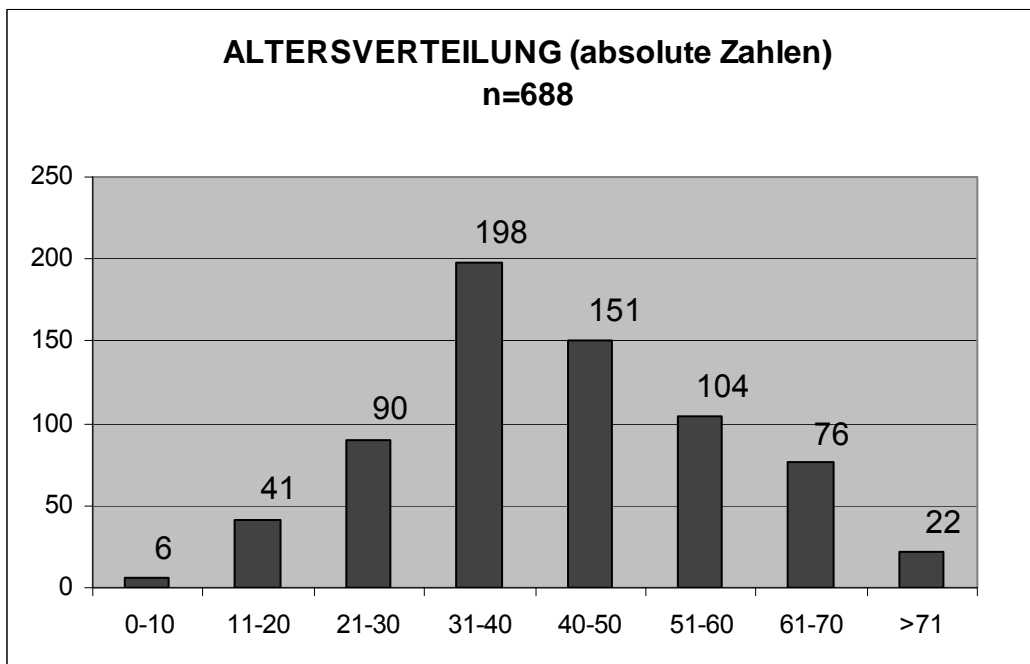


Abb. 1: Aufteilung der teilnehmenden Patienten nach Altersgruppen

Wie in Abbildung 1 zu sehen, war der Großteil der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Auswertung in einem mittleren Alter von 31 bis 50 Jahren.

## 4.2 Die prospektive Einteilung der Patienten in Risikogruppen korreliert mit dem persönlichen Risiko, während der Studie ein Melanom zu entwickeln

Die Patienten wurden prospektiv in die oben genannten und vorab definierten Risikogruppen eingeteilt (Verteilung siehe Abbildung 2).

- I        **MN** (multiple Nävi):  
multiple Nävi mit < 3 atypischen Nävi
- II       **AMS** (atypical mole syndrome):  
multiple Nävi sowie  $\geq 3$  atypische Nävi
- III      **FAMMM** (familial atypical mole and multiple melanoma syndrome)  
Patienten mit mindestens 2 Melanomen bei Verwandten ersten oder zweiten Grades sowie multiple Nävi mit  $\geq 3$  atypische Nävi.

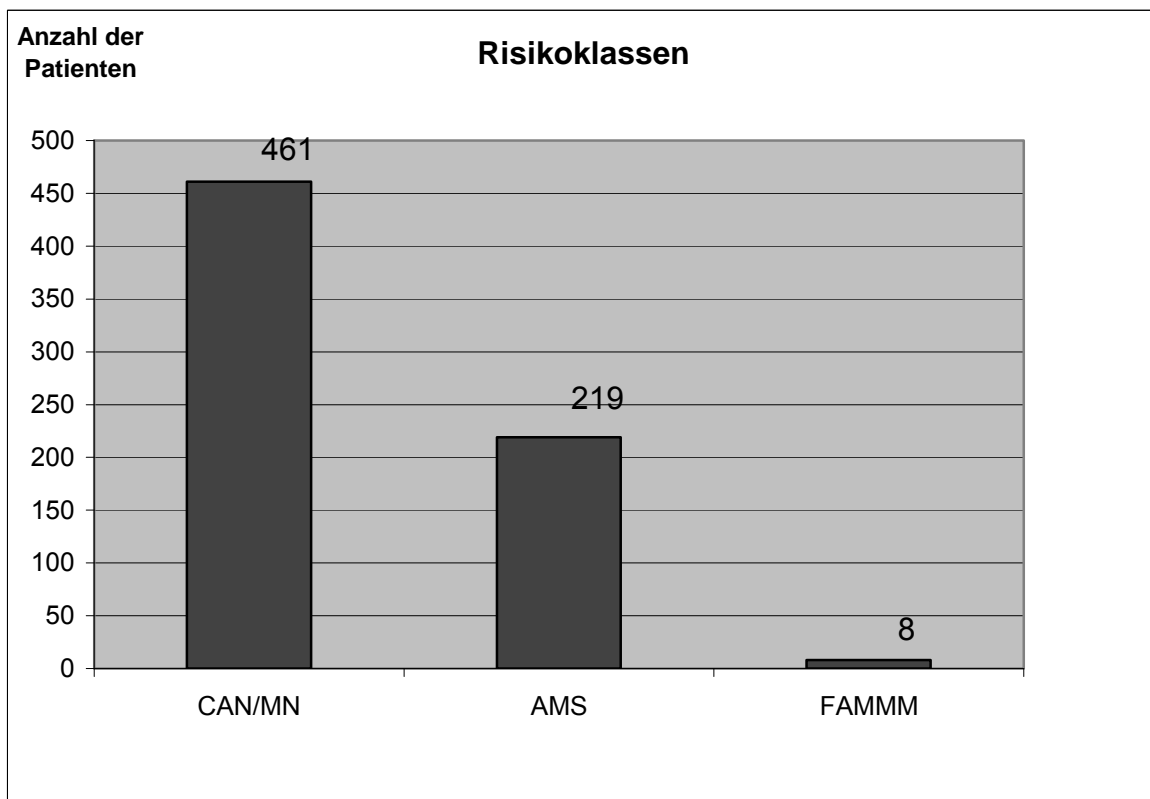


Abb. 2: Aufteilung der teilnehmenden Patienten nach Risikoklasse

Die meisten Patienten (n = 461) befanden sich in der Gruppe mit dem geringsten Melanomrisiko, der Gruppe „Multiple Nävi (MN)“. In der Gruppe „Nävusdysplasiesyndrom (AMS)“ befanden sich 219 Patienten, während in der mit dem höchsten Risiko assoziierten „FAMMM“-Gruppe nur acht Patienten zu finden waren.

	Alle Exzisionen	Melanome	Melanome (%)
<b>FAMMM</b>	72	16	<b>22%</b>
<b>AMS</b>	778	100	<b>13%</b>
<b>Multiple Nävi</b>	369	11	<b>3 %</b>
<b>Summe</b>	1219	127	<b>10%</b>

Tab. 4: Trefferquoten nach Risikoklassen

Die Tabelle 4 zeigt eine sehr hohe Trefferquote von rund 22 % für die Diagnose eines kutanen Melanoms bei Patienten in der höchsten Risikogruppe („FAMMM“). Ebenso konnte zwischen der zweithöchsten („AMS“) und der niedrigsten Risikoklasse („Multiple Nävi“) ein deutlicher Unterschied für die Trefferquoten festgestellt werden (rund 13 % gegenüber 3 %).

In einer multivariaten Analyse untersuchten wir die statistische Signifikanz unserer Beobachtungen. Die beiden höheren Risikoklassen „AMS“ und „FAMMM“ wurden mit der als Referenzgruppe dienenden niedrigsten Risikoklasse „MN“ verglichen.

Signifikante Assoziationen sind in der Tabelle 5 (s.u.) mit einem Stern (\*) gekennzeichnet, hochsignifikante mit zwei Sternen. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Einteilung in eine höhere Risikoklasse (Klassen „FAMMM“ und „AMS“) und der Diagnose eines Melanoms im Laufe der Studie.

Risikogruppe	Odds Ratio	95 % KI	p-Wert
FAMMM vs. MN	37,1	6-229	< 0.0001**
AMS vs. MN	8,1	3,9-16,8	< 0,0001**

Tab. 5: Odds Ratios, ein Melanom zu entwickeln nach Risikoklasse

### 4.3 Indikation zur Exzision

Bei jedem Termin fand eine auflichtmikroskopische Untersuchung der Haut statt. Insgesamt waren 11137 Läsionen primär auffällig (atypisch), aber nicht melanomverdächtig und wurden zusätzlich digital dokumentiert und im Verlauf bei jedem Termin erneut evaluiert. Der Mittelwert für dokumentierte und beobachtete Nävi lag bei 16 Läsionen je Patient.

Im Verlauf der Studie wurden 1219 verdächtige Läsionen exzidiert, von denen 127 (10,4 %) histopathologisch als Melanom diagnostiziert wurden. Unter diesen waren 77 invasive Melanome mit einer mittleren Tumordicke nach Breslow (1980) von 0,57 mm und 50 Melanomata in situ.

Aus der prospektiv angelegten Studie und den klar definierten Exzisionskriterien ergaben sich vier Möglichkeiten, die Indikation zur Exzision einer verdächtigen Läsion zu stellen:

1. **ELM** (Auflichtmikroskopie): Alle Nävi des Patienten wurden bei jedem Termin mit dem Auflichtmikroskop betrachtet und nach der 7-Punkte-Checkliste (Argenziano et al. 1998) evaluiert (siehe oben). **Erreichte eine Läsion  $\geq 3$  Punkte**, bestand der Verdacht auf ein Melanom und die Exzision und histologische Abklärung wurden nach Einverständnis des Patienten durchgeführt.
2. **DELM** (digitale Auflichtmikroskopie): Nävi, **die weniger als 3 Punkte** in der 7-Punkte-Checkliste erreichten und somit als klinisch atypisch beurteilt wurden, wurden mit der digitalen Auflichtmikroskopie dokumentiert und bei jedem Termin erneut fotografiert. Zur Bewertung der digitalen Bilder wurden die oben genannten Kriterien herangezogen. Fiel die Entscheidung zur Exzision allein aufgrund der **dynamischen Kriterien**, wurde die Läsion für die Datenauswertung der Gruppe der „DELM-Exzisionen“ zugeordnet.
3. **ELM + DELM** (Auflichtmikroskopie und digitale Auflichtmikroskopie): Wurde eine Läsion mit der digitalen Auflichtmikroskopie überwacht und entwickelte im Laufe der



Zeit so viele auffällige Merkmale, dass sie  $\geq 3$  Punkte in der 7-Punkte-Checkliste erreichte und lagen **zusätzlich dynamische Kriterien** vor, wurde sie der Gruppe „ELM + DELM“ zugeordnet.

4. **Andere:** Äußerte sich ein **Patient besorgt** über einen bestimmten Nävus, der **weniger als 3 Punkte** in der 7-Punkte-Checkliste erreichte (z.B. wegen Änderungen in Form, Größe, Farbe, Blutung), so wurde dieser Nävus auch ohne sonstige Auffälligkeiten zur Exzision empfohlen (Carli et al. 2002).

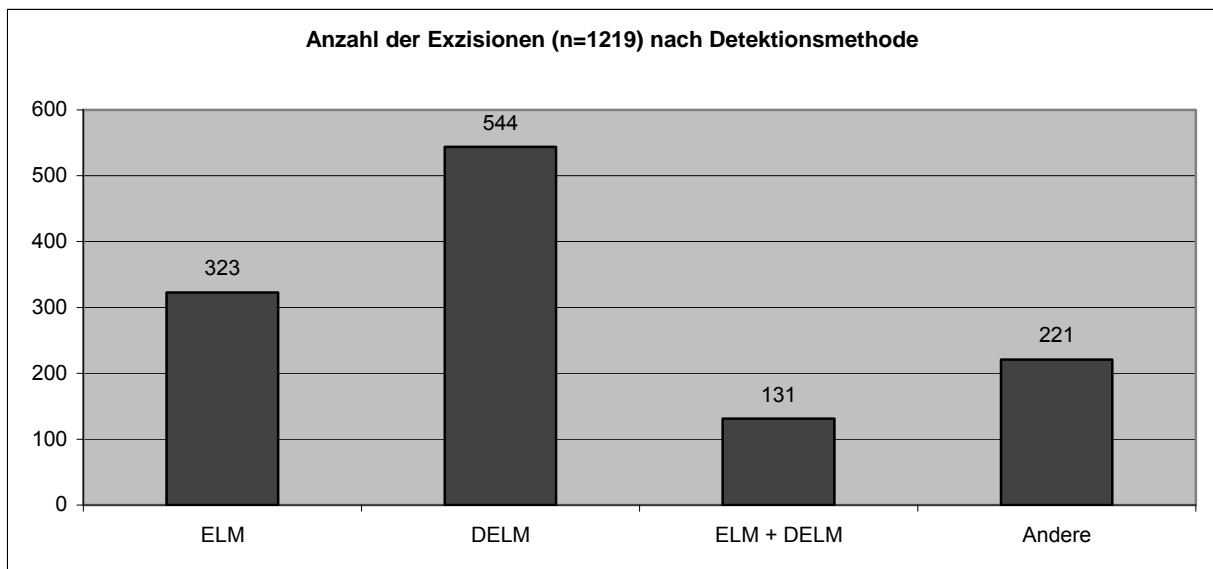


Abb. 3: Aufteilung der Exzisionen nach Detektionsmethode

Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, basierte ein großer Anteil der Exzisionsentscheidungen (55,3 %; 675 von 1219 Exzisionen) im Verlauf der Studie ausschließlich („DELM“) oder teilweise („ELM + DELM“) auf einer objektiven Dokumentation dynamischer Verlaufsveränderungen von atypischen Pigmentläsionen.

#### 4.4 Trefferquoten der einzelnen Detektionsmethoden

Detektionsmethode	Melanome
ELM + DELM	22,90 %
ELM	15,48 %
Andere	7,24 %
DELM	5,70 %

Tab. 6: Trefferquoten nach Detektionsmethode

Die Tabelle 6 zeigt eine deutliche Abhängigkeit der Trefferquoten von dem diagnostischen Instrument/Kriterium, das zur Exzisionsentscheidung führte.

Wie zu erwarten, führte die Kombination aus auffälliger Auflichtmikroskopie ( $\geq 3$  Punkte) und auffälligem digitalem Verlauf („ELM + DELM“) zu der höchsten Trefferquote und somit zu den wenigsten unnötigen Exzisionen benigner Läsionen. War hingegen nur der digitale Verlauf auffällig („DELM“ und  $< 3$  Punkte in der 7-Punkte-Checkliste), lag die Trefferquote nur bei 5,7 %. Nichtsdestoweniger bedeutet dies, dass mehr als jede zwanzigste Exzision, die allein aufgrund dynamischer Kriterien durchgeführt wurde, die histologische Diagnose eines Melanoms ergab. Diese Melanome wären mit der konventionellen Auflichtmikroskopie erst zu einem späteren Zeitpunkt entdeckt worden.

#### 4.5 Absolute Anzahl detektierter Melanome nach Exzisionskriterien

Die Tabelle 7 zeigt in absoluten Zahlen, wie viele Melanome mit welcher Untersuchungstechnik gefunden wurden. Die meisten Melanome wurden im Laufe der Sprechstunde allein aufgrund auflichtmikroskopischer Auffälligkeiten gefunden („ELM“,  $n = 50, 39 \%$ ). Insgesamt 31 Melanome wurden allein aufgrund von Veränderungen im digitalen Verlauf gefunden („DELM“), dies entspricht 24,4 %.

Detektionsmethode	Melanome
ELM + DELM	30
ELM	50
Andere	16
DELM	31
Gesamt	127

Tab. 7: Anzahl der gefundenen Melanome je Detektionsmethode

Von den 127 Melanomen konnten 30 der Gruppe „ELM + DELM“ zugeordnet werden (24 %) und 16 (13 %) der Gruppe „Andere“.

Somit stellten zwar die Melanome, die aufgrund konventioneller auflichtmikroskopischer Kriterien (7-Punkte-Checkliste) gefunden wurden, die größte Einzelgruppe dar (50 von 127 Melanomen), jedoch wurden mehr als die Hälfte aller Melanome ( $n = 77$ ) mit Hilfe komplementärer diagnostischer Kriterien entdeckt, wobei der überwiegende Anteil hier wiederum auf die dynamischen Kriterien entfiel.

