

# **Diplomarbeit**

## **Management kongenitaler melanozytärer Nävi in Anbetracht ihrer Entartungstendenz – eine systematische Übersichtsarbeit**

eingereicht von

**Mag. iur. Nani Kulmitzer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für plastische, ästhetische und rekonstruktive  
Chirurgie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Stephan Spindel**

und

**Dr. med. univ. Alexandru Tuca**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 21. Juni 2021*

*Mag.iur. Nani Kulmitzer eh*

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Zweitbetreuer Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Stephan Spendel für die konstruktiven und netten Gespräche sowie für die übernommene Aufsicht über diese Arbeit bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer Dr. med. univ. Alexandru Tuca bedanken, welcher mir, während der sich etwas schwierig gestalteten Themensuche und des sich anschließenden gesamten Schreibprozesses stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Ein großer Dank gilt auch meiner Mutter Mag. Karoline Kulmitzer und meinem Vater Dr. Andreas Kulmitzer, welcher die Vollendung dieser Arbeit nicht mehr miterleben konnte, da er leider während meines letzten Studienabschnitts verstorben ist. Ihm möchte ich gerne diese Arbeit widmen. Ohne Eure immerwährende Unterstützung, sowohl in finanzieller, als auch in jeder anderen Hinsicht, wäre der Abschluss meiner Ausbildung nicht möglich gewesen.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen FreundInnen für die aufmunternden Worte und allfälligen Hilfestellungen während der Anfertigung dieser Arbeit sowie für die schöne gemeinsame Studienzeit bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen .....</b>	<b>ii</b>
<b>Glossar und Abkürzungen.....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>viii</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>ix</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>10</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>11</b>
<b>I. Einleitung .....</b>	<b>12</b>
<i>I.I. Kongenitale melanozytäre Nävi.....</i>	<i>12</i>
<i>I.II. Risiko einer malignen Entartung von CMN.....</i>	<i>13</i>
<i>I.III. Therapieoptionen zur Behandlung von CMN.....</i>	<i>13</i>
<b>II. Methoden und Materialien .....</b>	<b>15</b>
<i>II.I. Systematische Übersichtsarbeit.....</i>	<i>15</i>
<i>II.II. Suchstrategie: Risikofaktoren .....</i>	<i>15</i>
<i>II.III. Organisation der Ergebnisse: Risikofaktoren.....</i>	<i>16</i>
<i>II.IV. Beurteilung der Ergebnisse auf Eignung: Risikofaktoren .....</i>	<i>17</i>
<i>II.V. Suchstrategie: Therapie.....</i>	<i>20</i>
<i>II.VI. Organisation der Ergebnisse: Therapie .....</i>	<i>20</i>
<i>II.VII. Beurteilung der Ergebnisse auf Eignung: Therapie.....</i>	<i>22</i>
<b>III. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
<i>III.I. Suchergebnisse: Risiko.....</i>	<i>24</i>
<i>III.II. Auswertung der Ergebnisse: Risiko .....</i>	<i>24</i>
<i>III.II.a Makroskopische Risikofaktoren .....</i>	<i>25</i>
<i>III.II.b. Mikroskopische Risikofaktoren.....</i>	<i>30</i>
<i>III.II.c. Genetische Risikofaktoren .....</i>	<i>35</i>
<i>III.IV. Suchergebnisse: Therapie.....</i>	<i>43</i>

III.V. <i>Auswertung der Ergebnisse: Therapie</i> .....	43
III.V.a. chirurgische Behandlungsmethoden .....	44
III.V.b. nicht chirurgische Behandlungsmethoden .....	55
III.V.c. Vergleich zwischen chirurgischen und nicht chirurgischen Behandlungsmethoden .....	62
<b>IV. Diskussion</b> .....	<b>65</b>
IV.I. <i>Evaluation der Studienergebnisse: Risiko</i> .....	65
IV.II. <i>Evaluation der Studienergebnisse: Therapie</i> .....	70
IV.III. <i>Idealer Zeitpunkt der CMN Behandlung</i> .....	77
IV.IV. <i>Limitationen</i> .....	78
<b>V. Conclusio</b> .....	<b>79</b>
<b>VI. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>81</b>

## Glossar und Abkürzungen

ASAPS	American Society of Plastic Surgery
bspw	beispielsweise
bzw	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
CMN	kongenitaler melanozytärer Nävus/ kongenitale melanozytäre Nävi
d.h.	das heißt
Er-Yag Laser	Erbium Yttrium-Aluminum-Garnet Laser
FDQS Laser	Frequency Doubled Q-Switched Laser
IPL	Intense Pulsed Light
LCMN	großer (=large) kongenitaler melanozytärer Nävus/ große (=large) kongenitale melanozytäre Nävi
GCMN	riesiger (=giant) kongenitaler melanozytärer Nävus/ riesige (=giant) kongenitale melanozytäre Nävi
GPN	=GCMN
MAPK	mitogen- activated protein Kinase
MCMN	mittlerer (=medium) kongenitaler melanozytärer Nävus/ mittlere (=medium) kongenitale melanozytäre Nävi

MC1R	Melanocortin 1 Rezeptor
mJ	Millijoule
mm	Millimeter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
NCDB	National Cancer Data Base (=weltweit größte Datenbank für onkologisches Outcome mit über 30 Millionen Einträgen)
NCM	neurokutane Melanose
nm	Nanometer
NM	normal mode Kurzpuls laser
PAS	projected adult size (=erwartete Größe im Erwachsenenalter)
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PN	Proliferativer Nodulus/ proliferative Noduli
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse
QS	quality switched Langpuls laser
SCMN	kleiner (=small) kongenitaler melanozytärer Nävus/ kleine (=small) kongenitale melanozytäre Nävi
TBS	Total body surface
UCO <sub>2</sub> Laser	UltraPulse Carbon Dioxide Laser

UK	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
USA	United States of America
WES	Whole-exome Sequencing
WOS	Web of Science
zB	zum Beispiel

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Evidence Rating Scale for Prognostic/Risk Studies

Abbildung 2: Flussdiagramm über die Phasen der Literatursuche (Risiko)

Abbildung 3: Evidence Rating Scale for Therapeutic Studies

Abbildung 4: Flussdiagramm über die Phasen der Literatursuche (Therapie)

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Suchbegriffe zum Explorieren von Risikofaktoren maligner Entartung von CMN

Tabelle 2: formelle und inhaltliche Ausschlusskriterien für Literaturrecherche (Risiko)

Tabelle 3: Suchbegriffe zum Explorieren der Therapie von kongenitalen melanozytären Nävi

Tabelle 4: formelle und inhaltliche Ausschlusskriterien für Literaturrecherche (Therapie)

Tabelle 5: Makroskopische Risikofaktoren mit zugehörigen Studien

Tabelle 6: Mikroskopische Risikofaktoren mit zugehörigen Studien

Tabelle 7: Genetische Risikofaktoren mit zugehörigen Studien

Tabelle 8: chirurgische Behandlung von LCMN/GCMN mit zugehörigen Studien

Tabelle 9: chirurgische Behandlung von SCMN/MCMN mit zugehöriger Studie

Tabelle 10: nicht chirurgische Behandlung von CMN mit zugehörigen Studien

Tabelle 11: Vergleich chirurgischer und nicht chirurgischer Behandlungen von CMN mit zugehörigen Studien

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Bei kongenitalen melanozytären Nävi (CMN) handelt es sich um benigne Proliferationen aus melanozytären Nävi, die sich intrauterin entwickeln und bereits bei Geburt oder kurz danach auftreten. CMN wird ein erhöhtes Risiko zur malignen Entartung sowie eine Rolle als Vorläufer von Melanomen nachgesagt. Deshalb ist eine adäquate Behandlung wichtig, um eine solche Melanomentstehung zu verhindern bzw rechtzeitig erkennen zu können. Ziel dieser Literaturarbeit ist es einen Überblick über die vorhandene Literatur zur Behandlung von CMN in Anbetracht ihrer Entartungstendenz zu bieten.