#### 4.6 Vergleich der Tumordicken nach Breslow

Detektionsmethode	mm (mediane Eindringtiefe)
ELM	0,5
DELM	<b>0,41</b>
ELM + DELM	0,42
Andere	0,79
Gesamt	<b>0,45</b>

Tab. 8: Mediane Eindringtiefe nach Breslow (1980) in Abhängigkeit von der Detektionsmethode

Tabelle 8 kann man die mediane Eindringtiefe nach Breslow (1980), bezogen auf die einzelnen Exzisionskriterien entnehmen. Die Tumordicken der Melanome, bei denen dynamische Kriterien zumindest teilweise zur Exzisionsentscheidung beigetragen haben (Gruppen „DELM“ und „ELM + DELM“), sind signifikant niedriger als die der anderen Gruppen („ELM“ und „Andere“). Der  $p$ -Wert beträgt 0,042.

Die Eindringtiefe soll hier als Gradmesser dafür dienen, in welchem Stadium die Melanome entdeckt wurden, da die Eindringtiefe, wie bereits weiter oben gezeigt, der wichtigste Prognoseindikator ist.

Da Melanomata in situ per Definition keine Eindringtiefe haben, sind in dieser Tabelle nur invasive Melanome (n = 77) berücksichtigt. Die Eindringtiefen waren insgesamt sehr gering und daher mit guten Prognosen für die Patienten verbunden. Der Gesamtmedian für die Eindringtiefe aller Melanome beträgt 0,45 mm (Durchschnitt 0,57 mm).

Die niedrigste mediane Eindringtiefe wurde mit 0,41 mm erreicht, wenn die Läsionen allein aufgrund Auffälligkeiten im digitalen Verlauf exzidiert wurden („DELM“). Die höchste mediane Eindringtiefe findet sich mit 0,73 mm in der Gruppe „Andere“.

#### **4.7 Anteil der Melanomata in situ an allen Melanomen nach Detektionsmethode**

<b>Detektionsmethode</b>	<b>Melanoma in situ</b>
ELM + DELM	33%
ELM	36%
Andere	56%
DELM	42%

Tab. 9: Anteil der Melanome in situ an allen Melanomen in Abhängigkeit von der Detektionsmethode

In der Tabelle 9 sind die unterschiedlichen Anteile der Melanomata in situ an allen Melanomen aufgetragen, die mit den einzelnen Detektionsmethoden erreicht wurden.

Da das Melanoma in situ im Grunde kein Metastasierungspotential hat und somit eine gute Prognose hat, ist ein hoher Anteil von operativ entfernten Melanomata in situ wünschenswert.

Der Anteil der Melanomata in situ schwankt je nach Exzisionskriterium zwischen 33 % (10 in-situ-Melanome von 30 Melanomen insgesamt, Gruppe: „ELM + DELM“) und knapp 60 % (9 Melanomata in situ von 16 Melanomen insgesamt, Gruppe: „Andere“). Dieser Befund

steht interessanterweise etwas im Gegensatz zur vorherigen Grafik, in der gezeigt wurde, dass die invasiven Melanome der Gruppe „Andere“ im Vergleich die höchste Eindringtiefe hatten.

#### 4.8 Auflichtmikroskopische Kriterien in der Analyse

Die beiden folgenden Grafiken beziehen sich auf alle exzidierten Läsionen, die mindestens ein auflichtmikroskopisches Kriterium der 7-Punkte-Checkliste zeigten (n = 899, 122 Melanome, 777 Nichtmelanome).

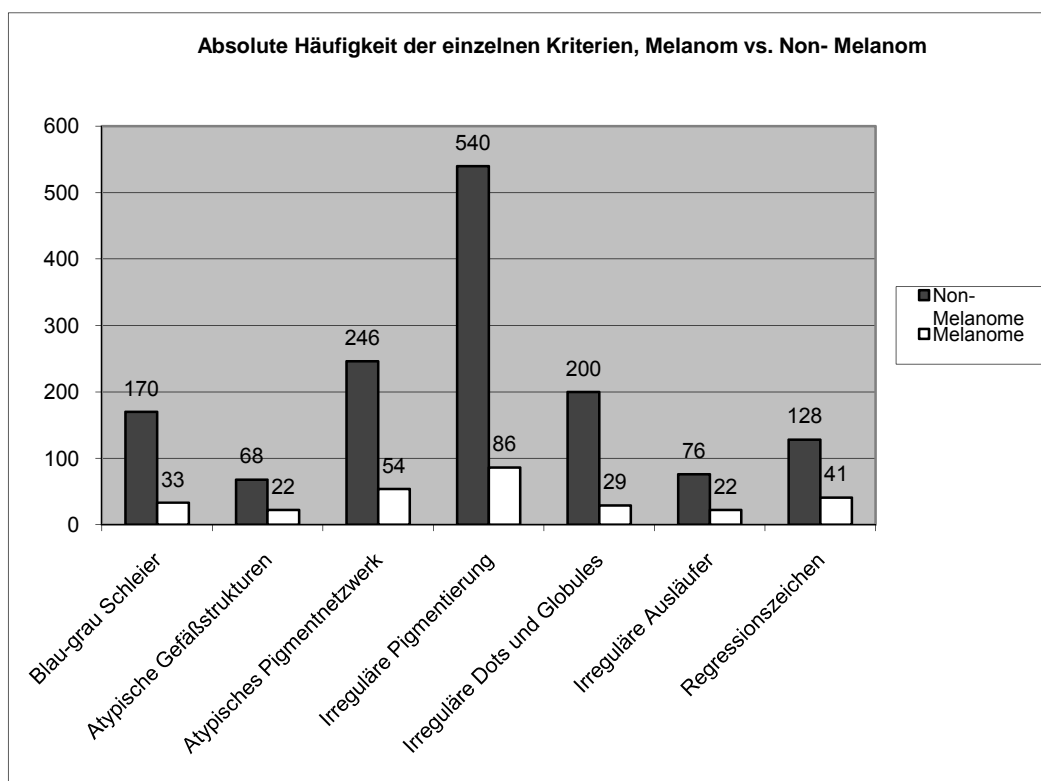


Abb. 4: Absolute Nennungen der statischen Kriterien, Melanom vs. Nichtmelanom

Die obenstehende Tabelle 4 zeigt, wie häufig die einzelnen auflichtmikroskopischen Kriterien der 7-Punkte-Liste nach Argenziano et al. (1998) im Verlauf der Studie vergeben wurden.

Deutlich zu erkennen ist die sehr häufige Vergabe des Kriteriums „irreguläre Pigmentierung“, welches mit insgesamt 626 Nennungen die Liste mit großem Abstand anführt. Relativ selten wurden die Kriterien „atypische Gefäßstrukturen“ und „irreguläre Ausläufer“ vergeben.

In der untenstehenden Abbildung 5 ist die Trefferquote (Kriterium vorhanden und histologische Diagnose: malignes Melanom) für die einzelnen Kriterien angegeben.

Hier ist zu erkennen, dass sich die Trefferquoten für die einzelnen Kriterien deutlich voneinander unterscheiden. Für die Kriterien „irreguläre Ausläufer“, „Regressionszeichen“ und „atypische Gefäßstrukturen“ fanden sich Werte weit über 20 % (schwarze Balken) während die Trefferquote für die Kriterien „irreguläre Pigmentierung“ und „irreguläre Dots und Globules“ nur etwa halb so hoch war (hellgraue Balken). Die Kriterien „Blau-grau Schleier“ und „atypisches Pigmentnetzwerk“ erzielten eine intermediäre Trefferquote von 16 % bzw. 18 % (dunkelgraue Balken).

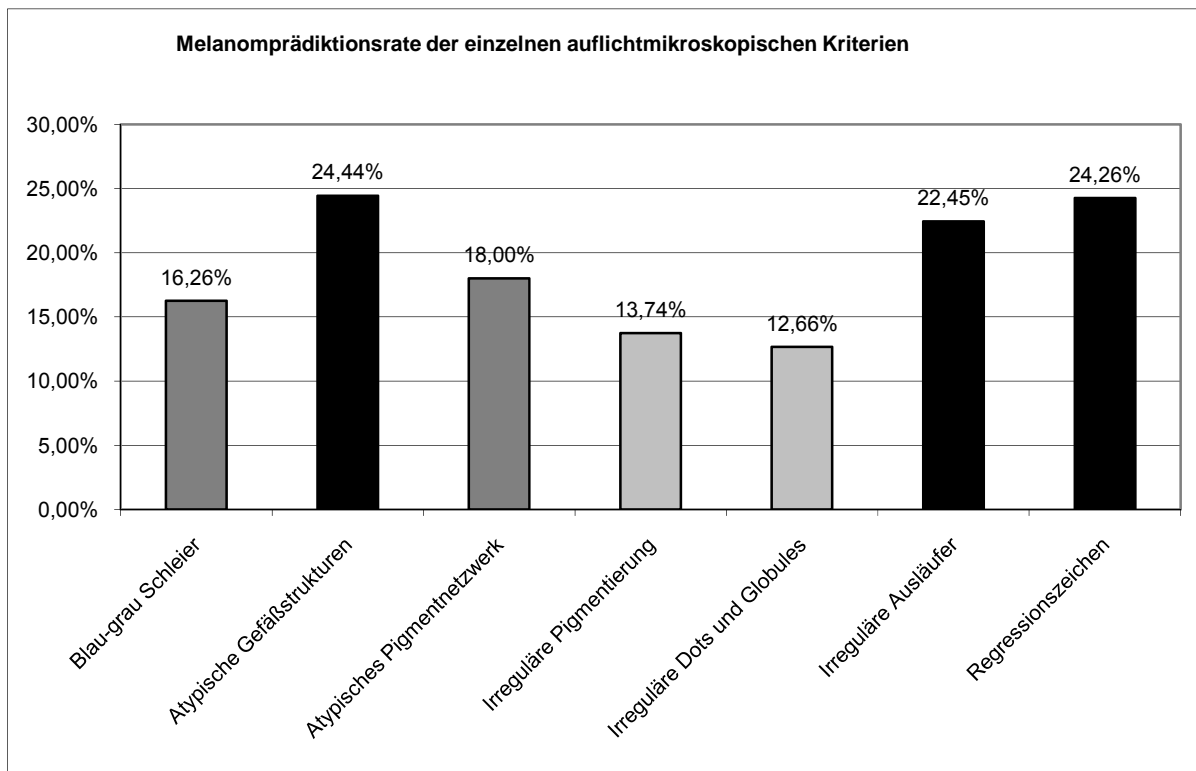


Abb. 5: Vergleich der Melanomprädictionsraten der statischen Kriterien

#### 4.9 Odds Ratios für die dermatoskopischen Einzelkriterien

In zahlreichen retrospektiven Studien wurden Odds Ratios für die Diagnose kutanes Melanom bei Vorhandensein dermatoskopischer Einzelkriterien berechnet. Eine Odds Ratio gibt an, wie

viel höher die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Melanom vorliegt, wenn das jeweilige Kriterium zutrifft.

Die Odds Ratios der Argenziano-Studie sind unten in Tabelle 10 neben den Werten aus unserer Studie (multivariate Analyse) abgebildet (Argenziano et al. 1998).

Es zeigte sich, dass in unserer aktuellen Studie alle Kriterien, bis auf das Kriterium „irreguläre Dots und Globules“, signifikant mit dem Vorliegen eines Melanoms assoziiert sind. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die sogenannten Majorkriterien („atypisches Pigmentnetz“, „Blau-grau Schleier“ und „atypische Gefäßstrukturen“) des 7-Punkte-Algorithmus nach Argenziano in der aktuellen prospektiven Studie geringere Odds Ratios erreichten. Entgegen den Daten aus retrospektiven Studien und wie bereits in der vorherigen Grafik impliziert, hatte nicht das Kriterium „Blau-grau Schleier“ die höchste Odds Ratio, sondern das Kriterium „Regression“.

<b>Kriterium</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio Argenziano</b>	<b>p-Wert Argenziano</b>
Regression	<b>3,26</b>	2,1 - 5,2	<b>&lt; 0,0001**</b>	3,9	0,004*
atypische Gefäßstrukturen	<b>3,04</b>	1,7 - 5,5	<b>0,0002**</b>	7,4	< 0,001**
irreguläre Ausläufer	<b>2,91</b>	1,6 - 5,2	<b>0,0003**</b>	3	< 0,001**
atypische Pigmentierung	<b>1,88</b>	1,2 - 3	<b>0,0082*</b>	4,9	< 0,001**
atypisches Pigmentnetz	<b>1,87</b>	1,2 - 2,8	<b>0,0027*</b>	5,2	< 0,001**
Blau-grau Schleier	<b>1,74</b>	1,1 - 2,8	<b>0,0199*</b>	11,1	< 0,001**
multiple braune oder schwarze Punkte	<b>1,27</b>	0,8 - 2	0,3310	2,93	0,04*

Tab. 10: Odds Ratios der statischen Kriterien. Vergleich unserer Studie mit der von Argenziano

#### **4.10 Veränderung der Trefferquoten der einzelnen statischen Kriterien bei zusätzlichem Vorliegen von dynamischen Verlaufsveränderungen**

Kamen zu den auflichtmikroskopischen Kriterien der 7-Punkte-Checkliste dynamische Verlaufsveränderungen hinzu (s. oben genannte Definitionen) zu denen Vergrößerung, Hypopigmentierung, Hyperpigmentierung oder Neuauftreten eines auflichtmikroskopischen Kriteriums gehören, zeigte sich die Melanomdetektionsrate für das einzelne statische Kriterium deutlich nivelliert.

Die Ausnahme bildete das Kriterium „Regressionszeichen“; hier zeigte sich ein starker Anstieg der Trefferquote auf 40 %; d.h. 40 % der exzidierten Läsionen mit Regressionszeichen und dynamischen Änderungen waren Melanome. In dieser Subgruppe zeigt das Kriterium „Blau-grau Schleier“ die niedrigste Trefferquote.

Es fiel auf, dass sich die Trefferquote für einige Einzelkriterien der 7-Punkte-Checkliste durch die Hinzunahme der Verlaufskriterien deutlich steigern ließ. So konnte für das Kriterium „Irreguläre Pigmentierung“ die Trefferquote durch zusätzliche Bewertung dynamischer Veränderungen von 13,7 % auf 25,3 % erhöht werden. In unseren prospektiv gewonnenen Daten für die Sensitivität der 7-Punkte-Checkliste lag diese bei Untersuchungen während der Erstvorstellung bei 80 % und sank in Folgeuntersuchungen auf 54 %. Mithilfe der digitalen Verlaufskontrollen konnten 37 % aller in Verlaufsuntersuchungen gefundenen Melanome gefunden werden. Diese Melanome hatten eine signifikant geringere Eindringtiefe (0,41 mm) als solche, die mit anderen Mitteln gefunden wurden (0,62 mm). Student T-Test:  $p = 0,042$ .



#### 4.11 Ergebnisse für das „Neuaufreten eines Kriteriums der 7-Punkte-Checkliste“

Für die statistische Auswertung wurden die Gruppen „DELM“ und „ELM+DELM“ gemeinsam betrachtet um eine größere Fallzahl zu erreichen. Die Odds Ratio für alle Fälle in denen ein **Neuaufreten eines Kriteriums der 7-Punkte-Checkliste** dokumentiert wurde, betrug in der multivariaten Analyse 1,4 (95 % KI: 0,7-2,9;  $p = 0,31$ ). Eine signifikante Assoziation mit dem Vorliegen eines Melanoms konnte also nicht festgestellt werden.

Nichtsdestotrotz zeigte sich, dass die Trefferquote ca. 17% betrug wenn ein Kriterium der 7-Punkte-Checkliste neu auftrat. Gab es kein derartiges Neuauftreten, betrug die Trefferquote hingegen nur knapp 8 %.

Tabelle 11 zeigt eine Subgruppenanalyse der einzelnen Kriterien der 7-Punkte-Checkliste.

Die Subgruppenanalyse beschränkt sich auf Fälle, in denen das Kriterium **Neuaufreten eines Kriteriums der 7-Punkte-Checkliste** vorlag ( $n = 107$ ). Die Odds Ratios für das Melanomrisiko bei Neuauftreten von Einzelkriterien wurden berechnet. Das Neuauftreten von mehr als einem Einzelkriterium wurde in der Berechnung berücksichtigt.

Es zeigte sich, dass von allen Kriterien der 7-Punkte-Checkliste ein Neuauftreten eines „atypischen Pigmentnetzes“, „irregulärer Streaks“, „irregulärer Pigmentierung“ und „Regression“ einen signifikanten Hinweis auf das Vorliegen eines Melanoms gab. Signifikante Größen sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet, hochsignifikante mit zwei Sternen.

Neu aufgetretenes Kriterium (n = 107)	n	OR	95 % KI		p-Wert
atypisches Pigmentnetz	13	<b>8,9</b>	1,4	55	<b>0,02*</b>
atypische Gefäßstrukturen	2	13,2	< 0,1	> 999	0,38
Blau-grau Schleier	3	3,7	0,2	83	0,40
irreguläre Streaks	7	<b>34,7</b>	1,6	766	<b>0,02*</b>
irreguläre Pigmentierung	68	<b>27,5</b>	3,3	231	<b>&lt; 0,01**</b>
Regression	18	<b>15,8</b>	2,9	87	<b>&lt; 0,01**</b>
irreguläre Dots und Globules	31	3,2	0,6	16	0,16

Tab. 11: Odds Ratios der statischen Kriterien bei ihrem Neuauftreten

Die Qualität der Daten wird durch die geringe Fallzahl in einigen Subgruppen eingeschränkt („Blau-grau Schleier“ (n = 3), „atypische Gefäßstrukturen“ (n = 2)). Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  konnte daher in diesen Gruppen nicht erreicht werden. Auch in den übrigen Subgruppen zeigten sich z.T. große Konfidenzintervalle, so dass eine genauere Abschätzung der Wertigkeit für das Neuauftreten der Einzelkriterien anhand der vorliegenden Daten nicht möglich ist.

#### 4.12 Ergebnisse für das Verlaufskriterium „Wachstum“

Das Verlaufskriterium „Wachstum“ wurde im Rahmen der Studie in ein „symmetrisches Wachstum mit Randglobules“, „symmetrisches Wachstum ohne Randglobules“, „multifokales Wachstum“ und ein „fokales Wachstum“ unterteilt. Randglobules sind kugelige Pigmentstrukturen, welche häufig zirkulär entlang des Randes einer wachsenden Pigmentläsion auftreten.

1 = symmetrisches Wachstum ohne Globules

2 = symmetrisches Wachstum mit Globules

3 = asymmetrisches Wachstum

4 = multifokales Wachstum

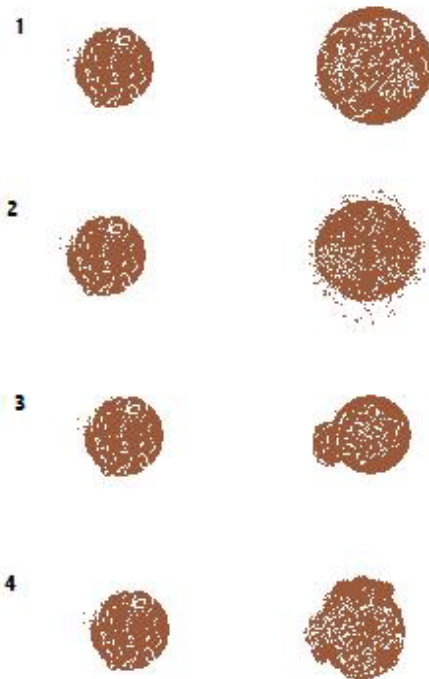


Abb. 6: Skizze der möglichen Arten des Wachstums

In Tabelle 12 sind die absoluten Häufigkeiten für die einzelnen Formen des Wachstums und die jeweilige Trefferquote in der Spalte (Melanoma (%)) dargestellt.

Im Vergleich mit der Kategorie „kein Wachstum“ ergibt sich nur für ein „multifokales Wachstum“ oder ein „fokales Wachstum“ eine erhöhte Assoziation mit der Diagnose eines kutanen Melanoms. Ein „symmetrisches Wachstum“ mit oder ohne Globules war dagegen deutlich seltener als „kein Wachstum“ mit der Diagnose eines Melanoms assoziiert.

In der Tabelle sind alle Läsionen berücksichtigt, die aufgrund von Verlaufskriterien exzidiert wurden (Gruppen „DELM“ und „ELM+DELM“).

	<b>Gesamt</b>	<b>Melanoma</b>	<b>Melanoma (%) (Trefferquote)</b>
multifokales W.	62	12	<b>19,4 %</b>
asymmetrisches W.	69	8	<b>11,6 %</b>
symmetrisches W. mit Globules	45	2	<b>4,4 %</b>
symmetrisches W. ohne Globules	353	24	<b>6,8 %</b>
kein Wachstum	146	15	<b>10,3 %</b>
Summe	675	61	

Tab. 12: Melanomprädiktionsraten der Subtypen des Wachstums

In der folgenden Tabelle 13 sind die Odds Ratios für das Verlaufskriterium „Wachstum“ angegeben. Es handelt sich um Daten, die mit einer multivariaten Regressionsanalyse erhoben wurden. Statistisch signifikante Werte sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet.

Die Kategorien „asymmetrisches Wachstum“ und „multifokales Wachstum“ wurden mit den als Referenz dienenden Kategorien „kein Wachstum“ und „symmetrisches Wachstum“ verglichen. Wie oben gezeigt, kann ein „symmetrisches Wachstum“ nicht als Hinweis auf Malignität angesehen werden, da es seltener mit dem Vorliegen eines Melanoms korreliert, als „kein Wachstum“.

Auch Berechnungen aus einer univariaten Analyse stützen diese Beobachtung. Die Odds Ratios für „symmetrisches Wachstum“ lagen unter dem Wert 1, so dass ein reduziertes Risiko für das Vorliegen eines Melanoms im Vergleich zur Kontrollkategorie „kein Wachstum“ angenommen werden kann. Es sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass für diese Beobachtung keine statistische Signifikanz bestand.

Aufgrund der geschilderten Beobachtungen und der einhelligen Literaturmeinung (Kittler et al. 2000 a, b) bezogen wir, um eine größere Fallzahl zu erreichen, das „symmetrische Wachstum“ ebenfalls in die Referenzgruppe mit ein.

Kriterium	Odds Ratio	95 % KI	p-Wert
kein oder symmetrisches Wachstum	Referenz	Referenz	Referenz
fokales Wachstum	1,25	0,53-2,95	0.6181
multifokales Wachstum	2,75	1,33-5,68	<b>0.0061*</b>

Tab. 13: Odds Ratios der Subtypen des Wachstums

Nach Zusammenfassung der Kategorien „kein Wachstum“ und „symmetrisches Wachstum“ zur Referenzgruppe lässt sich eine signifikante Assoziation für ein „multifokales Wachstum“ und das Vorliegen eines kutanen Melanoms errechnen. Für „fokales Wachstum“ hingegen zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Eine univariate Betrachtung der Daten ergibt ein ähnliches Bild: „Asymmetrisches Wachstum“ hat hier eine Odds Ratio von 1,5 (KI 0,6 – 3,3;  $p = 0,3$ ) und ist somit nicht signifikant melanomassoziiert. „Multifokales Wachstum“ wiederum hat, univariat betrachtet, eine Odds Ratio von 2,6 (KI 1,3 – 5,3;  $p < 0,01$ ) und damit eine signifikante Assoziation mit dem Vorliegen eines Melanoms.

Es bleibt also festzuhalten, dass unter den verschiedenen Wachstumsformen allein das Kriterium „multifokales Wachstum“ einen signifikanten Hinweis für das Vorliegen eines Melanoms lieferte.

#### 4.13 Ergebnisse für das Verlaufskriterium „Hyperpigmentierung“

Das Verlaufskriterium „Hyperpigmentierung“ wurde im Rahmen der Studie in eine „fokale Hyperpigmentierung“ oder „gleichmäßige Hyperpigmentierung“ weiter unterteilt. In bisherigen Studien war die Entwicklung einer „gleichmäßige Hyperpigmentierung“ kein Hinweis auf das Vorliegen eines Melanoms, während eine „fokale Hyperpigmentierung“, also

eine Dunklerfärbung nur in einem Teilbereich der fraglichen Läsion, häufig ein Indiz für ein malignes Geschehen war (Kittler et al. 2000 a, b).

Die folgende Skizze (Abbildung 7) soll die unterschiedlichen Formen der Hyperpigmentierung veranschaulichen.

1 = gleichmäßige Hyperpigmentierung

2 = fokale Hyperpigmentierung

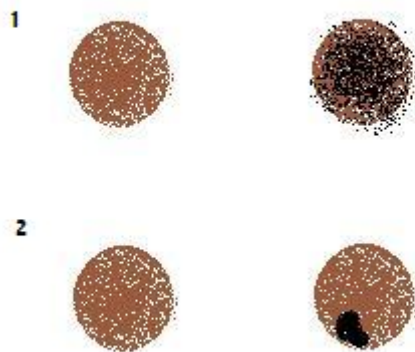


Abb. 7: Skizze der möglichen Arten der Hyperpigmentierung

Analog zum Verlaufskriterium „Wachstum“ analysierten wir die Assoziation der beiden Formen der Hyperpigmentierung mit dem Vorliegen eines kutanen Melanoms. Als Referenzgruppe dienten Läsionen ohne Hyperpigmentierung.

Die Ergebnisse der Analysen stützten die oben formulierte Ausgangsthese (siehe Tabelle 13). Während eine fokale Hyperpigmentierung deutlich häufiger mit dem Vorliegen eines kutanen Melanoms assoziiert war (13,6 %), als keine Hyperpigmentierung (7,9 %), deutete die Entwicklung einer gleichmäßigen Hyperpigmentierung seltener auf das Vorliegen eines Melanoms hin (5,4 %).

	<b>Gesamt</b>	<b>Melanoma</b>	<b>Melanoma (%)</b>
fokale Hyperpigmentierung	162	22	13,6 %
gleichmäßige Hyperpigmentierung	56	3	<b>5,4 %</b>
keine Hyperpigmentierung	457	36	<b>7,9 %</b>
Summe	675	61	

Tab. 13: Melanomprädictionsraten der Subtypen der Hyperpigmentierung

In Analogie zu den Berechnungen der Odds Ratios für das Läsionenwachstum, fassten wir die Kriterien „gleichmäßige Hyperpigmentierung“ und „keine Hyperpigmentierung“ zur Referenzgruppe zusammen. Somit konnten wir das Kriterium „fokale Hyperpigmentierung“ auf seine Signifikanz im Vergleich zur Referenzgruppe untersuchen.

Die berechnete Odds Ratio beträgt 1,74 und das 95 % Konfidenzintervall 0,97 – 3,14 bei einem  $p$ -Wert von 0,066. Somit wurde das definierte Signifikanzniveau in der multivariaten Betrachtung knapp verfehlt. Wählt man hingegen ein univariates Berechnungsmodell, in welchem davon ausgegangen wird, dass das Kriterium weitgehend unabhängig von anderen Kriterien ist, ist die „fokale Hyperpigmentierung“ signifikant häufiger mit dem Vorliegen eines kutanen Melanoms assoziiert als die Referenzgruppe (OR: 1,91; 95 % KI: 1,1 – 3,33;  $p = 0,02$ ).

#### **4.14 Ergebnisse für das Verlaufskriterium „Hypopigmentierung“**

Das Verlaufskriterium „Hypopigmentierung“ wurde ebenfalls in drei Unterkriterien differenziert. In Analogie zum Kriterium der Hyperpigmentierung konnte eine Hypopigmentierung entweder „fokal“ oder „gleichmäßig“ vorliegen. Folgende Skizze (Abbildung 8) soll dies veranschaulichen. Die Läsionen, die sich durch das Fehlen einer

Hypopigmentierung im zeitlichen Verlauf auszeichneten, dienten zunächst als Referenzgruppe.

1 = gleichmäßige Hypopigmentierung

2 = fokale Hypopigmentierung

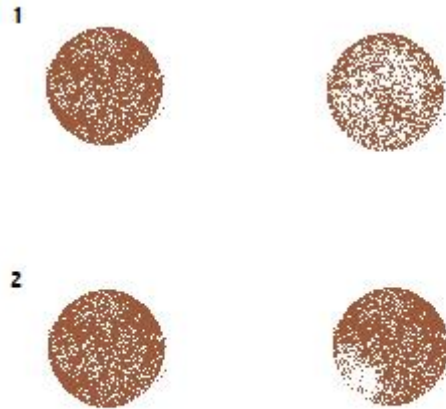


Abb. 8: Skizze der möglichen Arten der Hypopigmentierung

In Anlehnung an das Vorgehen bei den oben genannten dynamischen Kriterien verglichen wir zuerst die Trefferquoten für ein kutanes Melanom bei Vorliegen oder Fehlen des Kriteriums. Danach fassten wir für die Berechnung der Odds Ratio „keine Hypopigmentierung“ und „gleichmäßige Hypopigmentierung“ als Referenz gegenüber dem Kriterium „fokale Hypopigmentierung“ zusammen.

Der Tabelle 14 ist zu entnehmen, **dass das Vorliegen jeder Art von Hypopigmentierung zu einer höheren Trefferquote für das Auffinden kutaner Melanome führte.**

In diese Auswertung eingeschlossen wurden sämtliche Läsionen die im Verlauf beobachtet wurden (Gruppen „DELM“ und „ELM+DELM“).



	<b>Gesamt</b>	<b>Melanoma</b>	<b>Melanoma (%)</b>
fokale Hypopigmentierung	49	9	18,4 %
gleichmäßige Hypopigmentierung	31	5	16,1 %
keine Hypopigmentierung	595	47	7,9 %

Tab. 14: Melanomprädictionsraten der Subtypen der Hypopigmentierung

In der multivariaten Analyse konnte für das Kriterium „fokale Hypopigmentierung“, im Vergleich zur Referenzgruppe, eine knapp signifikante Assoziation mit der Diagnose eines kutanen Melanoms gezeigt werden (OR: 2,37; 95 % KI: 1,01-5,56;  $p$ : 0,048).

#### **4.15 Kombination verschiedener dynamischer Kriterien**

Wir überprüften, ob es Kombinationen von dynamischen Kriterien gibt, welche eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines kutanen Melanoms anzeigen, als der bessere Wert der Einzelkriterien. Hierzu überprüften wir Kombinationen der drei dynamischen Kriterien „Wachstum“, „Hyperpigmentierung“ und „Hypopigmentierung“. Gewählt wurden nur solche Unterkriterien, für die zuvor eine signifikante Assoziation zum Vorliegen eines kutanen Melanoms gegenüber der jeweiligen Referenzgruppe gezeigt werden konnte. Dies waren die Kriterien „fokale Hypopigmentierung“ (OR = 2,4), „multifokales Wachstum“ (OR = 2,8) und „fokale Hyperpigmentierung“ (OR = 1,9; hier nur in der univariaten Betrachtung).

Die Berechnung aller möglichen Kombinationen aus diesen drei Kriterien ergab Odds Ratios, welche im Vergleich zu den Einzelkriterien geringer ausfielen.

Es gibt nach unserer Datenlage also keine Kombinationen dynamischer Kriterien, die stärkere Hinweise auf ein Melanom liefern, als es die relevanten Einzelkriterien bereits anzeigen.

#### 4.16 Kombination verschiedener dynamischer Kriterien mit dem Score der 7-Punkte-Checkliste

In einem weiteren Schritt sollte untersucht werden, ob bestimmte Kombinationen aus einem Scorewert der 7-Punkte-Checkliste mit einem dynamischen Kriterium zu einer Steigerung der Melanomwahrscheinlichkeit führen. Dafür setzten wir die oben genannten dynamischen Kriterien in Bezug zum Score der 7-Punkte-Checkliste.

7-Punkte-Score	OR	95 % Konfidenzgrenzen		p-Wert
<b>Neuaufreten eines statischen Kriteriums vs. kein Neuauftreten</b>				
0-1 Punkte	5.1	1.5	18	<b>0.01*</b>
2 Punkte	0.9	0.3	3	0.91
3 Punkte	0.4	< 0.1	1.9	0.23
4-7 Punkte	0.6	0.2	2.3	0.49
<b>asymmetrisches Wachstum vs. kein/symmetrisches W.</b>				
0-1 Punkte	7.6	2.1	27.8	<b>&lt; 0.01**</b>
2 Punkte	1.45	0.3	8.2	0.66
3 Punkte	2.4	0.5	11.7	0.27
4-7 Punkte	2.3	0.5	10.4	0.28
<b>fokale Hyperpigmentierung vs. keine Hyperpigmentierung</b>				
0-1 Punkte	3.7	1.2	10.9	<b>0.02*</b>
2 Punkte	0.6	0.2	2.1	0.45
3 Punkte	1.3	0.3	4.8	0.74
4-7 Punkte	1.1	0.3	4.2	0.85
<b>fokale Hypopigmentierung vs. keine Hypopigmentierung</b>				
0-1 Punkte	0.9	< 0.1	9.1	0.93
2 Punkte	1.4	0.3	6.2	0.64
3 Punkte	1.6	0.1	17.7	0.69
4-7 Punkte	9	0.8	100.9	0.08

Tab. 15: Odds Ratios der dynamischen Kriterien in Abhängigkeit vom Score der betreffenden Läsionen in der 7-Punkte-Checkliste (\* = signifikant; \*\* = hochsignifikant)

Wir erwarteten, dass die Odds Ratios für die dynamischen Kriterien in Abhängigkeit vom Atypiegrad einer Läsion (also dem Score) höher ausfallen würden.