**Methoden:** Diese systematische Übersichtsarbeit folgt den Ansprüchen des PRISMA Statements. Die hierfür verwendete Literatur konnte mittels Durchsuchens der Datenbanken PubMed und Web of Science ermittelt werden. Dabei wurde separat zuerst nach Arbeiten, die das Risiko einer malignen Entartung behandeln, und im Anschluss nach Arbeiten, die Therapiemöglichkeiten thematisieren, recherchiert. Schlussendlich konnten 12 Studien zum Risiko sowie 11 Studien zur Behandlung in diese Arbeit aufgenommen werden.

**Ergebnisse:** Das Risiko einer malignen Entartung von CMN ist von mehreren Faktoren abhängig. Neben makroskopischen Faktoren wie der Größe, der Verwendung verschiedener Klassifikationsschemata und dem Auftreten und der Anzahl von Satellitennävi, gibt es auch mikroskopische bzw genetische Faktoren, wie eine Mastzellhyperplasie oder eine Mutation im MC1R Gen, die das Malignitätsrisiko beeinflussen können. Zusätzlich dazu spielen auch die Unterscheidung zwischen benignen PN und Melanomen oder Genmutationen in NRAS oder BRAF Genen eine Rolle. Der Goldstandard der CMN Behandlung ist nach wie vor die komplette chirurgische Entfernung. Für CMN, die mit  $\leq 3$  Behandlungen entfernt werden können, ist eine Serienexzision gut geeignet. Eine nicht chirurgische Behandlung, zB mittels Laser, sollte nur in Ausnahmefällen als First-Line Therapie verwendet werden. Außerdem zeigten Kombinationstherapien, wie bspw Exzision und Laserbehandlung, gute Ergebnisse.

**Conclusio:** Grundsätzlich sollte jede Entscheidung zur CMN Behandlung unter Anbetracht des jeweiligen Risikoprofils individuell und mit dem Ziel nach möglichst hoher Aufrechterhaltung der Funktionalität und der Ästhetik getroffen werden. Aufgrund des lebenslangen Risikos einer malignen Entartung ist eine kontinuierliche Betreuung wichtig.

## **Abstract**

**Aims:** Congenital melanocytic naevi (CMN) are benign proliferations, which arise from melanocytic naevi and are given at birth or shortly after birth. For CMN, there seems to be a higher risk of malignancy. Furthermore, they can be precursors of melanoma. Therefore, adequate management of CMN is important to prevent or recognize the development of such melanoma. The aim of this systematic review is to give a summary of the existing literature.

**Methods:** This systematic review follows the criteria of the PRISMA statements. The used literature was found by searching the databases PubMed and Web of Science. Thereby, a separate search for studies involving the risk of CMN to degenerate, and afterward a search for studies involving the therapy of CMN was completed. Through this process, twelve studies, thematizing the risk, and eleven studies, thematizing therapy, could be included in this review.

**Results:** The degeneration risk of CMN depends on several factors. These factors were categorized into macroscopic, microscopic, and genetic ones. The most important macroscopic risk factors are the size of the CMN, the used classification scheme, and the additional appearance of satellite naevi. Larger CMN with satellite naevi have a higher risk to degenerate. Microscopic factors, which are associated with malignancy, are an increased level of mast cells and the differentiation of malignant melanoma and benign proliferative nodule, which develop from CMN and can imitate melanoma. Genetic factors as NRAS, BRAF, and MC1R mutations are found in CMN and the inhibition of those could be an interesting therapy option for the future. All these factors have an influence on the management of CMN. The higher the total risk of malignancy, the more invasive should be the therapy. The gold standard is surgical removal, especially when the risk is high. CMN with smaller risk can also be treated with alternative methods, like laser treatments or curettage, although some of the melanocytes remain and the CMN can reoccur. The best outcome is achieved with combined therapy with surgical removal and laser therapy.

**Conclusion:** In general, the decision on how to treat CMN should be taken individually and in combination with the patients. Regardless of the chosen therapy option, a lifelong follow-up and continuous support of patients with CMN is important, because a melanoma could occur out of a CMN at all ages.

# I. Einleitung

## *I.I. Kongenitale melanozytäre Nävi*

Bei kongenitalen melanozytären Nävi (CMN) handelt es sich um benigne Proliferationen aus melanozytären Nävi, die sich intrauterin aus der Neuralleiste entwickeln und bei Geburt vorhanden sind oder kurz danach auftreten (1). Von erworbenen Nävi unterscheiden sie sich durch ihre Größe, der Tiefe der Nävuszellen sowie einer möglichen Gefäßbeteiligung oder Beteiligung von Hautanhangsgebilden (2). Ein typischer CMN präsentiert sich dunkel gefärbt, mit rundem bis ovalem Erscheinungsbild, glatter Oberfläche und guter Begrenzung. CMN können aber auch stark in ihrem klinischen Erscheinungsbild variieren. Während die meisten CMN sporadisch entstehen, gibt es aber auch familiäre Häufungen (3). Denkbar hierfür wäre eine Mutation im Melanocortin 1 Rezeptor (MC1R) Gen (4,5).