Interessanterweise ließen sich durch die Hinzunahme dynamischer Verlaufskriterien nur für Pigmentläsionen im Bereich der geringgradigen Atypien (Score 0-1) signifikante Steigerungen der Melanomhäufigkeit feststellen. Dabei zeigten sich Signifikanzen für die dynamischen Kriterien „Neuaufreten eines statischen Kriteriums“, „Hyperpigmentierung“ und „Wachstum“. Einzig die Hinzunahme des Kriteriums „Hypopigmentierung“ erzeugte keine signifikante Assoziation mit dem Vorliegen eines Melanoms (siehe Tabelle 15).

Bereits ab einem Score von zwei sind die Odds Ratios statistisch nicht mehr aussagekräftig. Ausnahme ist die fokale Hypopigmentierung, die im Bereich der starken Atypien (Score 4-7) bei kleiner Fallzahl eine Odds Ratio von 9 hat, die jedoch knapp nicht signifikant ist ( $p = 0,08$ ). Hier kann eine gewisse Überschneidung mit dem statischen Kriterium „Regression“ (OR = 3,26) eine Rolle spielen.

**Vor allem im Bereich der geringgradigen Atypien sind dynamische Kriterien teils hochsignifikant mit Melanomen assoziiert und somit ein wertvolles diagnostisches Kriterium.** Bei stärkeren Atypien lässt sich die Aussagekraft der dynamischen Kriterien mit unseren Daten nicht bestimmen, sie scheint jedoch gering, verglichen mit den etablierten statischen Kriterien, zu sein.

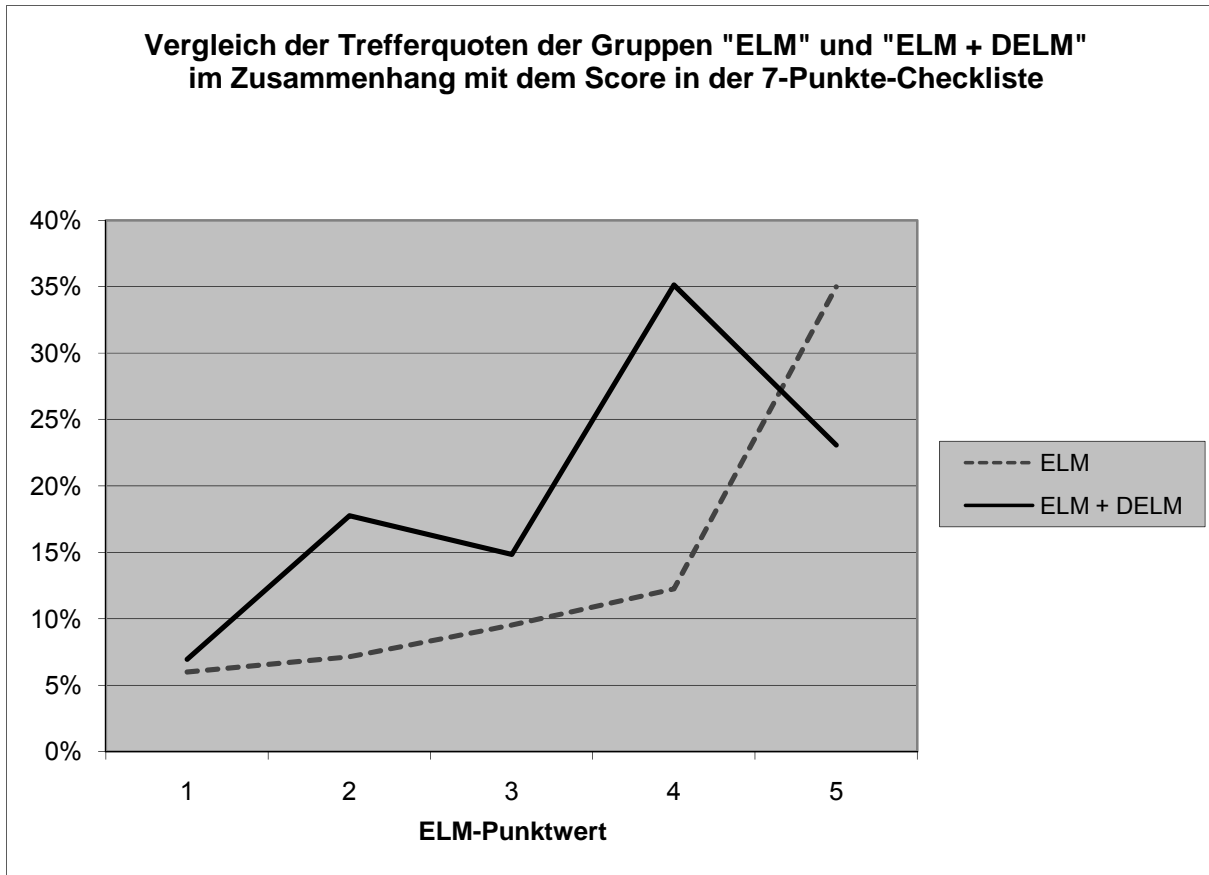


Abb. 9: Vergleich der Trefferquoten der Gruppen "ELM" und "ELM + DELM" im Zusammenhang mit dem Score in der 7-Punkte-Checkliste

Die Abbildung 9 zeigt, dass die Hinzunahme von dynamischen Kriterien die Trefferquote sowohl im Bereich der geringen (Punktwert 0-1) als auch bei mittelgradigen Atypien (Punktwert 2-3) erhöht. Signifikanzen konnten bei relativ kleinen Fallzahlen nur für den ELM-Punktwert = „1“ gezeigt werden. Die Konvergenz im Bereich der hohen ELM-Punktwerte, namentlich ELM-Punktwert = „5“, führten wir auf die geringe Fallzahl (n = 15) und die damit zusammenhängende geringe statistische Aussagekraft zurück.

#### **4.17 Identifizierung melanomverdächtiger Kombinationen mittels ROC-Analyse von 25 Modellen**

Zur Identifizierung diagnostisch hilfreicher Kombinationen von Kriterien und der Evaluation von deren diagnostischer Güte fertigten wir eine („receiver–operation–characteristic“) ROC-Analyse der vielversprechendsten Kombinationen an. Die ROC-Analyse liefert Werte, die der Sensitivität bzw. der Spezifität entsprechen.

Die folgenden Werte sind AUC-Werte („area under the curve“). Sie bezeichnen die Fläche unter der ROC-Kurve und liefern Ergebnisse in einem Wertebereich zwischen 0 und 1. Der Wert 0,5 entspricht bloßem Raten. Ein diagnostisches Instrument sollte also einen höheren Wert liefern. Die AUC-Werte der ROC-Analyse wurden, dem Vorschlag von Hosmer und Lemeshow (2009) folgend in folgende Güteklassen unterteilt:

**0,5 < ROC ≤ 0,6:** keine Diagnoseschärfe,

**0,6 < ROC ≤ 0,7:** geringe Diagnoseschärfe,

**0,7 < ROC ≤ 0,8:** akzeptable Diagnoseschärfe,

**0,8 < ROC ≤ 0,9:** exzellente Diagnoseschärfe,

**0,9 < ROC ≤ 1,0:** hervorragende Diagnoseschärfe.

Wir entdeckten bei der Untersuchung von 25 Modellen, von denen keines die überragende Diagnoseschärfe erreichte, drei Wege, die diagnostische Vorhersagekraft zu erhöhen.

Alle untersuchten Modelle waren darauf ausgelegt, im klinischen Alltag anwendbar zu sein und so eine Hilfe für den klinisch tätigen Arzt zu geben. Eingeschlossen in die Berechnungen wurden sämtliche Läsionen, bei denen Verlaufskriterien vorlagen (n = 675, davon 61 Melanome). Dies sind die Gruppen „DELM“ und „ELM + DELM“. Bei all diesen Läsionen war bekannt, welche Kriterien (dynamisch und statisch) vorlagen. Außerdem war der

endgültige histologische Befund der Läsion bekannt. Die 25 Modelle wurden retrospektiv anhand der definierten Läsionen verglichen.

**Die alleinige Anwendung der 7-Punkte-Checkliste erreichte in unseren Modellen bei einen Wert von 0,65 in der Fläche unter der ROC-Kurve und damit eine geringe diagnostische Vorhersagekraft.** In der Originalstudie von Argenziano et al. (1998), in der eine strikt retrospektive Betrachtung gewählt wurde, wird die Sensitivität mit 95 % angegeben. Diese betrug allerdings in unseren Berechnungen nur unbefriedigende 48 %. Die Spezifität war hingegen mit 99 % die höchste von allen Modellen (**10429/10532; 103 falsch positive**). Auf die Exzision eines Melanoms kamen 3,6 exzidierte benigne Hautveränderungen.

Diese vergleichsweise schlechten Werte kommen wahrscheinlich zustande, weil der Algorithmus der 7-Punkte-Checkliste auf eine Gruppe von Läsionen angewandt wurde, die alle zumindest teilweise aufgrund von dynamischen Kriterien zur Exzision kamen.

Wir konnten feststellen, dass bei einem, per se nicht melanomverdächtigen, **Score in der 7-Punkte-Checkliste nach Argenziano von 0-2, sowie zusätzlichem Vorliegen von einem der Verlaufskriterien** („Wachstum“, „Hyperpigmentierung“, „Hypopigmentierung“ und „Neuaufreten eines statischen Kriteriums“) mit einem **Wert von 0,76 der Fläche unter der ROC-Kurve eine akzeptable diagnostische Schärfe vorliegt.** Die Sensitivität bei Anwendung dieser Diagnosekriterien lag bei 75 % und die Spezifität bei immerhin 65 %. Auf die Exzision eines Melanoms kamen in dieser Modellrechnung 4,7 Exzisionen von benignen Hautläsionen.

Weiterhin entdeckten wir, dass die Exzision von **Läsionen, die einen, wiederum nicht melanomverdächtigen, Score von 1-2 haben, bei denen aber bei der letzten Untersuchung eines der folgenden Kriterien erstmalig festgestellt wurde: „Irreguläre Pigmentierung“, „Regression“ und „irreguläre Streaks“, sowie „Hyperpigmentierung“ im Verlauf, wie**

schon in dem vorher beschriebenen Modell, nach unseren Daten sinnvoll ist. Hier lagen die Sensitivität bei 77 % und die Spezifität bei 63 %. Die benigne/maligne Ratio betrug 4,8.

Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass eine Neugewichtung der 7-Punkte-Checkliste und somit eine **Anpassung an unser Hochrisikokollektiv** ebenfalls zu einer Verbesserung der diagnostischen Schärfe gegenüber der alleinigen Anwendung 7-Punkte-Checkliste führte. In diesen Modellen ließ sich die Sensitivität auf 89 % steigern. Die Spezifität lag bei akzeptablen 55 %. Wir schließen daraus, dass es Sinn machen kann, die Kriterien der 7-Punkte-Checkliste dem jeweiligen Kollektiv anzupassen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass in unserem Kollektiv für bestimmte Gruppen von Läsionen durch die Hinzunahme der dynamischen Kriterien zur 7-Punkte-Checkliste eine höhere Sensitivität erreicht wird. Darüber hinaus zeigte unsere Analyse, dass in einem Score Bereich der 7-Punkte-Checkliste von  $\geq 3$  eine Hinzunahme dieser Verlaufskriterien nicht sinnvoll ist. Diese Modelle führten in Extrembeispielen zu einer Sensitivität von 100 % bei einer gleichzeitigen Abnahme der Spezifität auf 0 %. Dies führt in der Praxis zur Exzision sämtlicher Läsionen mit dynamischen Änderungen, was wie oben gezeigt, nicht sinnvoll ist und auch keine Vereinfachung von klinisch schwierigen Entscheidungen mit sich bringt.

#### **4.18 Gewichtung der dynamischen Kriterien nach den berechneten Odds Ratios**

Ausgehend von der Beobachtung, dass 61 von 127 gefundenen Melanomen nur mithilfe komplementärer Informationen (dynamische Änderungen, Patientenangaben) gefunden wurden, versuchten wir diese Informationen zu strukturieren und zu objektivieren. Wir berechneten für alle Läsionen die 0 bis 2 Punkte in der 7-Punkte-Checkliste erreichten anhand ihrer Odds Ratios für das Vorliegen eines kutanen Melanoms einen Punktwert.

Der erreichte Punktwert soll zu dem statischen Punktwert (also 0-2) addiert werden. **Ab einem addierten Score (7-Punkte-Checkliste + neuer Score) von  $\geq 3$  Punkten sollte die Läsion exzidiert werden.**

Da einige Kriterien höhere Odds Ratios als andere zeigten, entschlossen wir uns diesen Kriterien mehr Punkte zu geben und sie in Anlehnung an die Namensgebung von Argenziano (1998) **Majorkriterien** zu nennen. Die Majorkriterien erhielten wie im Original-Score 2 Punkte und die Minorkriterien 1 Punkt. Die vorgeschlagenen Punktwerte finden sich auch in Tabelle 16 unten.

Art des Kriteriums	Punktwert	Name des Kriteriums
Majorkriterium	2	multifokales Wachstum
Majorkriterium	2	Neuaufreten eines statischen Kriteriums
Minorkriterium	1	fokale Hyperpigmentierung
Minorkriterium	1	fokale Hypopigmentierung
Minorkriterium	1	asymmetrisches Wachstum

Tab. 16: Vorgeschlagener Punktwert für dynamische Änderungen bei Läsionen mit einem Score von 0-2 in der 7-Punkte-Checkliste



#### 4.19 Veranschaulichendes Bildmaterial

Abbildung 10 zeigt, wie der neue Algorithmus im klinischen Alltag eingesetzt werden kann. Die weiteren Abbildungen (11-13) zeigen Beispiele für dynamische Änderungen im Verlauf und verdeutlichen noch einmal den Einsatz des neuen Algorithmus.

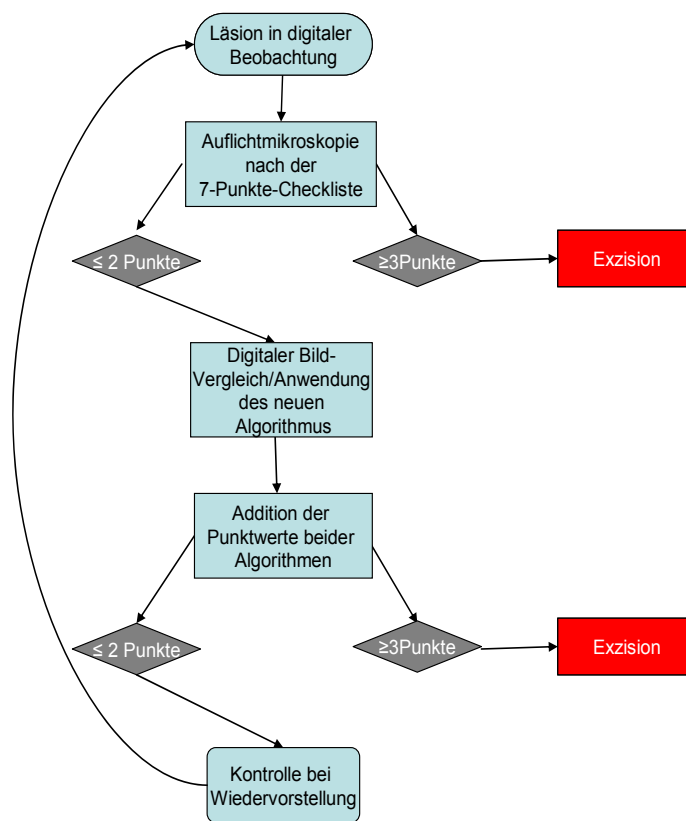


Abb. 10: Einsatz des neuen Algorithmus im klinischen Alltag

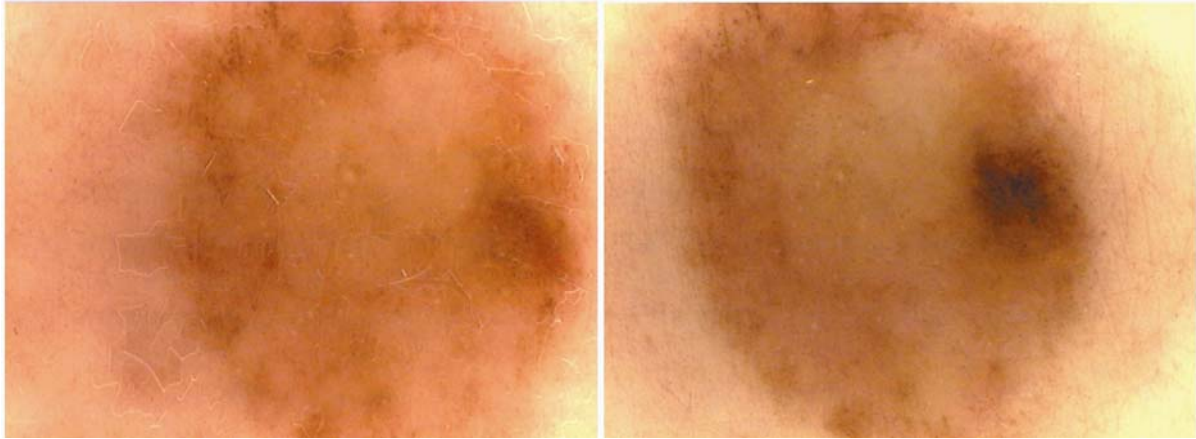


Abb. 11: Das linke Bild zeigt den Ausgangsbefund. Der Score in der 7-Punkte-Checkliste betrug 0 Punkte. Rechts die Verlaufskontrolle. Es hatten sich „irreguläre Dots und Globules“ entwickelt. Hier betrug der Score der 7-Punkte-Checkliste 1. Es bestand also kein Melanomverdacht. Mit Hinzunahme des neuen Scores betrug der Punktwert 4 (1 (Score in der 7-Punkte-Checkliste) + 2 („Neuaufreten eines statischen Kriteriums“: neue „irreguläre Dots und Globules“) + 1 („fokale Hyperpigmentierung“)). Die histopathologische Diagnose lautete: Invasives Melanom mit einer Eindringtiefe nach Breslow von 0,9 mm.

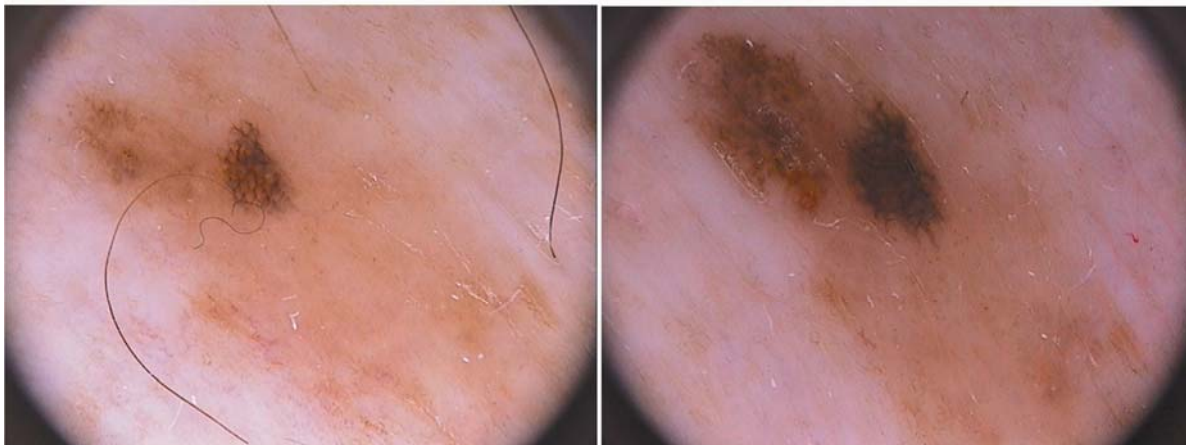


Abb. 12: Links der Ausgangsbefund. Der Score in der 7-Punkte-Checkliste betrug 2 Punkte („atypisches Pigmentnetzwerk“). Rechts die Verlaufskontrolle. Hier betrug der Score der 7-Punkte-Checkliste weiterhin 2. Mit Hinzunahme des neuen Scores betrug der Punktwert 5 (2 (Score in der 7-Punkte-Checkliste) + 2 („Neuaufreten eines statischen Kriteriums“: weiteres neu entstandenes „atypisches Pigmentnetzwerk“) + 1 („fokale Hyperpigmentierung“)). Diagnose: Invasives Melanom mit einer Eindringtiefe von 0,36 mm.

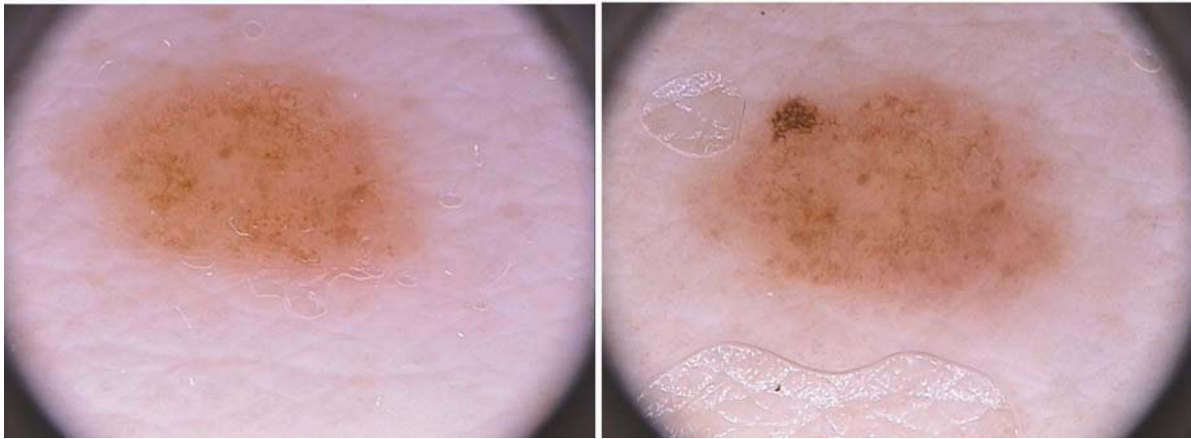


Abb.13: Links der Ausgangsbefund. Der Score in der 7-Punkte-Checkliste beträgt 2 Punkte („atypisches Pigmentnetzwerk“). Rechts die Verlaufskontrolle. Hier betrug der Score der 7-Punkte-Checkliste weiterhin 0. Mit Hinzunahme des neuen Scores betrug der Punktwert 1 (0 (Score in der 7-Punkte-Checkliste) + 1 („fokale Hyperpigmentierung“). Diagnose: Dysplastischer Compoundnävus.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Vorbemerkungen**

Für Patienten mit einer hohen Anzahl atypischer Nävi sowie einer positiven Eigen- und/oder Familienanamnese für Melanome liegt ein deutlich erhöhtes Melanomerkrankungsrisiko vor (Holly et al. 1987; Goldstein und Tucker 1993; Markovic et al. 2007). In dieser Hochrisikopatientengruppe bestehen aufgrund der Vielzahl atypischer Pigmentläsionen besondere Schwierigkeiten, kutane Melanome frühzeitig zu erkennen und vor allem sie von harmlosen Hautveränderungen zu unterscheiden. Nachdem Techniken für eine digitale Speicherung auflichtmikroskopischer Bilder zur Verfügung standen, wurde 1997 an der Universitäts-Hautklinik Göttingen eine klinische Studie zur Bedeutung der sequenziellen digitalen Auflichtmikroskopie für die langfristige Kontrolle atypischer Pigmentläsionen von Patienten mit erhöhtem Melanomrisiko entworfen. Nachdem das Studiendesign und die Programmierung einer geeigneten Datenbank abgeschlossen waren, konnte die Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V. als Sponsor der Studie gewonnen werden. Im Jahr 2006 wurde das Projekt zudem mit dem Förderpreis der Niedersächsischen Krebsgesellschaft e.V. ausgezeichnet. Arbeitshypothese der klinischen Beobachtungsstudie war, dass Pigmentläsionen in der beginnenden malignen Transformation mehr dynamische Änderungen zeigen, als benigne atypische Nävi. Die Erfassung dynamischer Änderungen (wie z.B. eines asymmetrischen Flächenwachstums) von klinisch atypischen aber nicht melanomverdächtigen Nävi durch sequenzielle Speicherung von Verlaufsbildern sollte es demnach ermöglichen, frühe Melanome besser zu identifizieren (Kittler et al. 2000 a; Haenssle et al. 2004; Blum et al. 2004; Robinson und Nickoloff 2004; Bauer et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der letzten 10 Jahre mit statistischen Methoden analysiert, um die Wertigkeit verschiedener dynamischer Änderungen von Pigmentläsionen für die Erkennung maligner Melanome zu bestimmen.

Eine weitere Zielsetzung der Arbeit war die Erfassung derjenigen Patientenuntergruppe, welche am deutlichsten von einer zeit- und kostenaufwendigen Untersuchung mit der sequenziellen digitalen Auflichtmikroskopie profitiert.

## **5.2 Altersverteilung und Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation**

Das mediane Patientenalter in der Sprechstunde betrug 41 Jahre. Die Verteilungskurve für das Patientenalter wies ein Häufigkeitsmaximum für die Altersgruppe 31 bis 40 Jahre auf.

Das durchschnittliche Alter von Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten Melanoms während des Studienzeitraums (ggf. wurden bereits früher außerhalb der Studie Melanome diagnostiziert) betrug 43 Jahre („MN“ Gruppe: 47,4 Jahre, „AMS“ Gruppe: 42,7 Jahre, „FAMMM“ Gruppe: 38,5 Jahre). Obwohl nicht signifikant unterschiedlich, lässt sich ein jüngeres Alter der Melanompatienten in den Gruppen mit einem höheren Melanomrisiko („AMS“, „FAMMM“) feststellen.

Dies bestätigen frühere Veröffentlichungen. So wird in der Literatur der Häufigkeitsgipfel für das Auftreten maligner Melanome in der Normalbevölkerung bei etwa 50 Jahren angegeben (vgl. Losina et al., 2007). Dieser Wert entspricht in etwa dem für unsere Patientenkategorie mit dem geringsten Risiko („MN“).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit Studien, welche Hochrisikopatienten untersuchten, dann liegt das Erkrankungsalter der Melanompatienten deutlich niedriger. In einer anderen Studie von Banky et al. aus dem Jahr 2005 mit Hochrisikopatienten betrug das mediane Alter zu

Beginn der Studie 38 Jahre. Die Autoren der Studie stellten fest, dass bei jüngeren Patienten Nävi größeren Veränderungen unterworfen waren, als bei Älteren. Bei Älteren wurden hingegen mehr Melanome gefunden. Das Verhältnis von exzidierten benignen zu tatsächlich malignen Läsionen betrug in der Studie in der Altersgruppe unter 50 Jahren 4,5 und bei den über 50-Jährigen nur 0,75. Daraus schlossen die Autoren, bei allerdings sehr kleiner Fallzahl (18 gefundene Melanome in 16 Patienten), dass Veränderungen von Nävi bei älteren Menschen eine höhere Relevanz haben als bei Jüngeren (Banky et al. 2005).

Diese Vermutung wird durch unsere Beobachtungen gestützt und konkretisiert. Zu Beginn der Studie wurden fast alle sich verändernden Nävi exzidiert. Unter diesen waren sehr viele, die bei jungen Menschen angetroffen wurden. Wir konnten feststellen, dass die für junge Menschen typischen Veränderungen bei Nävi („symmetrisches Wachstum“, häufig mit einem Ring von pigmentierten „Globules“) keinen Hinweis auf ein Melanom liefern, sondern im Gegenteil mit einer gutartigen Hauterscheinung assoziiert sind. Ein weiteres Beispiel ist ein Kollektiv aus sehr jungen Patienten das von Schiffner et al. bis 2003 beobachtet wurde. Bei 145 Patienten ergab sich ein Durchschnittsalter von 28 Jahren. Über einen Zeitraum von vier Jahren wurden 272 gewöhnliche Pigmentmale beobachtet und die Veränderungen analysiert. In keinem Fall wurde die Diagnose eines kutanen Melanoms gestellt.

Das jüngere Durchschnittsalter unserer Patienten gegenüber dem Durchschnittsalter in der Gesamtbevölkerung ergibt sich also aus dem selektionierten Hochrisikokollektiv. Die Aufschlüsselung des Durchschnittsalters zum Zeitpunkt der ersten Melanomdiagnose in der Studie nach einzelnen Risikoklassen („MN“, „AMS“, „FAMMM“) belegt die Korrelation einer höheren Risikoklasse mit einem jüngeren Durchschnittsalter bei Melanomdiagnose.

Empirischen Daten zufolge haben Männer ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kutaner Melanome. Des Weiteren haben Männer nach Auftreten eines kutanen Melanoms eine schlechtere Prognose als Frauen. Dies lässt sich zum Teil auch mit den höheren Tumordicken nach Breslow (1980) bei männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

begründen (Garbe et al. 1995; Markovic et al. 2007). Aus diesen Gründen ist es besonders erfreulich, dass unsere Studie einen überdurchschnittlichen prozentualen Anteil von männlichen Patienten (57 %) aufweist, insbesondere da ein großer Anteil von Patienten nach Entwicklung eines Melanoms in der Vorgeschichte in die Studie eingeschlossen wurden (Patienten mit Melanom in der Vorgeschichte: 29,2 % (201 von 688 Patienten)).

### **5.3 Korrelation der Risikoklassen (MN, AMS, FAMMM) mit dem tatsächlichen Auftreten kutaner Melanome**

Wir konnten zeigen, dass sowohl die Melanomdetektionsrate (Quotient aus der Anzahl der exzidierten Melanome und der Anzahl der Gesamtexzisionen), als auch die Melanome je Patient mit der Risikogruppe korrelieren.

Bei Patienten, die der Gruppe I („MN“) zugeordnet wurden, betrug die Melanomdetektionsrate nur knapp drei Prozent (11 Melanome auf 369 Exzisionen). In den Gruppen II („AMS“) lag die Melanomdetektionsrate bei 13 % (100 Melanome auf 778 Exzisionen) und in der Gruppe III („FAMMM“) sogar bei 22 % (16 Melanome auf 72 Exzisionen).

Eine ähnlich gute Korrelation mit der prospektiv zugeteilten Risikoklasse ergab sich für das Auftreten multipler Melanome bei einzelnen Patienten. Von den Melanompatienten (n = 10) aus der Gruppe I („MN“) entwickelte nur ein Patient multiple Melanome. In der Gruppe II („AMS“) traten multiple Melanome dagegen bereits bei 37 % der Melanompatienten auf (63 Melanompatienten, davon 23 mit multiplen Melanomen). In der Gruppe III („FAMMM“) war das Auftreten multipler Melanome eher die Regel als die Ausnahme. Hier entwickelten 67 % der Melanompatienten multiple Melanome, im Einzelfall bis zu 7 Melanome im Verlauf der Studie.

**Obwohl die Patienten der Risikoklassen „AMS“ und „FAMMM“ zusammen nur ca.**

**33 % der Studienteilnehmer ausmachen (227 von 668 Patienten), wurden 91 % der Melanome (116 von 127) bei diesen Patienten diagnostiziert.**

Für Läsionen, die allein aufgrund dynamischer Änderungen exzidiert wurden, berechneten wir für jede Risikoklasse eine benigne/maligne Ratio. In der Gruppe „MN“ betrug diese 79:1 (auf 158 exzidierte benigne Nävi kamen 2 Melanome). Für die Gruppe „AMS“ betrug die Ratio nur noch 15:1 (322 exzidierte benigne Pigmentmale, 22 Melanome); und für die Gruppe „FAMMM“ sogar nur 4:1 (31 benigne Läsionen, 8 Melanome).