Meistens werden CMN nach ihrer Größe unterteilt. Grundsätzlich gibt es dabei mehrere Möglichkeiten. Bei Verwendung des maximalen Durchmessers werden CMN kleiner als 1,5 cm als kleine (=small) kongenitale melanozytäre Nävi (SCMN), CMN zwischen 1,5 und 19,9 cm als mittlere (=medium) kongenitale melanozytäre Nävi (MCMN), CMN ab 20 cm als große (=large) kongenitale melanozytäre Nävi (LCMN und die jeweils größten dieser CMN werden auch als riesige (=giant) kongenitale melanozytäre Nävi (GCMN) bezeichnet (6). Bei Einteilung nach der Oberfläche sind SCMN kleiner als 10 cm<sup>2</sup>, LCMN 10 cm<sup>2</sup> bis 100 cm<sup>2</sup> und GCMN größer als 100 cm<sup>2</sup> (7). Außerdem können CMN auch anhand ihres prozentuellen Anteils an der Gesamtkörperoberfläche (TBS) eingeteilt werden, wobei jene, die größer als 2% der TBS sind, als LCMN/GCMN bezeichnet werden (8). Zusätzlich dazu gibt es auch den Versuch, GCMN anhand ihrer Lokalisation und der „6B-Regel“ einzuteilen. Dabei werden folgende CMN unterschieden: 1. CMN am oberen Rücken und Nacken („*bolero*“); 2. CMN am Rücken, ohne Gesäß und Schultern („*back*“); 3. CMN in der Genitalregion und am Gesäß („*bathing trunk*“); 4. isolierte CMN am Bauch bzw an der Brust, aber ohne „*bolero*“ oder „*bathing trunk*“ Verteilungsmuster („*belly/breast*“); 5. CMN nur an den Extremitäten („*body extremity*“) und CMN mit „*bolero*“- und „*bathing trunk*“- Verteilungsmuster („*body*“) (9).

## ***I.II. Risiko einer malignen Entartung von CMN***

Ob CMN ein erhöhtes Risiko zur malignen Entartung besitzen, ist vor allem bei der Frage nach dem geeigneten Management bedeutend. Dabei können nicht nur die kutanen CMN, sondern auch eine Sonderform, die neurokutane Melanose (NCM), maligne entarten. Die NCM ist ein seltenes neurokutanes Syndrom, bei dem es in Zusammenhang mit CMN zu Einlagerungen von Melanozyten ins Zentralnervensystem (ZNS) kommt.

Während das absolute Risiko der Entstehung von Melanomen aus GCMN mit zwischen 0% bis 10% eher niedrig ist, ist das relative Risiko dennoch erhöht (10). Dieses Risiko hängt, neben weiteren Faktoren, vor allem von der Größe des CMN ab. So werden GCMN, aber auch LCMN, in der Literatur mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Melanomen vergesellschaftet (11–13). Vor allem auch GCMN vom „*bathing trunk*“ Typ sollen ein erhöhtes Risiko zur malignen Entartung besitzen (9).

Während man somit bei größeren CMN relativ eindeutig von einem erhöhten Risiko sprechen kann, ist diese Risikoerhöhung bei SCMN/MCMN eher umstritten. Es gibt sowohl Studien, die aufzeigen, dass auch SCMN/MCMN Vorläufer von kutanen Melanomen sein können (14), als auch jene mit gegenteiligen Ergebnissen, bei denen keine Risikoerhöhung bei SCMN/MCMN festgestellt werden konnte (15). Die Größe ist aber nur ein Faktor, der die Malignität von CMN beeinflussen kann. *Krengel et al.* (1) haben bspw ein Klassifikationsschemata entwickelt, das neben der Größe auch Faktoren wie das Auftreten, und die Anzahl von Satellitennävi im ersten Lebensjahr, die anatomische Lokalisation, die Farbheterogenität, die Oberflächenbeschaffenheit und das Vorkommen von subkutanen Knoten, oder Hypertrichose miteinbezieht.

## ***I.III. Therapieoptionen zur Behandlung von CMN***

CMN werden in der Regel entweder aufgrund des Risikos einer malignen Entartung oder aufgrund ästhetischer Aspekte behandelt. Grundsätzlich gibt es hierbei die Möglichkeit, CMN chirurgisch zu entfernen oder alternative, nicht chirurgischen Behandlungsmethoden anzuwenden. Der Goldstandard in der CMN Behandlung ist die komplette chirurgische Exzision, da durch diese auch die größte Anzahl an potenziell entartungswürdigen Nävuszellen entfernt werden kann (16). Vor allem ein adäquater Verschluss mittels geeigneter operativer Technik nach erfolgter Exzision der CMN stellt eine Herausforderung

dar. Bei der Therapiewahl sollte der Anspruch an ein möglichst hohes Maß an Funktionalität und an Ästhetik bestehen. Als chirurgische Therapieoptionen kommen in erster Linie Serienexzisionen mit direktem Verschluss, der Verschluss mittels Gewebsexpander oder der Verschluss durch Spalthaut-, oder Vollhauttransplantat in Frage (17,18).

Durch eine teilweise Entfernung könnte ebenfalls das Malignitätsrisiko gesenkt werden. Hierfür liegen jedoch noch keine Studien vor, die diese Annahme belegen. Behandlungsmöglichkeiten hierfür erstrecken sich von der Kürettage, über die Behandlung mittels Dermatom und Dermabrasion, bis hin zum chemischen Peeling, der Kryotherapie, der Elektrochirurgie und der Behandlung mittels verschiedener Laser. Nachteile dieser schichtweisen Entfernung sind, dass nicht alle Nävuszellen entfernt werden und auch ein Erkennen von vermeintlichen Melanomen schwieriger sein könnte (16). Dass bei diesen Methoden nicht alle Nävuszellen entfernt werden, lässt auch die relativ hohe Repigmentierungsrate erahnen (19–23). Zur Laserbehandlung von CMN, vor allem bei inoperablen CMN, oder in sensiblen Regionen, wo Narben weniger akzeptabel sind, können entweder pigmentspezifische oder Ablative Laser verwendet werden. Pigmentspezifische Laser, wie Ruby (694 nm), Alexandrite (755 nm), oder Nd: Yttrium Aluminum Garnet (YAG) (1064 nm) Laser, zielen durch selektive Photothermolyse auf das Melanosom in Keratinozyten und Melanozyten ab, was zu einer selektiven Zerstörung von dermalen Melanosomen führt, ohne signifikanten epidermalen Schaden anzurichten. Ablative Laser, wie CO<sub>2</sub> (10,600 nm) oder Er: YAG (2940 nm) Laser, sind gut geeignet, um das Gewebe in den Schichten oberhalb der pigmentierten Zellen präzise zu entfernen (24). Zusätzlich können pigmentspezifische Laser in zwei verschiedenen Modi, einerseits als „*quality-switched*“ (QS) Kurzpuls laser und andererseits als „*normal-mode*“ (NM) Langpuls laser, verwendet werden. QS Laser induzieren eine photomechanische Interaktion, die hauptsächlich auf die Pigment enthaltenden Zellorganellen abzielt, während NM Laser eine photothermische Interaktion induzieren, die auf größere pigmentierte Strukturen, wie Nestern von Nävuszellen und Haaren, gerichtet ist (25). Ob eine Laserbehandlung langfristig das Entartungsrisiko von CMN senkt, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt und müsste durch weiterführende Studien bewiesen werden (26).

Insbesondere die vollständige Entfernung von größeren CMN kann technisch schwierig sein, oder ist oftmals auch nicht möglich. Bei solchen inoperablen CMN kann der Versuch mittels Kombinationstherapie gestartet werden, bei welcher der CMN zuerst bspw durch Laser oder Kürettage flächenmäßig verringert wird, um anschließend doch eine chirurgische Exzision zu ermöglichen (19,23).