Somit erwies sich die prospektive Einteilung der Patienten in definierte Risikoklassen als geeignetes und wichtiges Instrument in der Melanomfrüherkennung. Da Patienten der Risikoklasse I nur wenig bis überhaupt nicht von der aufwendigen Untersuchung profitieren (11 Melanome insgesamt, 1 Melanom auf 150 Untersuchungstermine, 1 Melanom in 114 Verlaufskontrolljahren), sollte bei Fehlen sonstiger Risikofaktoren (Familien- und Eigenanamnese für kutane Melanome) eine weniger aufwändige Vorsorgeuntersuchung allein mit Hilfe der konventionellen Dermatoskopie erwogen werden.

In eine Studie von Bauer et al. aus dem Jahre 2005 wurden, anders als in unserer Studie, nur Patienten mit „AMS“ oder mit einer positiven Eigenanamnese für Melanome aufgenommen. In dieser Studie war „AMS“ als fünf oder mehr atypische Nävi bei zusätzlich mehr als 50 gewöhnlichen Nävi definiert. Die Läsionen, die in die Studie aufgenommen wurden, waren zu Beginn nicht melanomverdächtig. Pigmentmale die asymmetrische Größenzunahme, asymmetrische Pigmentierungsveränderungen oder neu aufgetretene Atypien zeigten, wurden exzidiert. Im Laufe der Studie wurden bei 196 Patienten 33 verdächtige Läsionen exzidiert. Hierunter fanden sich zwei Melanomata in situ (1 Melanom auf 16 exzidierte benigne Pigmentmale). Bereits primär auffällige Läsionen wurden im Gegensatz zu unserer Studie nicht eingeschlossen, sondern das Augenmerk auf die Verlaufskontrollen gelegt (Bauer et al. 2005). So erklärt sich möglicherweise, die niedrige Trefferquote trotz des stark ausgeprägten Risikoprofils der teilnehmenden Patienten.



Eine andere Arbeitsgruppe beobachtete 202 Patienten, die alle drei oder mehr klinisch atypische Nävi hatten. Kriterien für Exzisionen waren Vergrößerung, Veränderung der Form, Regression und Neuauftreten statischer Kriterien. Insgesamt 75 auffällige Nävi wurden exzidiert. Das mittlere Alter bei Exzision ist mit 33 Jahren angegeben. Unter den exzidierten Läsionen befanden sich acht invasive Melanome, die alle eine sehr geringe Eindringtiefe hatten ( $< 0,75$  mm) und fünf Melanomata in situ. Dies entspricht einem Melanom auf 5,8 benigne Läsionen (vgl. Kittler et al. 2000 a). Im Rahmen dieser Studie wurden keine Pigmentmale mit symmetrischen Veränderungen exzidiert, sondern wie in unserer Studie, die Bedeutung asymmetrischer Veränderungen betont und besonders berücksichtigt.

Beide Studien bestätigen also unsere Ergebnisse, dass eine prospektive Risikoeinschätzung zur Selektion geeigneter Hochrisikopatienten für die aufwendige sequenzielle digitale Dermatoskopie sinnvoll ist.

Dass im Umkehrschluss eine Beobachtung weitgehend unauffälliger Nävi von Patienten mit niedrigem Risikoprofil nicht sinnvoll ist, zeigte eine Studie von Schiffner et al. aus dem Jahre 2003. Die Autoren diagnostizierten in einer Studie mit 145 Patienten und einer mittleren Beobachtungszeit von vier Jahren kein Melanom. Drei Viertel der Patienten hatten weder mehr als 50 Nävi noch ein Melanom in der Vorgeschichte. Als mögliche Gründe für das fehlende Auftreten von Melanomen, nennen die Autoren die hohe Zahl an Patienten mit niedrigem Risiko (75 %), was der Situation in einer dermatologischen Praxis entsprechen sollte, sowie die kleine Zahl an Patienten. Daraus wiederum folgte der Schluss, dass Patienten mit niedrigem Risiko nicht von dem hohen Aufwand der digitalen Dermatoskopie profitieren, wie wir anhand der Ergebnisse unserer Risikokategorie „MN“ zeigen konnten.

## 5.4 Melanomdetektionsraten für die einzelnen Untersuchungstechniken

Es gab im Rahmen der Sprechstunde vier Möglichkeiten, wie die Indikation zur Exzision gestellt werden konnte:

1. nach auflichtmikroskopischen Kriterien ( $\geq 3$  Punkte) der 7-Punkte-Checkliste (Gruppe „ELM“),
2. nach auflichtmikroskopischen Kriterien ( $\geq 3$  Punkte), die durch Verlaufskriterien ergänzt wurden (Gruppe „ELM + DELM“),
3. nach Verlaufskriterien (Gruppe „DELM“),
4. bei auffälliger Anamnese oder im Zweifel bei formal nicht ausreichender Indikation (Gruppe „Andere“).

Die meisten Entscheidungen zur Exzision fielen allein aufgrund dynamischer Kriterien und können somit der Gruppe „DELM“ zugeordnet werden. Nimmt man die Gruppen „DELM“ und „ELM + DELM“ zusammen, erhält man 675 Läsionen (55 %), die zumindest teilweise aufgrund dynamischer Kriterien zur Exzision kamen.

Vergleicht man die Trefferquoten der einzelnen Indikationsmöglichkeiten miteinander, so zeigt sich, dass diese für die Gruppe „DELM“ mit 5,7 % am niedrigsten ist. Einschränkend muss erwähnt werden, dass aufgrund weltweit fehlender Erfahrungen mit Verlaufsveränderungen von Pigmentläsionen zu Beginn der Studie im Jahr 1998 die Indikation zur Exzision sehr breit definiert war. So wurden, wie bereits oben ausgeführt, gering atypische Läsionen bei jeglichem Wachstum (auch einem symmetrischen Wachstum) exzidiert. Bei einer zwischenzeitlichen Analyse der Ergebnisse stellte sich heraus, dass ein symmetrisches Wachstum deutlich mit dem Vorliegen benignen Nävi korreliert war. Daher

wurden im Anschluss an diese Zwischenevaluation symmetrisch wachsende Läsionen nur noch bei schweren Atypiemerkmalen exzidiert. Dieses Vorgehen wurde in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung ebenfalls untersucht und bestätigt (Bauer et al. 2005).

Ähnliche Beobachtungen machten Kittler et al. (2000 b) in ihrer Studie. Hier wurden 1682 klinisch unauffällige Pigmentmale von 385 Patienten (Durchschnittsalter 34 Jahre) mit digitaler Auflichtmikroskopie beobachtet und zum Teil (n = 40) exzidiert. Kutane Melanome wurden nicht diagnostiziert. Nur ca. 5 % der beobachteten Nävi wuchsen im Beobachtungszeitraum (Median der Gesamtbeobachtungszeit: elf Monate). Von diesen Nävi zeigten über 80 % ein symmetrisches Wachstum. Die Autoren folgerten, dass ein symmetrisches Wachstum von dermatoskopisch unauffälligen Pigmentläsionen, vor allem bei jungen Patienten und in Kombination mit einem Ring brauner Globules, ein Zeichen harmloser, gewöhnlicher Nävi sei.

Robinson und Nickoloff verwendeten in einer Studie aus dem Jahre 2004 ebenfalls weit gefasste Exzisionskriterien für dynamische Veränderungen von melanozytären Pigmentläsionen. In dieser Studie wurden u.a. Pigmentmale exzidiert die mehr als 1 mm im Durchmesser zunahmen oder deren Pigmentierung sich insgesamt veränderte (Ausnahme: wenn die umgebende Haut den gleichen Veränderungen unterworfen war). Obwohl 81 % der Patienten ein Melanom in der Vorgeschichte hatten, fand sich aufgrund der weit gefassten Exzisionskriterien nur ein Melanom auf 48 Exzisionen benigner Nävi.

In unserer Studie wurde innerhalb der Gruppe „ELM + DELM“ (Läsionen mit Punktwert  $\geq 3$  und dynamischen Verlaufsveränderungen) mit über 22 % die höchste Melanomdetektionsrate erzielt. Zwar ließen sich im Bereich der mittleren bis starken Atypien durch Hinzunahme der dynamischen Kriterien keine Steigerungen der Odds Ratios zeigen, die Hinzunahme der Verlaufskriterien reduzierte aber in dieser Gruppe die Anzahl der unnötigen Exzisionen und erhöhte die Treffsicherheit. Somit wird durch die zusätzliche Anwendung dynamischer

Kriterien die Effektivität in der Melanomfrüherkennung auch in Hinblick auf entstehende Kosten gesteigert und die Morbidität durch unnötige Exzisionen gesenkt.

Kittler et al. stellten 2006 fest, dass sich frühe Melanome in der konventionellen Dermatoskopie oft nicht signifikant von atypischen, aber benignen Nävi unterscheiden. Erst im Verlauf, durch Hinzunahme von dynamischen Kriterien (asymmetrisches Wachstum, asymmetrische Farbänderungen, neue Atypien usw.), ließen sich frühe Melanome mit ausreichender Zuverlässigkeit erkennen. Durch die Kombination statischer und dynamischer Kriterien konnte in dieser Studie eine Melanomprädictionsrate von ca. 18 % erreicht werden. Auf ein exzidiertes Melanom kamen also ca. 4 Läsionen mit benigner Histologie. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen unserer prospektiven Studie (1:8).

Mit über 7 % Trefferquote in der Gruppe „Andere“ zeigte sich, dass sich auch hinter primär nicht auffälligen Läsionen Melanome verbergen konnten, wenn es ungewöhnliche Hinweise des Patienten wie Juckreiz, Blutungen oder Krustenbildungen gab. Für diese Fälle stand an erster Stelle die Selbstbeobachtung des Patienten (Haenssle et al. 2004; Carli et al. 2002). Eine Studie von Puig et al. aus 2007 über schwierig zu diagnostizierende Melanome unterstützt den hohen Stellenwert der Eigenbeobachtungen durch den Patienten. Die Studie umfasste 97 schwierig zu diagnostizierende kutane Melanome. Dies entsprach sechs Prozent aller im Rahmen der Studie diagnostizierten Melanome. Rund ein Drittel der schwierig zu diagnostizierenden Melanome (37 von 97, 38 %) wurden nur aufgrund der Angaben der Patienten exzidiert.

## **5.5 Eindringtiefe nach Breslow und Anteil der Melanomata in situ**

In unserer Studie betrug die mittlere Eindringtiefe aller invasiven Melanome (n = 77) 0,57 mm (Median 0,45 mm). Insgesamt waren 50 der 127 gefundenen Melanome (40 %) Melanomata in situ.

Etwa die Hälfte der im Verlauf der Sprechstunde gefundenen invasiven oder in situ Melanome (61 = 47 %) wurde zum Teil oder allein aufgrund der Verlaufskriterien diagnostiziert. Hiervon entfiel jeweils die Hälfte auf die Gruppen „DELM“ (n = 31) und „ELM + DELM“ (n = 30). Die allein mit Verlaufskriterien gefundenen invasiven Melanome („DELM“) wiesen im Vergleich zu den anderen Untersuchungstechniken eine signifikant geringere mittlere Tumoreindringtiefe nach Breslow (1980) auf („DELM“: 0,41 mm; übrige Untersuchungstechniken: 0,62 mm;  $p = 0,0428$ ; zweiseitiger Student T-Test). Dies führte möglicherweise zu einer Prognoseverbesserung für die Patienten.

In einer Studie von Kittler et al. aus dem Jahr 2006, in der nur Läsionen betrachtet wurden, die aufgrund dynamischer Änderungen exzidiert wurden, betrug die mittlere Eindringtiefe nach Breslow (1980) bei insgesamt 38 invasiven Melanomen 0,38 mm. Der Anteil an Melanomata in situ betrug knapp 60 %. Diese Ergebnisse bestätigen, dass mit Hilfe der digitalen Verlaufsbeobachtung Melanome in besonders frühen Stadien gefunden werden.

In der Gruppe „ELM + DELM“ zeigte sich bei 20 Läsionen eine mittlere Eindringtiefe von 0,46 mm. Die mediane Eindringtiefe betrug sogar nur 0,41 mm. Ein sehr großer Teil der invasiven Melanome wurde also in einem sehr frühen Stadium, mit entsprechend sehr geringem Metastasierungsrisiko, gefunden.

Die größte mittlere Eindringtiefe hatten invasive Melanome der Gruppe „Andere“ mit 0,73 mm. Dies bestätigt Ergebnisse früherer Studien, wonach die Tumordicke von kutanen Melanomen, welche durch die Eigenbeobachtung des Patienten zur Exzision kamen, in der Regel deutliche Spätsymptome wie Blutungen oder Ulzerationen aufweisen und somit auch eine höhere Tumordicke nach Breslow (1980) haben.

## **5.6 Wertigkeit der Einzelkriterien der 7-Punkte-Checkliste und deren Odds Ratios**

Den auflichtmikroskopisch getroffenen Entscheidungen in unserer Sprechstunde lag die 7-Punkte-Checkliste nach Argenziano et al. (1998) zugrunde. Dieser Algorithmus definiert sieben Merkmale. Es gibt Minor- und Majorkriterien. Ist ein Minorkriterium positiv, wird ein Punkt vergeben, bei Majorkriterien werden zwei Punkte vergeben. Alle Punkte werden addiert und ab einer Punktzahl von drei Punkten besteht ein Melanomverdacht und die betreffende Läsion sollte exzidiert werden.

Kriterien der konventionellen Auflichtmikroskopie waren für die Exzisionsentscheidungen der Gruppen „ELM“ allein ausschlaggebend. In den Gruppen „DELM“ und „Andere“ lag der erzielte Punktwert unter 3, so dass die konventionelle Auflichtmikroskopie nur einen Teilaspekt der Exzisionsentscheidung darstellte.

Es fiel auf, dass die Trefferquote für das Kriterium „Blau-grau Schleier“ mit 16,26 % relativ niedrig ist. Wir berechneten eine Odds Ratio von 1,7 ( $p = 0,02$ ). In der Literatur werden für dieses Kriterium die höchsten Odds Ratios (11,1) angegeben (Argenziano et al. 1998). Entgegen den Zahlen in der Literatur fanden wir in unserer Studie nicht für die von Argenziano et al. (1998) postulierten Majorkriterien die höchsten Trefferquoten und Odds Ratios (Odds Ratios wurden jeweils unter Einbeziehung aller Läsionen berechnet für die das Kriterium zutraf), sondern für das Minorkriterium „Regression“. Die höchsten Odds Ratios haben die Kriterien „Regression“, „irreguläre Ausläufer“ und das Majorkriterium „atypische Gefäßstrukturen“. Hier liegen die Odds Ratios jeweils bei Werten um drei. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für ein kutanes Melanom bei Vorliegen des Kriteriums um das dreifache gegenüber einer Läsion ohne dieses Kriterium erhöht ist. Die beiden anderen Majorkriterien liegen mit ihren Odds Ratios etwa im Bereich der anderen Minorkriterien mit

Werten von knapp zwei. Das Kriterium „multiple braune oder schwarze Punkte“ erwies sich sogar als knapp nicht signifikant assoziiert mit einem Melanom.

Diese Unterschiede und die Abweichungen der berechneten Odds Ratios könnten durch das abweichende Setting (in der Studie von Argenziano et al. (1998) retrospektiv, bei uns prospektiv), die Studienpopulation (südliches Italien vs. mehrheitlich nördliches Deutschland) und nicht zuletzt den unterschiedlichen Anteilen an frühen Melanomen und Melanomata in situ bedingt sein. Der Anteil an Melanomata in situ betrug bei Argenziano et al. (1998) ca.

15 %, in unserer Studie hingegen knapp 40 %. Genau umgekehrt ist das Verhältnis der Melanome mit einer Eindringtiefe nach Breslow (1980) von mehr als 0,75 mm. Deren Anteil betrug in unserer Studie ca. 15 % und in der Arbeit von Argenziano et al. (1998) um die 40 %. Insgesamt sind die von uns berechneten Odds Ratios geringer als die von Argenziano et al. im Jahr 1998 berechneten. Wir führen das auf unsere, im Gegensatz zur anderen, prospektiv angelegte Studie zurück. Im Zweifel wird im prospektiven (klinischen) Setting doch für die Exzision votiert, während man die Indikation zur Exzision retrospektiv, wenn nichts auf dem Spiel steht, strenger stellen kann. Wir benötigten im Gegensatz zur Studie von Argenziano et al. (1998) nicht 4 Exzisionen um ein Melanom zu finden, sondern mehr als doppelt so viele, nämlich 8,6.