## **II. Methoden und Materialien**

Ziel dieses zweiten Abschnittes ist es, den Arbeitsprozess näher zu erläutern, der zur Entstehung dieser systematischen Übersichtsarbeit geführt hat. Es wird schrittweise das Vorgehen, angefangen bei der Literaturrecherche bis hin zur Evaluierung der ausgewählten Studien, vorgestellt.

### ***II.I. Systematische Übersichtsarbeit***

Eine systematische Übersichtsarbeit soll die zu einem definierten Zeitpunkt vorhandene Literatur zu einem speziellen Thema, bzw zu einer spezifischen Fragestellung zusammenfassen und dadurch einen wissenschaftlichen Beitrag leisten. Diese Art des wissenschaftlichen Arbeitens hat jedoch auch in der klinischen Praxis ihren Stellenwert. Solche Übersichtsarbeiten werden einerseits gerne von ÄrztInnen herangezogen, um auf dem neuesten Stand der Wissenschaft in ihrem jeweiligen Fachgebiet zu bleiben und andererseits dienen sie oftmals als Ausgangspunkt für die Entwicklung von klinischen Leitlinien (27).

Diese vorliegende systematische Übersichtsarbeit folgt den Ansprüchen des PRISMA Statements (28) und wurde basierend auf dessen Checkliste (29) erstellt.

Zusätzlich wurde sie bei der internationalen Datenbank PROSPERO registriert (30).

### ***II.II. Suchstrategie: Risikofaktoren***

Um die titelgebende Frage nach dem Management von kongenitalen melanozytären Nävi hinsichtlich ihrer Entartungstendenz beantworten zu können und den derzeitigen Wissensstand zusammenzufassen, wurde eine systematische Literaturrecherche im Internet durchgeführt.

Dabei wurden die beiden Online-Datenbanken PubMed und Web of Science (WOS) hinsichtlich geeigneter Literatur im Zeitraum von Anfang Juni bis Ende August 2020 durchsucht. Da die Behandlung von CMN von dem malignen Entartungsrisiko abhängt, wurden in einem ersten Schritt versucht die relevanten Risikofaktoren herausgearbeitet.

Hierfür wurden bei der Durchsuchung der Datenbanken folgenden Suchbegriffe (Tabelle 1) angewendet:

<b>congenital melanocytic naevus</b>  +  <b>risk</b>
--

Tabelle 1: Suchbegriffe zum Explorieren von Risikofaktoren maligner Entartung von CMN

Die Suche liefert in dieser Phase der Identifikation in PubMed zunächst 394 Ergebnisse und in WOS 449 Ergebnisse, was in Summe 843 Ergebnisse ergibt. Davon wurden in einer durchgeführten Vorauswahl Ergebnisse, die älter als 10 Jahre sind und nicht in englischer Originalsprache publiziert wurden, ausgeschlossen. Nach Anwendung dieser ersten beiden Ausschlusskriterien konnte die Anzahl der Ergebnisse auf 145 in PubMed und 245 in WOS reduziert werden. Da die Suchabfrage in der Datenbank WOS zu einem späteren Zeitpunkt stattgefunden hat, wurden von den 245 Ergebnissen, die durch manuelle Durchsicht herausgefundenen Duplikate abgezogen, wodurch sich eine neue Anzahl von verbleibenden 170 Ergebnissen der Datenbank WOS ergeben hat. Schlussendlich konnten durch dieses erste Eliminationsverfahren in der Vorauswahl 528 Ergebnisse ausgeschlossen und 315 Ergebnisse in die nächste Stufe der Vorauswahl aufgenommen werden.

### ***II.III. Organisation der Ergebnisse: Risikofaktoren***

In dieser Phase des Arbeitsprozesses wurden die verbleibenden Studienergebnisse anhand der dazugehörigen Abstracts bzw Titel auf ihre Eignung geprüft. Ziel war es, zunächst jene Studien herauszufiltern, bei denen es sich um klinische Studien und nicht lediglich um Einzelfallberichte handelt und die sich inhaltlich mit der Frage von potenziellen Risikofaktoren der malignen Entartung von CMN auseinandersetzen. Deshalb wurden nach formellen Kriterien sowohl Sekundärliteratur in Form von Reviews als auch Case Reports und Kommentare ausgeschlossen. Inhaltlich kam es zu einem Ausschluss von Studien, die sich noch in der Phase der Tierversuche befinden, von ex vivo/ in vitro Studien und von Untersuchungen, die entweder zu allgemein gehalten waren, d.h. sich generell mit melanozytären Nävi oder malignen Melanomen beschäftigen und nicht mit CMN im Speziellen, oder die nur demographischen Aspekte von CMN thematisieren. In dieser Phase

wurden auch Arbeiten, die sich mit der Therapie beschäftigen exkludiert, da dieser Teil der Fragestellung gesondert in einem späteren Abschnitt thematisiert wird. Außerdem wurden Ergebnisse ausgeschlossen, die eine andere Thematik behandeln, aber trotzdem in der noch unselektierten Literatursuche erschienen sind. Eine genaue Auflistung der formellen und inhaltlichen Ausschlusskriterien ist in Tabelle 2 ersichtlich.

<b>formelle Ausschlusskriterien</b>	<b>PubMed</b>	<b>WOS</b>	<b>insgesamt</b>
Sekundärliteratur (Review)	30	32	62
Case Report	56	27	83
Kommentare	2	/	2

<b>inhaltliche Ausschlusskriterien</b>	<b>PubMed</b>	<b>WOS</b>	<b>insgesamt</b>
in vitro/ Tierversuch	3	5	8
zu allgemein (sämtliche melanozytären Nävi; maligne Melanome)	6	29	35
demographische Aspekte von CMN	1	1	2
Therapie	23	36	59
kein passendes Thema	13	32	45

Tabelle 2: formelle und inhaltliche Ausschlusskriterien für Literaturrecherche (Risiko)

Als Ergebnis wurden hier wiederum 296 Datensätze aussortiert und aus der Studie ausgeschlossen. Übrig blieben 19 Studien, die zunächst in der systematischen Übersichtsarbeit berücksichtigt wurden.

#### ***II.IV. Beurteilung der Ergebnisse auf Eignung: Risikofaktoren***

Die vorerst in diese Arbeit aufgenommenen 19 Studien wurden in einem nächsten Schritt durch Volltextanalyse gesamthaltlich auf ihre Eignung geprüft. Eingeschlossen werden prospektive oder retrospektive Studien, die sich mit der Frage nach dem Malignitätspotenzials und potenziellen Risikofaktoren von CMN befassen und in weiterer Folge ein hohes Maß an Evidenz besitzen. Dieses Evidenzlevel wurde anhand der von der American Society of Plastic Surgery (ASAPS) im Jahre 2011 publizierten „Evidence Rating

Scales for Prognostic/Risk Studies“ ermittelt (31). Die Einteilung nach dieser Skala erfolgt in 5 Level, wobei eine Zuordnung zur Kategorie I das höchste Level an Evidenz bedeutet und Studien der Kategorie V das niedrigste Evidenzlevel aufweisen (Abbildung 1).

**Evidence Rating Scale for Prognostic/Risk Studies**

Level of Evidence	Qualifying Studies
I	High-quality, multi-centered or single-centered, prospective cohort or comparative study with adequate power; or a systematic review of these studies
II	Lesser-quality prospective cohort or comparative study; retrospective cohort or comparative study; untreated controls from a randomized controlled trial; or a systematic review of these studies
III	Case-control study; or systematic review of these studies
IV	Case series with pre/post test; or only post test
V	Expert opinion developed via consensus process; case report or clinical example; or evidence based on physiology, bench research or “first principles”

Abbildung 1: Evidence Rating Scale for Prognostic/Risk Studies (31)

Die den Einschlusskriterien entsprechenden 19 Studien wurden den Kategorien I bis V zugeordnet. Um ein möglichst hohes Maß an Evidenz zu schaffen, wurden Studien der ersten 3 Kategorien (I bis III) für die qualitative Zusammenfassung belassen und jene aus den beiden unteren Kategorien (IV und V) ausgeschlossen. Die Anzahl der geeigneten Studien wurde dadurch von 19 auf 12 minimiert werden. Von diesen 12 Studien wurden 4 der Kategorie I, 7 der Kategorie II und eine der Kategorie III zugewiesen.

Um den Prozess der Literatursauswahl zu veranschaulichen, wurde ein Flussdiagramm nach Vorlage des PRISMA Statements (32) erstellt. Es ist der Abbildung 2 zu entnehmen.

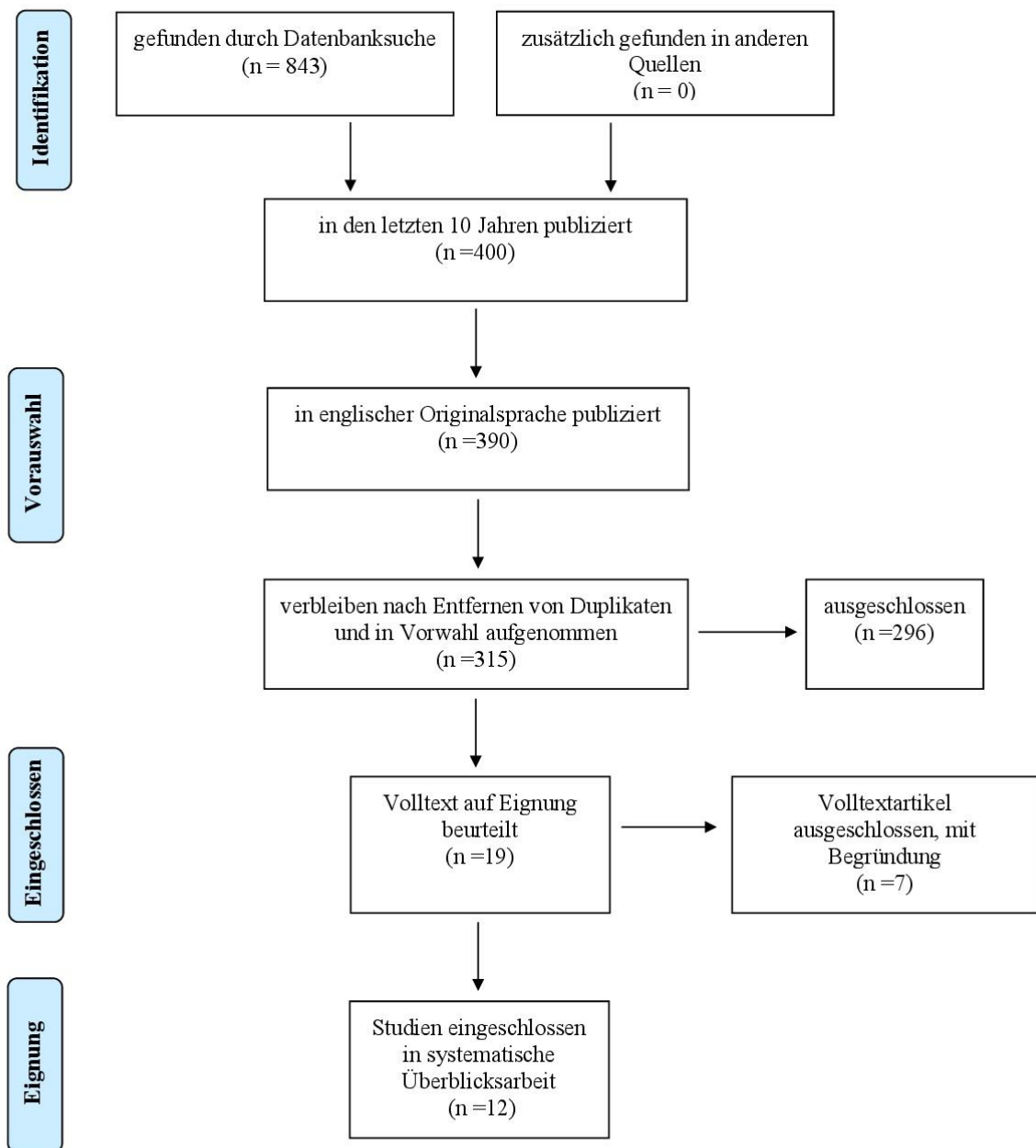


Abbildung 2: Flussdiagramm über die Phasen der Literatursuche (Risiko) (32)

## ***II.V. Suchstrategie: Therapie***

Nachdem die Suche nach Literatur, die sich mit den Risikofaktoren, die zur malignen Entartung eines CMN führen können, abgeschlossen wurde, wurde in einem nächsten Schritt nun nach Literatur recherchiert, die sich mit der Therapie von CMN beschäftigt.

Das Vorgehen hierzu war analog zu den vorherigen Kapiteln (II.II. bis II. IV.). Auch hier wurden die beiden Online-Datenbanken PubMed und WOS zur Literaturrecherche im Zeitraum von Anfang Juni bis Ende August 2020 herangezogen. Folgende Suchbegriffe wurden bei den Datenbanken verwendet:

<b>congenital melanocytic naevus</b> + <b>therapy</b>
---

Tabelle 3: Suchbegriffe zum Explorieren der Therapie von CMN

Insgesamt wurden hierbei in der Phase der Identifikation in PubMed zunächst 674 und in WOS 482 Ergebnisse, in Summe 1.156 Ergebnisse, angezeigt. In der Vorauswahl wurden Studien, die älter als 10 Jahre waren und nicht in englischer Originalsprache publiziert wurden, ausgeschlossen. Dadurch konnte die Anzahl auf 216 Treffer in PubMed und auf 259 in WOS reduziert werden. Da auch hier die Datenabfrage in WOS zeitlich gesehen später stattfand, wurden die Duplikate von den Ergebnissen aus WOS abgezogen, wobei 165 Ergebnisse übrigblieben. Durch dieses erste Eliminationsverfahren wurden in der Vorauswahl 775 Ergebnisse vorzeitig ausgeschlossen. 381 Ergebnisse konnten somit für die nächste Auswahlphase berücksichtigt werden.