Die sehr häufige Nennung des Kriteriums „irreguläre Pigmentierung“ (n = 626 von 1219 Exzisionen; 51 %) führten wir darauf zurück, dass die unregelmäßige Pigmentierung eines der Atypiekriterien war, welche primär zu einer digitalen Dokumentation von Läsionen führte. Erwartungsgemäß findet sich daher neben einer hohen Rate an Nennungen für Melanome (n = 86 von 127; 67,7 %) auch eine häufige Nennung bei Nichtmelanomen (n = 540 von 1092; 49,5 %). Das alleinige Kriterium der „irregulären Pigmentierung“ ist daher für die Diagnose kutaner Melanome wenig geeignet.

Ähnlich verhält es sich mit dem Kriterium „irreguläre Dots und Globules“. Für dieses Kriterium fanden wir insgesamt 229 Nennungen von 1219 Exzisionen (19 %). Das Kriterium

trat mit 22 % bei Melanomen (n = 29 von 127 Melanomen) nur geringfügig häufiger auf als bei Nichtmelanomen (18 %, n = 200 von 1092 Nichtmelanomen). Symmetrisch wachsende Nävi haben häufig als Zeichen des Wachstums in der Peripherie einen Ring brauner Pigmentflecken und treten auf der Haut junger Menschen auf. Wie bereits oben geschildert, zeigen unsere eigenen Beobachtungen und auch der Vergleich mit anderen Studien keinen Zusammenhang dieser Morphologie mit einem Melanom (Kittler et al. 2000 b). Zu Beginn unserer Untersuchungen, im Jahr 1998, als die Bedeutung von „Randglobules“ als Zeichen wachsender, benigner Nävi noch nicht bekannt war, wurden solche Nävi noch vermehrt entfernt. Weiterhin ist die fälschliche Klassifizierung von „Randglobules“ als „irreguläre Dots und Globules“ ein Erklärungsansatz für die vergleichsweise niedrigen Odds Ratios dieses Kriteriums in unseren Daten.

## **5.7 Veränderung der Trefferquoten unter Hinzunahme von dynamischen Kriterien**

Betrachtet man nur exzidierte Läsionen, in denen zusätzlich dynamische Veränderungen auftraten (Gruppe „ELM + DELM“), zeichnet sich ein abweichendes Bild. Das Kriterium mit den in der Literatur höchsten Odds Ratios (11,1; Argenziano et al. 1998), „Blau-grau Schleier“, hat in dieser Subgruppe die niedrigste Melanomprädictionsrate. Die Trefferquote der statischen Kriterien „Regression“ und „irreguläre Pigmentierung“ ließ sich durch die Hinzunahme der dynamischen Kriterien hingegen deutlich steigern. Durch die Hinzunahme von dynamischen Kriterien ließ sich also in unserem prospektiven oder klinischen Setting die Treffsicherheit steigern und damit die Zahl an unnötigen Exzisionen senken.



## 5.8 Das Verlaufskriterium Wachstum

Anhand unserer Daten konnten wir feststellen, dass multifokales oder asymmetrisches Wachstum einer Läsion einen Hinweis auf Malignität darstellt, nicht aber symmetrisches Wachstum. Für „multifokales Wachstum“ erreichten unsere Daten Signifikanzniveau, nicht aber für „asymmetrisches Wachstum“. „Symmetrisches Wachstum“ stellte knapp nicht signifikant einen eher protektiven Faktor dar. In einer Studie von Kittler et al. (2000 a) wurde symmetrisches Wachstum als Zeichen harmloser Nävi beobachtet. Wachstum wurde vor allem bei jungen Menschen beobachtet, seltener bei Älteren. Ein Ring brauner Globules trat in vielen Fällen zusammen mit Wachstum auf, aber fast nie ohne Wachstum. In einer anderen Studie wurden 1862 klinisch atypische Nävi beobachtet und 75 im Verlauf aufgrund dynamischer Änderungen exzidiert. Hierunter fanden sich acht Melanome. Viele hatten ein asymmetrisches Wachstum sowie ein Neuauftreten statischer Kriterien gezeigt. Unter den Nävi, die aufgrund symmetrischen Wachstums und ohne das Neuauftreten statischer Kriterien exzidiert wurden, fand sich kein Melanom (Kittler et al. 2000 b).

Eine dritte Studie, aus dem Jahr 2006, kam ebenfalls zu dem Schluss, dass sich Melanome eher asymmetrisch vergrößern, während Nävi tendenziell symmetrisch wachsen. Von den Melanomen wuchsen 40 % im Beobachtungszeitraum asymmetrisch, von den histologisch gesicherten Nävi hingegen nur 5 %. Die Odds Ratio für multifokales Wachstum betrug knapp nicht signifikant 2,8 ( $p = 0,08$ ). „Symmetrisches Wachstum“ war hingegen ein signifikantes Merkmal benigner Nävi. Es fand sich zwar in knapp 22 % der Melanome aber in über 60 % der Nichtmelanome ( $p < 0,001$ ) (Kittler et al. 2006).

Im Einklang mit den Beobachtungen anderer Autoren folgern wir, dass multifokal oder asymmetrisch wachsende Nävi exzidiert werden sollten, nicht aber solche, die symmetrisch wachsen **und** kein Neuauftreten statischer Kriterien zeigen. (Kittler et al. 2000 b).

## 5.9 Das Verlaufskriterium Hyperpigmentierung

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen der Dunklerfärbung einer Läsion und deren Histologie und kamen zu dem Schluss, dass eine „gleichmäßige Hyperpigmentierung“ gegen das Vorliegen eines kutanen Melanoms spricht, eine „fokale Hyperpigmentierung“ hingegen melanomverdächtig ist. In einer **univariaten** Berechnung stellten wir einen signifikanten Zusammenhang fest (OR: 1,91; 95 % KI: 1,1 – 3,33;  $p = 0,02$ ).

Andere Autoren machten die gleichen Beobachtungen wie wir. In der bereits oben zitierten Studie wurde eine Odds Ratio von 2,4 ( $p = 0,03$ ) für eine fokale Pigmentzunahme im Verlauf berechnet. Insbesondere im Zusammenhang mit einem Neuauftreten von statischen Kriterien werteten die Autoren, wie auch wir, die fokale Pigmentzunahme als wertvolle Diskriminationsmethode zwischen bloßen Nävi und frühen Melanomen (Kittler et al. 2000 a, b; Kittler et al. 2006). In einer anderen Arbeit wurde die fokale Hyperpigmentierung ebenfalls als signifikanter Risikofaktor ausgemacht. Wenn weitere Atypien vorlagen, lag die OR für exzentrische Hyperpigmentierung bei 3,3 und für die sogenannte „komplexe Hyperpigmentierung“ bei 15,4 (Arevalo et al. 2008).

Eine gleichmäßige Dunklerfärbung war hingegen in unseren Daten nicht mit einem Melanom assoziiert. Die Arbeitsgruppe Stanganelli et al. entdeckt in einer Studie aus dem Jahre 1996 einen Zusammenhang zwischen sommerlicher UV-Strahlung und einer harmlosen Hyperpigmentierung ansonsten unauffälliger Nävi.

## 5.10 Das Verlaufskriterium Hypopigmentierung

Wir stellten fest, dass die fokale Hypopigmentierung im Verlauf einen signifikanten Hinweis auf ein Melanom darstellt (OR: 2,37; 95 % KI: 1,01-5,56;  $p = 0,048$ ). Auch die gleichmäßige

Entfärbung einer Läsion deutet auf ein Melanom hin, war in unseren Berechnungen jedoch nicht signifikant.

Kittler et al. (2000 a), stellten schon früher einen vergleichbaren Zusammenhang zwischen Depigmentierung und Melanomverdacht her. Nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als acht Monaten zeigten 32 % der Melanome ( $n = 37$ ) und nur knapp 10 % der benignen Nävi ( $n = 145$ ) eine fokale Hypopigmentierung ( $p < 0,001$ ). Bei der Depigmentierung waren es 20 % bei den Melanomen und 5 % bei den Nävi. Diese Zahlen erreichten mit einem  $p$ -Wert von 0,01 Signifikanzniveau.

### **5.11 Neuauftreten statischer Kriterien im Verlauf**

In vielen Studien haben sich Hinweise ergeben, dass ein Neuauftreten von statischen Kriterien bereits etablierter Algorithmen dabei helfen kann, die Diagnose Melanom zu stellen. Unsere Daten gehen in die gleiche Richtung. Für einzelne Kriterien („irreguläre Streaks“, „irreguläre Pigmentierung“, „Regression“ und „atypisches Pigmentnetz“) der 7-Punkte-Checkliste konnten wir einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen kutaner Melanome zeigen. Bei den verbleibenden Kriterien zeigen die Berechnungen die gleiche Tendenz an, waren aber nicht signifikant. Vor allem das Neuauftauchen eines „atypischen Pigmentnetzes“ war stark mit dem Vorliegen eines Melanoms assoziiert.

In einer Studie wurden klinisch nicht melanomverdächtige Läsionen über definierte Zeiträume verfolgt. Bereits nach 4,6 – 8 Monaten hatten 25 % der später als Melanom diagnostizierten Hautveränderungen ein „atypisches Netz“ entwickelt. Dies traf nur auf 1,6 % der benignen Exzidate zu ( $p = 0,03$ ). Nach mehr als 8 Monaten Beobachtungszeit wiesen 43 % der Melanome und 5,5 % der Nichtmelanome ( $p < 0,01$ ) ein neu aufgetretenes „atypisches Pigmentnetz“ auf. Das Neuauftreten einer bisher nicht vorhandenen Farbe (vergleichbar mit unserem Kriterium Neuauftreten von „irregulärer Pigmentierung“) war nach

besagten 8 Monaten ebenfalls, wie in unseren Daten, ein signifikanter, eigenständiger Risikofaktor ( $p < 0,01$ ) (Kittler et al. 2006).

Obwohl das Design der zitierten Studie eher darauf ausgelegt war, das optimale Intervall für Verlaufskontrollen bei Patienten mit vielen klinisch atypischen Nävi zu finden, bestätigen die Ergebnisse die unserer Studie. Ein Neuauftreten eines der Kriterien der 7-Punkte-Checkliste bedeutet einen Hinweis auf die Dynamik einer Läsion und stellt somit eigenständigen Risikofaktor für ein kutanes Melanom dar.

## **5.12 Kombination statischer und dynamischer Kriterien**

Unter der Vorstellung, dass die Kombination von statischen und dynamischen Kriterien zu einer höheren Treffsicherheit führen würde, untersuchten wir diesen Zusammenhang auf seine Signifikanz. In vielen der bereits zitierten Studien wurde betont, dass dynamische Änderungen nur im Zusammenhang mit bereits bestehenden Atypien bedeutsam seien (Kittler et al. 2000 a; Haenssle et al. 2004; Bauer et al, 2005; Kittler et al. 2006). In den genannten Studien wurde allerdings nicht das Ausmaß der Atypie untersucht, das bestehen muss, um die fragliche Läsion als melanomverdächtig anzusehen. Wir konnten nun zeigen, dass die Hinzunahme dynamischer Kriterien die Treffsicherheit gegenüber dem alleinigen Gebrauch der 7-Punkte-Checkliste erhöhte. In der Signifikanzberechnung stellten wir allerdings fest, dass nur im Bereich der gering ausgeprägten Atypien (Score von 0 – 1 in der 7-Punkte-Checkliste) ein signifikanter Zusammenhang bestand. Dies betraf drei unserer vier dynamischen Kriterien. Für das Kriterium „Hypopigmentierung“ konnten wir keine Signifikanz zeigen.

Diese Gruppe an Läsionen entspricht weitestgehend unserer Gruppe „DELM“, deren Definition aber noch die Läsionen mit einem Score von 2 in der 7-Punkte-Checkliste einschließt. Die invasiven Melanome dieser Gruppe hatten mit einer medianen Eindringtiefe von 0,41 mm (mittlere Eindringtiefe 0,47 mm) den geringsten Wert aller Gruppen.

Da diese Hautveränderungen nicht die Schwelle von  $\geq 3$  Punkten in der 7-Punkte-Checkliste erreichten, wären sie ohne die Hinzunahme der Verlaufskriterien nicht, oder zu einem späteren Zeitpunkte, wenn sie mehr auflichtmikroskopisch detektierbare Atypien entwickelt hätten, entdeckt worden. Sehr wahrscheinlich hätten die gefundenen Melanome dann eine größere Eindringtiefe gehabt. Da das Metastasierungsrisiko und damit die Prognose von der Eindringtiefe nach Breslow (1980) abhängt, ist vermutlich die Prognose für die entsprechenden Patienten verbessert worden. Im Bereich der höhergradigen Atypien können die Verlaufskriterien nach unseren Daten zwar nicht den entscheidenden diagnostischen Hinweis geben, aber immerhin, wenn positiv, zusätzliche Informationen liefern und damit die diagnostische Sicherheit erhöhen.

Aus unseren Beobachtungen folgern wir, dass geringgradig atypische Nävi, die im Verlauf eine „fokale Hyperpigmentierung“, ein „multifokales Wachstum“ oder ein „Neuaufreten statischer Kriterien“ entwickeln, melanomverdächtig sind und exzidiert werden sollten.

### **5.13 Identifizierung melanomverdächtiger Kombinationen mittels ROC-Analyse von 25 Modellen**

In einer Studie aus dem Jahre 2005 von Skvara et al. zu den Limitationen der Dermatoskopie wurde argumentiert, dass vor allem frühe und dünne Melanome nicht sicher mit der Dermatoskopie zu diagnostizieren seien. Die diagnostische Schärfe der Dermatoskopie würde durch das meist retrospektive Setting der entsprechenden Studien und die Exklusion auf den ersten Blick nicht-melanozytärer Läsionen überschätzt. In dieser Studie wurden bewusst Läsionen eingeschlossen, die nicht melanozytär aussahen.

In einer ROC-Analyse erreichte die 7-Punkte-Checkliste eine Fläche unter der Kurve von 0,64 und damit eine **geringe Diagnoseschärfe** nach Hosmer und Lemeshow (2009). Die errechnete Sensitivität betrug 23 % bei einer Spezifität von 90 % (Skvara et al. 2005). Dies

bestätigt relativ genau unsere Ergebnisse für die 7-Punkte-Checkliste, wenn sich auch die untersuchten Läsionen von ihrer Zusammensetzung etwas unterscheiden. Die von uns untersuchten Läsionen waren solche, die durch sequenzielle Dermatoskopie zur Exzision kamen. Die gefundenen Melanome waren zum größten Teil in einem sehr frühen Stadium. Wir errechneten nur für die statischen Kriterien der 7-Punkte-Checkliste eine Fläche unter der Kurve von 0,65 und eine Sensitivität von 48 % bei einer Spezifität von 83 % und kommen damit zur gleichen Schlussfolgerung wie Skvara et al. in 2005, dass die Dermatoskopie zur Frühdiagnose von Melanomen nicht optimal geeignet ist. Wir konnten aber zeigen, dass durch komplementäre diagnostische Methoden, allen voran die sequenzielle Dermatoskopie, die diagnostische Lücke geschlossen werden kann.

Wenn bei einem Score von 0-2 zusätzlich ein „Wachstum“, eine „Hyperpigmentierung“, eine „Hypopigmentierung“ oder ein „Neuaufreten eines statischen Kriteriums“ vorlag, berechneten wir eine Fläche unter der Kurve von 0,76 und damit eine akzeptable diagnostische Schärfe. Die Sensitivität bei Anwendung dieser Diagnosekriterien lag bei 75 % und die Spezifität bei immerhin 65 %. Weiterhin empfehlen wir die Exzision von Läsionen, die einen Score von 1-2 haben und bei denen zusätzlich „irreguläre Pigmentierung“, „Regression“ oder „irreguläre Streaks“, sowie „Hyperpigmentierung“ neu auftreten. Hier lagen die Sensitivität bei 77 % und die Spezifität bei 63 %. Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass eine Neugewichtung der Kriterien nach Argenziano et al. (1998) ebenfalls zu einer Verbesserung der diagnostischen Schärfe führte. In diesen Modellen ließ sich die Sensitivität auf 89 % steigern. Die Spezifität lag bei akzeptablen 55 %. Wir schließen daraus, dass es Sinn machen kann, die Kriterien der 7-Punkte-Checkliste dem jeweiligen Kollektiv anzupassen, sowie eine modifizierte 7-Punkte-Checkliste gezielt zur Früherkennung bei Patienten mit vielen atypischen Nävi zu entwickeln und so den 2005 von Skvara et al. postulierten Limitationen der Dermatoskopie zu begegnen.