## ***II.VI. Organisation der Ergebnisse: Therapie***

In einem weiteren Schritt wurden die verbliebenen 381 Ergebnisse hinsichtlich ihrer weiteren Berücksichtigung für die Übersichtsarbeit auf das jeweilige Abstract und die Überschrift hin überprüft. Auch hier war das Ziel, jene klinischen Studien, die eine größere TeilnehmerInnenanzahl beinhalteten, nicht als Einzelfallstudien konzipiert waren und sich inhaltlich mit der Behandlung von CMN beschäftigten, zu selektieren. Aus formellen Gründen wurde deshalb auch hier Sekundärliteratur in Form von Reviews, Case Reports,

Kommentare und Meeting Reports ausgeschlossen. Studien, die zwar an sich CMN, aber andere Aspekte als die Therapie thematisierten, wurden inhaltlich ebenso exkludiert wie Arbeiten, die sich zu allgemein auf melanozytäre Nävi oder maligne Melanome konzentrierten und nicht auf CMN im Speziellen. Außerdem wurden Studien ausgeschlossen, die sich noch im Stadium der Tierversuche befanden bzw ex vivo/ in vitro Studien waren. Zusätzlich wurden jene Arbeiten, die sich mit einer grundlegend anderen Thematik befassen, in dieser unselektierten Literaturrecherche aber noch enthalten waren, ausgegliedert. Von einer Arbeit war lediglich ein Abstract vorhanden, aber kein Volltext, weswegen sie auch nicht weiterverwendet werden konnte. Zu guter Letzt gab es noch Ergebnisse, die schon in der Literaturrecherche zu den Risikofaktoren erschienen und somit in diese Auswertung eingeflossen sind. Diese wurden als Duplikate ebenfalls nicht mehr berücksichtigt. Eine Auflistung der soeben vorgestellten formellen und inhaltlichen Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4 dargestellt.

<b>formelle Ausschlusskriterien</b>	<b>PubMed</b>	<b>WOS</b>	<b>insgesamt</b>
Sekundärliteratur (Review)	10	13	23
Case Report	45	14	59
Kommentare	6	2	8
Meeting Report	1	/	1

<b>inhaltliche Ausschlusskriterien</b>	<b>PubMed</b>	<b>WOS</b>	<b>insgesamt</b>
CMN (keine Therapie)	75	30	105
zu allgemein (sämtliche melanozytären Nävi; maligne Melanome)	16	36	52
in vitro/ Tierversuch	9	10	19
kein passendes Thema	34	52	86
kein Volltext vorhanden	/	1	1
Duplikate (schon bei Recherche für Risiko)	4	4	8

Tabelle 4: formelle und inhaltliche Ausschlusskriterien für Literaturrecherche (Therapie)

Von den anfangs 381 Ergebnissen konnten somit 362 Datensätze eliminiert und aus der Studie ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 19 Ergebnisse wurden zunächst weitverwendet und in einem nächsten Schritt durch Volltextanalyse in Bezug auf ihre tatsächliche Eignung bewertet.

## ***II.VII. Beurteilung der Ergebnisse auf Eignung: Therapie***

In weiterer Folge wurden die erwähnten 19 Studien, welche die formellen und inhaltlichen Einschlusskriterien erfüllten, ebenfalls auf ihr Evidenzlevel hin überprüft. Auch hierfür wurde die von der ASAPS im Jahre 2011 publizierte „Evidence Rating Scales for Therapeutic Studies“ herangezogen (31). Diese Skala wird ebenfalls in 5 Level unterteilt, wobei eine Zuordnung zur Kategorie I für das höchste Evidenzlevel bedeutet und das Maß an Evidenz in absteigender Reihenfolge bis zur Kategorie V abnimmt (Abbildung 3).

### **ASPS Evidence Rating Scales**

#### **Evidence Rating Scale for Therapeutic Studies**

<b>Level of Evidence</b>	<b>Qualifying Studies</b>
I	High-quality, multi-centered or single-centered, randomized controlled trial with adequate power; or systematic review of these studies
II	Lesser-quality, randomized controlled trial; prospective cohort or comparative study; or systematic review of these studies
III	Retrospective cohort or comparative study; case-control study; or systematic review of these studies
IV	Case series with pre/post test; or only post test
V	Expert opinion developed via consensus process; case report or clinical example; or evidence based on physiology, bench research or “first principles”

Abbildung 3: Evidence Rating Scale for Therapeutic Studies (31)

In einem nächsten Schritt wurden die 19 Studien den Kategorien I bis V zugeordnet. Wie bereits zuvor, wurden auch hier Studien aus den ersten 3 Kategorien (I bis III) für die qualitative Zusammenfassung herangezogen und jene aus den Kategorien IV und V ausgeschlossen. Dadurch kommt es zu einer Dezimierung von 19 auf verbleibende 11 Studien. Da keine Studien gefunden wurden, die den Klassen I und II zugeordnet werden können, sind die 11 Studien der Kategorie III zuzuteilen. Die 8 ausgeschlossenen Studien sind allesamt aus der Kategorie IV und wiederum keine Arbeit entspricht der Kategorie V.

Um den Vorgang der Literaturrecherche bei diesem Schritt besser nachvollziehen zu können, wurde ein Flussdiagramm nach Vorlage des PRISMA Statements (32) erstellt und als Abbildung 4 dieser Arbeit beigelegt.

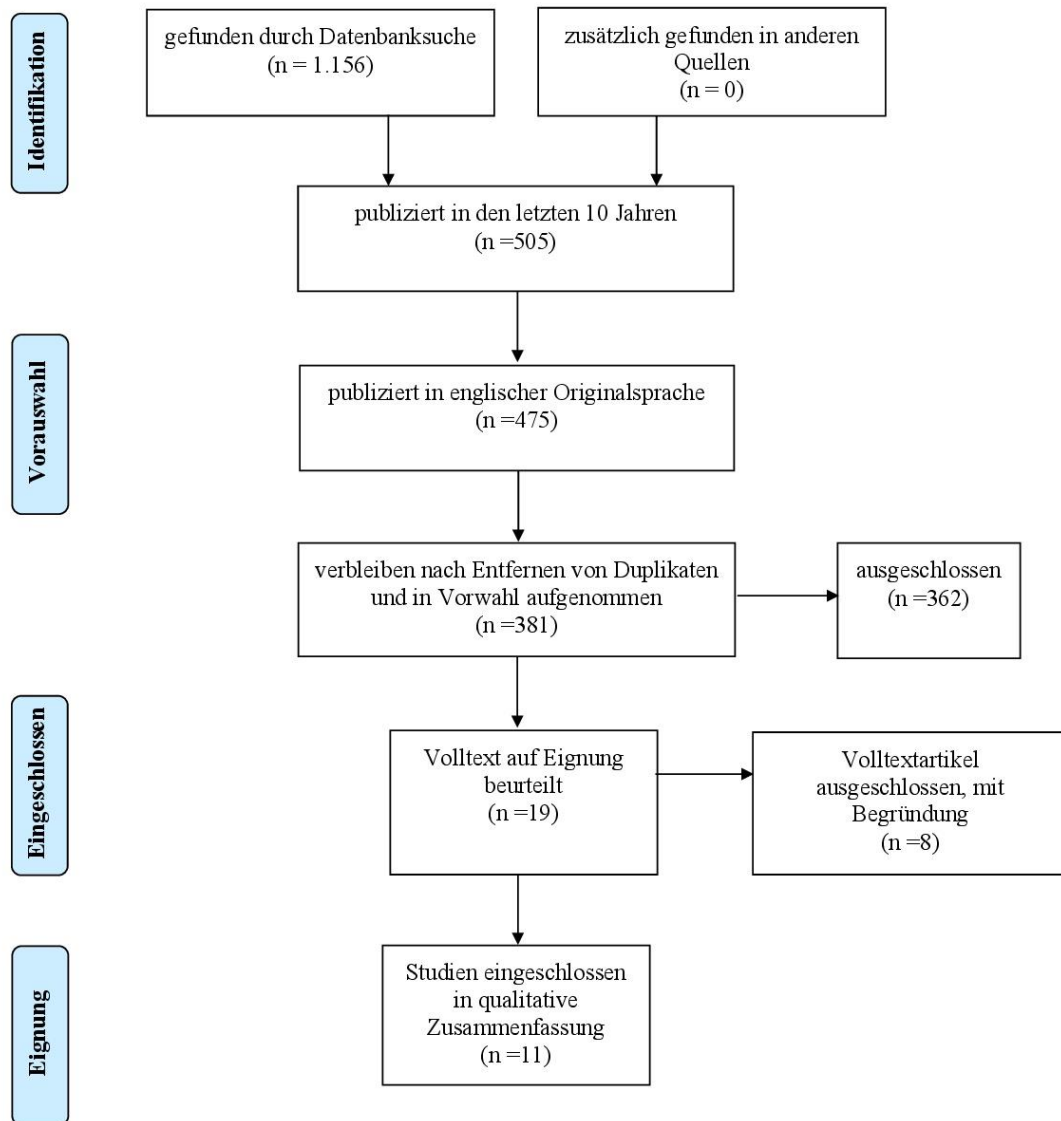


Abbildung 4: Flussdiagramm über die Phasen der Literatursuche (Therapie) (32)

### **III. Ergebnisse**

Wie bereits in *Kapitel II. Methoden und Materialien* beschrieben, wurde zur Beantwortung der Ausgangsfrage nach dem Management von CMN in Anbetracht ihrer Entartungstendenz die Literaturrecherche zweiteilig aufgebaut. Deshalb wird auch in diesem Kapitel separat zunächst der Frage nach dem Risiko einer malignen Entartung und anschließend der Frage nach der Therapiewahl nachgegangen.

#### ***III.I. Suchergebnisse: Risiko***

Von den ursprünglich 843 Ergebnissen der Datenbanksuche in PubMed und WOS konnten durch schrittweisen Ausschluss jene, nicht die formellen oder inhaltlichen Einschlusskriterien erfüllende Studien sowie jene Studien, die ein zu niedriges Evidenzlevel aufweisen, ausgeschlossen und somit die Anzahl auf zwölf Studien reduziert werden. Diese 12 Studien behandeln jeweils verschiedene Risikofaktoren, die entweder auf makroskopischer, mikroskopischer, aber auch genetischer Ebene zur Malignitätsentstehung beitragen können. Im nächsten Abschnitt werden diese Studien nach den jeweils behandelten Risikofaktoren geordnet und anschließend ausgewertet.

#### ***III.II. Auswertung der Ergebnisse: Risiko***

Dass das absolute Risiko eines CMN zur malignen Entartung gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist, wurde bereits in *Kapitel I.II.* festgehalten. Jedoch sind nicht alle CMN gleich malignitätsverdächtig. Es gibt Faktoren, die das relative Entartungsrisiko eines CMN erhöhen. Die sichtbaren Faktoren können sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch sein.

Makroskopischen Risikofaktoren, die durch die Literaturrecherche identifiziert wurden, sind neben der Größe, deren Zuteilung auch durch die verschiedenen CMN Klassifizierungen variieren kann, auch das Auftreten und die Anzahl von Satellitennävi. Auf mikroskopischer Ebene spielen zudem zelluläre Veränderungen, wie Mastzellhyperplasien, eine Rolle. Wichtig für die adäquate Behandlung von CMN ist es außerdem, zwischen malignen Melanomen und benignen proliferativen Noduli (PN) zu unterscheiden, da diese oftmals

Melanome imitieren können, und dadurch oft zu falschen bzw überschießenden Behandlungen führen. Des Weiteren werden auf genetischer Ebene auch Mutationen in Bereich von BRAF, NRAS und MC1R in der Literatur mit der Entstehung von CMN an sich als auch mit ihrem Wachstum vergesellschaftet.

### III.II.a Makroskopische Risikofaktoren

Als makroskopische Risikofaktoren haben sich nach der Literaturrecherche zunächst 4 Faktoren herauskristallisiert, die in der Literatur mit der malignen Entartung von CMN in Zusammenhang gebracht werden. Die Titel der jeweiligen Studien sowie ihr zugeordneter Risikofaktor und das Evidenzlevel nach der „Evidence Rating Scales for Prognostic/Risk Studies“ (31) sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Risikofaktor	Titel der Studie	ASPS Evidenzlevel
Größe	A prospective study of patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma (33)	I
Klassifikation	Comparison of classification systems for congenital melanocytic nevi (34)	II
Klassifikation	Congenital melanocytic nevus: two clinicopathological forms (35)	I
Satellitennävi	Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study (36)	II

Tabelle 5: Makroskopische Risikofaktoren mit zugehörigen Studien

#### *1. Risikofaktor Größe*

Dass die Größe von CMN mit dem Entartungsrisiko in einem signifikanten Zusammenhang steht, konnte im Jahre 2017 in der brasilianischen, prospektiven Kohorten Studie *A prospective study of patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma* (33) folgendermaßen dargestellt werden:

#### **Methoden:**

Diese Studie wurde prospektiv im Jahr 1999 begonnen und hat bis ins Jahr 2011 PatientInnen mit LCMN eingeschlossen. Als LCMN wurden CMN mit einem Durchmesser bzw einer erwarteten adulten Größe ab 20 cm bezeichnet. PatientInnen, deren Follow-up Zeitraum weniger als 1 Monate betrug und/oder jene, denen eine Melanom Diagnose vor Studieneintritt gestellt wurde, wurden wiederum aus der Studie ausgeschlossen.