## 5.14 Betrachtung des neuen Scores

Der im Laufe der Studie entwickelte und nun vorgeschlagene Score soll die bewährte 7-Punkte-Checkliste in einem Bereich ergänzen, in dem sie Schwächen hat. Zur Verbesserung der Früherkennung kutaner Melanome bei Hochrisikopatienten betrachteten wir gezielt die besondere Rolle dynamischer Änderungen und erweiterten die 7-Punkte-Checkliste um diese dynamischen Kriterien.

Die Einteilung in Major- und Minorkriterien und die entsprechende Vergabe von Punkten entstand auf der Basis der multivariaten Betrachtung der Einzelkriterien und den berechneten Odds Ratios (siehe oben). Mithilfe der erweiterten Checkliste konnten wir die Sensitivität von 48 % auf 77 % steigern. Dies geschah um den Preis von etwa 100 zusätzlichen Falschexzisionen und entspricht einem Absinken der Spezifität von 99 % auf 98 %.

Diese Daten beziehen sich nur auf kutane Melanome, die, zumindest teilweise, mithilfe der digitalen Auflichtmikroskopie diagnostiziert wurden. **Dies traf auf die 61 kutanen Melanome zu, deren Punktwert in der 7-Punkte-Checkliste weniger als 3 betrug.**

In einer **retrospektiven** Betrachtung dieser Gruppe von Melanomen waren mit der konventionellen Auflichtmikroskopie und somit der 7-Punkte-Checkliste nach Argenziano et al. (1998) 29 von 61 Läsionen richtig positiv. 32 Melanome waren mit dieser Methode nicht detektabel. Dies entspricht der oben genannten Sensitivität von 48 %. Wird, wiederum retrospektiv, der um die dynamischen Kriterien erweiterte Algorithmus angewandt, steigert sich die Sensitivität auf 77 %. Dies entspricht 47 von 61 Melanomen. **Für ca. 100 zusätzliche falsch-positive Läsionen konnten also 18 zusätzliche kutane Melanome gefunden werden.**

Auf diese Weise soll die von Skvara et al. (2005) postulierte diagnostische Lücke zwar nicht geschlossen, aber doch verkleinert werden. Für andere Anwendungsbereiche liefert die konventionelle Auflichtmikroskopie sehr gute Ergebnisse.

## **6. Zusammenfassung**

Das kutane Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der von den Melanozyten der Haut ausgeht. Für Patienten mit einer hohen Anzahl atypischer Nävi sowie einer positiven Eigen- und/oder Familienanamnese für Melanome liegt ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko vor. In dieser Hochrisiko-Patientengruppe bestehen aufgrund der Vielzahl atypischer Pigmentläsionen besondere Schwierigkeiten, maligne Melanome frühzeitig zu erkennen. Wir untersuchten 688 Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko über einen Zeitraum von zehn Jahren in regelmäßigen Abständen. Bei Eintritt in die Studie wurden Melanomrisikofaktoren erfasst und die Patienten prospektiv in die drei Risikogruppen „multiple Nävi“ (MN), „atypical mole syndrome“ (AMS) oder „familial atypical mole and multiple melanoma syndrome“ (FAMMM-Syndrom) eingeordnet. Die Nävi der Patienten wurden in regelmäßigen Intervallen klinisch und dermatoskopisch untersucht. Melanomverdächtige Läsionen wurden nach diesem Untersuchungsgang unter Anwendung der 7-Punkte-Checkliste der Dermatoskopie (Argenziano et al. 1998) einer operativen Entfernung zugeführt. Bilder von atypischen, aber nicht melanomverdächtigen Nävi wurden mit einem digitalen Dermatoskop gespeichert und im weiteren Beobachtungszeitraum regelmäßig kontrolliert. Ein geteilter Bildschirm ermöglichte den direkten Vergleich von der jeweils aktuellen Aufnahme mit gespeicherten Voraufnahmen eines Pigmentmals. Insgesamt wurden 11137 atypische Läsionen beobachtet und bei Dokumentation prospektiv definierter dynamischer Änderungen (z.B. multifokales Wachstum) operativ entfernt. Bei einem inzwischen 10-jährigen Beobachtungszeitraum handelt es sich um eine der weltweit größten prospektiven Studien zur Wertigkeit der sequenziellen digitalen Dermatoskopie.

Im Beobachtungszeitraum wurden 1219 Läsionen exzidiert und darunter 127 Melanome (10 %) histologisch bestätigt. Von den 127 gefundenen Melanomen waren 50 Melanomata in situ (39 %). Die mediane Eindringtiefe nach Breslow (1980) der invasiven Melanome betrug



0,45 mm. Unsere Daten weisen darauf hin, dass die klassische Auflichtmikroskopie bei einer zwar hohen Spezifität nur eine geringe Sensitivität für die Melanomfrüherkennung aufweist. So konnten mit der klassischen Auflichtmikroskopie (7-Punkte-Checkliste (Argenziano et al. 1998)) nur rund 62% der Melanome (79 von 127) im Kollektiv erkannt werden. Der überwiegende Anteil der restlichen Melanome wurde aufgrund von dynamischen Verlaufsveränderungen in der digitalen Dermatoskopie diagnostiziert. Da Melanome, die allein aufgrund dynamischer Veränderungen operativ entfernt wurden, eine signifikant geringere Tumordicke (Median = 0,41 mm) als andere Melanome aufwiesen, folgerten wir, dass sich mithilfe der sequenziellen digitalen Dermatoskopie die Sensitivität in der Früherkennung durch Identifizierung besonders früher und dünner Melanome steigern lässt.

Dynamische Veränderungen konnten bei 675 von 1219 (55 %) exzidierten Läsionen festgestellt werden. Die Daten zu diesen Läsionen wurden für weitere Analysen zur Aufdeckung von Assoziationen zwischen bestimmten dynamischen Veränderungen und dem Vorliegen eines kutanen Melanoms verwendet. Dabei untersuchten wir die in unserer Studie erfassten dynamischen Änderungen „Hypopigmentierung“, „Hyperpigmentierung“, „Wachstum“ und „Neuaufreten eines Kriteriums der 7-Punkte-Checkliste“ auf ihre Assoziation mit einem kutanen Melanom. In einer multivariaten Regressionsanalyse wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines „multifokalen Wachstums“ oder einer „fokalen Hypopigmentierung“ und dem Vorliegen eines kutanen Melanoms festgestellt. Die Assoziation zwischen der Entwicklung einer „fokalen Hyperpigmentierung“ und einem Melanom war knapp signifikant. Das Neuaufreten von Kriterien der 7-Punkte-Checkliste war häufig eng verbunden mit anderen dynamischen Veränderungen, so dass nur für das Kriterium „Regression“ eine signifikante unabhängige Assoziation mit der Diagnose Melanom bestand. Andere dynamische Änderungen wie z.B. ein symmetrisches Wachstum oder eine gleichmäßige Pigmentzunahme der gesamten Läsion

waren häufiger mit dem Vorliegen eines gutartigen Pigmentmals verbunden (Odds Ratio kleiner 1).

Unter Berücksichtigung der genannten dynamischen Änderungen erstellten wir einen neuen Diagnosealgorithmus für die Exzisionsentscheidung. Damit ließ sich die Sensitivität der Melanomfrüherkennung im Kollektiv der Läsionen mit Verlaufsveränderungen (n = 675) von 48 % (29 von 61 Melanomen erkannt) auf 77 % (47 von 61 Melanomen erkannt) steigern. Um diese Steigerung zu erzielen, wurden rund 100 benigne Läsionen zusätzlich exzidiert, so dass es zu einer geringfügigen Abnahme der Spezifität kam.

Aus unseren Daten schließen wir, dass die dynamischen Kriterien wertvolle ergänzende Instrumente zur Melanomfrühdiaagnose sind, und dass ihr Einsatz im Rahmen der sequenziellen Dermatoskopie die Schwächen der gewöhnlichen Dermatoskopie zumindest teilweise ausgleichen kann.

## **7. Anhang**

### **7.1 Abkürzungsverzeichnis**

<b>ABCD</b>	asymmetry, border, color, and differential structure (Asymmetrie, Begrenzung, Farbe und bedeutsame Struktur)
<b>ABCDE</b>	Asymmetrie, Begrenzung, Colour (Farbe), Durchmesser und Evolution oder Erhabenheit
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer (gemischter amerikanischer Krebsausschuss)
<b>AMS</b>	atypical mole syndrom (atypisches Nävussyndrom)
<b>AUC</b>	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
<b>CDK 4</b>	cyclin dependent kinase 4 (cyclin abhängige Kinase 4)
<b>CDKN2a</b>	cyclin dependent kinase inhibitor 2a (cyclin abhängige Kinase Hemmstoff 2a)
<b>DELM</b>	digitale Epilumineszenzmikroskopie
<b>ELM</b>	Epilumineszenzmikroskopie
<b>FAMMM</b>	Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome (familiäres atypisches Nävus- und Melanomsyndrom)
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>MAP</b>	mitogen-activated protein (mitogen aktiviertes Protein)
<b>MM</b>	malignes Melanom
<b>MN</b>	multiple nevi (multiple Nävi)
<b>MUP</b>	melanoma of unknown primary (Melanom mit unbekanntem Primärtumor)
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>p 14</b>	Protein 14
<b>p 16</b>	Protein 16
<b>ROC</b>	receiver operating characteristic (Beobachterkennlinie)
<b>SSM</b>	superfiziell spreitendes Melanom
<b>UICC</b>	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen den Krebs)
<b>USA</b>	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
<b>UV</b>	ultraviolett
<b>UVA</b>	ultraviolette Strahlung Typ A
<b>UVB</b>	ultraviolette Strahlung Typ B
<b>W.</b>	Wachstum

## 7.2 Literaturverzeichnis

Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D (2004): Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *J Am Acad Dermatol* 292, 2771-2776.

Arevalo A, Altamura D, Avramidis M, Blum A, Menzies S (2008): The significance of eccentric and central hyperpigmentation, multifocal hyper/hypopigmentation, and the multicomponent pattern in melanocytic lesions lacking specific dermoscopic features of melanoma. *Arch Dermatol* 144, 1440-1444.

Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M (1998): Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new seven-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 134, 1563–1570.

Ascierto PA, Palmieri G, Celentano E, Parasole R, Caracò C, Daponte A, Chiofalo MG, Melucci MT, Mozzillo N, Satriano RA, Castello G (2000): Sensitivity and specificity of epiluminescence microscopy: evaluation on a sample of 2731 excised cutaneous pigmented lesions. The Melanoma Cooperative Study. *Br J Dermatol* 142, 893–898.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM et al. (2001): Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 19, 3622-3634.

Banky JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP (2005): Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 141, 998-1006.

Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Kirkwood JM, et al. (2004): An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin.* 54, 131–149.

Bauer J, Bastian B (2005): Genomic analysis of melanocytic neoplasia. *Adv Dermatol* 21, 81-99.

Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C (2005): Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 152, 87-92.

Blum A, Luedtke H, Ellwanger U, Schwabe R, Rassner G, Garbe C (2004): Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 151, 1029-1038.

Breslow A (1980): Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Annu Rev Pathol* 15, 1–22.

Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, Einhorn E, Herlyn M, Minna J, Nicholson A et al. (2002): BRAF and RAS Mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 6, 6997-7000.

Büttner P, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. (2005): Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: an analysis of the central malignant melanoma registry of the German dermatological society. *Cancer* 103, 616–624.

Buzaid A, Tinoco L, Jendiroba D, Tu Z, Lee J, Legha S, Ross M, Balch C, Benjamin R (1995): Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 13, 2361–2368.

Carli P, Massi D, de Giorgi V, Giannotti B (2002): Clinically and dermoscopically featureless melanoma: when prevention fails. *J Am Acad Dermatol* 46, 957–959.

Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW (2003): Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol* 48, 694-701.

Eigentler TK, Mügge LO, Bembenek A, Garbe C (2007): Kutanes Melanom. *Onkologie* 13, 745–758.

Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, Coit DG (2005): Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 294, 1647-1654.

Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK (1999): Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 41, 738-745.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF (2005 a): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41, 28-44.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF (2005 b): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 41, 45-60.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF (2005 c): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41, 2040-2059.

Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE et al. (1995): Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75, 2484–2491.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U et al. (2007): Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 17, 393-399.

Giblin AV, Thomas JM (2007): Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60, 32-40.

Goldstein AM, Tucker MA (1993): Etiology, epidemiology, risk factors, and public health issues of melanoma. *Curr Opin Oncol* 5, 358-363.

Goldstein AM, Tucker MA (2001): Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol* 137, 1493–1496.

Grichnik JM( 2001): Difficult early melanomas. *Dermatol Clin* 19, 319-325.

Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP, Rupperecht R, Abuzahra F, Junghans V, Ellinghaus B, Emmert S, Hallermann C, Rosenberger A, Neumann C (2004): Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev* 13, 133–138.

Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, Rosenberger A, Neumann C, Emmert S (2006): Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 126, 980-985.

Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune K, Rosenberger A, Schön MP, Emmert S (2010): Melanoma risk indicators for long-term digital dermoscopy surveillance. *Arch Dermatol* 146, 257-264.

Hayward NK (2003): Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene* 22, 3053–3062.

Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ (2005): Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 104, 1962-1967.

Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH (1987): Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17, 459-468.

Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. 2<sup>nd</sup> Edition; Wiley & Sons Inc., New York 2009.

Kaskel P, Sander S, Kron M, Kind P, Peter RU, Krahn G (2001): Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol* 145, 602-609.

Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000 a): Melanocytic skin lesions with digital epiluminescence patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 43, 467–476.

Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000 b): Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 136, 316-320.

Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, Weger RA, Dawid M, Menzies S (2006): Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 142, 1113-1119.

Liu W, Dowling P, Murray W, McArthur G, Thompson J, Wolfe R, Kelly JW (2006): Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas.

Arch Dermatol 142, 1551-1558.

Lomuto M, Calabrese P, Giuliani A (2004): Prognostic signs in melanoma: state of the art. J Eur Acad Dermatol Venereol 18, 291-300.

Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield FC, Wolf LL, Gilchrest BA, Freedberg KA (2007): Visual screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. Arch Dermatol 143, 21-28.

Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, Brand R (2008): Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. Fam Cancer 7, 103-112.

Madhunapantula SV, Robertson GP (2008): Is B-Raf a good therapeutic target for melanoma and other malignancies? Cancer Res 68, 5-8.

Maier T, Korting HC (2005) Sunscreens—which and what for? Skin Pharmacol Physiol 18, 253-262.

Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL et al. (2007): Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1 Mayo Clin Proc 82, 364-380.

Mayer J (1997): Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. Med J Aust 167, 206–210.

Menzies SW (2006): Cutaneous melanoma: making a clinical diagnosis, present and future. Dermatol Ther 19, 32-39.

Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH (2001): Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. Arch Dermatol 137, 1583-1589.

Naldi L, Gallus S, Imberti GL, Cainelli T, Negri E, La Vecchia C (2000): Sunlamps and sunbeds and the risk of cutaneous melanoma. Eur J Cancer Prev 9, 133-134.

Pehamberger H, Steiner A, Wolff K (1987): In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 17, 571-583.

Pernicario C (1997): Dermatopathologic variants of malignant melanoma. Mayo Clin Proc 72, 273-279.

Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Palou J, Massi D, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Malvehy J (2007): Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. Dermatol Surg 33, 1262-1273.

Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, Vernon SW, Cronin K, Edwards BK (2000): The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. Cancer 88, 2398-2424.

Rigel DS (2008): Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 58, 129-132.

Robinson JK, Nickoloff BJ (2004): Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol* 140, 49-56.

Rosado B, Menzies S, Harbauer A, Pehamberger H, Wolff K, Binder M, Kittler H (2003): Accuracy of the computer diagnosis of melanoma: a quantitative metaanalysis. *Arch Dermatol* 139, 361-367.

Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W (2003): Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol* 149, 79-86.

Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H (2005): Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 141, 155-160.

Stanganelli I, Rafanelli S, Bucchi L (1996): Seasonal prevalence of digital epiluminescence microscopy patterns in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 34, 460-464.

Tucker MA, Goldstein AM (2003): Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 22, 3042-3052.

Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC (2004): Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 113, 1968-1974.



## **Danksagung**

Herrn Universitätsprofessor Steffen Emmert als Doktorvater danke ich für die Überlassung dieses Themas und die konstruktive und freundliche Begleitung der Arbeit.

Ich danke herzlichst Herrn Dr. Holger Hänßle als Betreuer für die überaus engagierte und zuvorkommende Hilfe und die vielen Anregungen.

Ich bedanke mich bei Frau Bianca Korpas für die engagierte und fleißige Mitarbeit.

Darüber hinaus gilt mein Danke all jenen, die durch ihre Arbeit dazu beigetragen haben, die verwendeten Daten zu erheben, zu pflegen und auszuwerten.