### **Ergebnisse:**

6 der 63 PatientInnen wurden ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 2,6 Jahren und der durchschnittliche Follow-up Zeitraum betrug 5,5 Jahre. 68,4% der CMN waren am Stamm lokalisiert, 17,5% am Kopf und/oder Hals und 14,1% waren auf die Extremitäten begrenzt. Satellitennävi waren bei 84,2% der PatientInnen festzustellen. Der sogenannte „*bathing trunk*“ Typ trat in 33,3% auf und in 55,5% war die Läsion größer als 40 cm. Niemand hatte eine positive Familiengeschichte für Melanome. Es gab jedoch in 35,1% der Fälle eine positive Familienanamnese für CMN. Die Therapie der Wahl war am häufigsten „*wait and see*“ (75,4%) und lediglich 3 PatientInnen (5,3%) wurde eine Totalexzision des CMN empfohlen. Die weiteren Behandlungsmethoden waren bei 7,0% Dermabrasion und bei 3,5% Lasertherapie. Ein Melanom entwickelte sich in 2 von 57 Fällen (3,5%). Beide Patientinnen waren weiblich mit einem CMN vom „*bathing trunk*“ Typ und hatten zahlreiche Satellitennävi. Das kumulative 5-Jahres Risiko zur Entwicklung eines Melanoms lag in dieser Studie bei 4,8%.

### **Schlüsselaussage:**

Diese Studie ist die erste Prospektive ihrer Art in Südamerika, die aufzeigt, dass PatientInnen mit LCMN ein statistisch signifikant größeres Risiko für die Entwicklung von Melanomen im Vergleich zur Normalbevölkerung haben ( $p < 0,001$ ).

#### *2. Risikofaktor verschiedene Klassifikationsschemata:*

Es wurde bereits erwähnt, dass die Größe für die potenzielle Malignität eines CMN eine Rolle spielt. Da es aber mehrere Klassifikationsschemata gibt, ab wann ein CMN als klein, mittel, groß oder riesig bezeichnet wird, kann es auch bei ein und demselben CMN zu abweichenden Einteilungen kommen. In der im Jahre 2010 publizierten, retrospektiven Studie *Comparison of classification systems for congenital melanocytic nevi* (34) werden drei Klassifikationssysteme miteinander verglichen, um das geeignetste System hinsichtlich der Detektion des Risikos einer malignen Entartung zu ermitteln:

### **Methoden:**

Es wurden 60 PatientInnen mit einem durchschnittlichen Alter von 17,4 Jahren in die Studie eingeschlossen. Diese hatten CMN, die entweder im Gesicht, an den oberen und unteren Extremitäten, am Skalp oder am Stamm lokalisiert waren. Alle PatientInnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden behandelt und wurden zwischen September 1997 und

Dezember 2007 weiterkontrolliert. Die CMN wurden mittels 3 verschiedener Klassifikationen evaluiert. Die *CMN Klassifikation 1* definierte SCMN als kleiner als 1,5 cm im Durchmesser, MCMN zwischen 1,5 und 19,9 cm und LCMN oder GCMN als 20 cm oder größer im maximalen Durchmesser. Die *CMN Klassifikation 2* definierte SCMN als kleiner als 10 cm<sup>2</sup>, LCMN als zwischen 10 bis 100 cm<sup>2</sup> und GCMN als größer als 100 cm<sup>2</sup>. Die *CMN Klassifikation 3* sprach von LCMN, wenn deren Fläche mehr als 2 Prozent der Gesamtkörperoberfläche (TBS) einnahm. Die CMN wurden präoperativ vermessen und stets zusammen mit dem darunterliegenden Fettgewebe entfernt, unabhängig davon, ob diese melanomverdächtig waren oder nicht.

### **Ergebnisse:**

Nach der *CMN Klassifikation 1* gab es in dieser Studie 10 SCMN, 24 MCMN und 26 GCMN. Bei Verwendung der *CMN Klassifikation 2* wurden allerdings 18 CMN als SCMN, 16 als LCMN und 26 als GCMN bezeichnet und zu guter Letzt wurden nach der *CMN Klassifikation 3* 12 GCMN diagnostiziert. Alle Probenentnahmen wurden histologisch untersucht. Bei PatientInnen mit GCMN wurde in 4 Fällen eine maligne Transformation beschrieben, was histologisch bestätigt wurde. Nach den *CMN 1* und *CMN 2 Klassifikationen* wurde eine maligne Transformationsrate in GCMN mit 15,4% berechnet, während in der *CMN 3 Klassifikation* diese Rate bei 33,3% lag. Dieser Unterschied zwischen der *CMN 1/CMN 2* und der *CMN 3 Klassifikationen* ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der *CMN 1 /CMN 2 Klassifikation*.

### **Schlüsselaussage:**

Das Risiko einer malignen Entartung nimmt mit der Größe der CMN zu. Im direkten Vergleich brachte die Einteilung nach der *CMN 1* und *CMN 2 Klassifikation* 26 GCMN und nach der *CMN 3 Klassifikation* nur 12 GCMN bei demselben PatientInnenkollektiv. Die Transformationsrate war im Vergleich bei der *CMN 3 Klassifikation* doppelt so hoch. Außerdem lieferte die *CMN 1 Klassifikation*, welche den größten Durchmesser heranzog, im direkten Vergleich keine suffizienten Informationen über die präoperative Größe des CMN. Die *CMN 3 Klassifikation*, die sich der TBS bediente, war ebenfalls nicht zufriedenstellend, da sich die TBS mit dem Alter verändert und verschiedene Teile des Körpers zu verschiedenen Zeitpunkten wachsen. Laut dieser Studie ist die *CMN 2 Klassifikation*, die die Oberfläche des Nävus in cm<sup>2</sup> angibt, die beste Methode, um das Risiko einer malignen Transformation zu bestimmen und hat zusätzlich den praktischen Vorteil der Oberflächenkalkulation in verschiedenen Regionen.

Eine weitere prospektive Studie *Congenital melanocytic nevus: two clinicopathological forms* (35) aus dem Jahr 2015 vergleicht eine Einteilung von CMN in zwei Subgruppen (Typ I und II) hinsichtlich klinischer sowie histologischer Aspekte und ihrer Entartungstendenz:

### **Methoden:**

Es wurden PatientInnen mit einem entsprechenden klinisch diagnostizierten CMN aus den Jahren 2000 bis 2013 eingeschlossen. Fälle mit insuffizienten Materialien oder Informationen wurden wiederum ausgeschlossen. Alle Nävi wurden vermessen und Biopsien zur Diagnosesicherung entnommen.

### **Ergebnisse:**

Insgesamt wurden 200 Fälle berücksichtigt. Biopsien wurden in 40 Fällen durchgeführt. Das Durchschnittsalter der PatientInnen lag bei 4,8 Jahren. Zusätzlich wurden 132 Proben gesammelt, die zur histologischen Untersuchung ins Labor gesendet wurden. In keinem Fall gab es eine positive Familienanamnese für CMN. 7 PatientInnen, alle unter einem Jahr, hatten große, irreguläre und asymmetrische CMN, mit charakteristischen ausgedehnten Plaques, die mehr als eine anatomische Region betrafen. Diese CMN waren mit anderen multiplen zahllosen kleineren Nävi assoziiert. Die dominante Lokalisation, jene mit der größeren Hautveränderung, war zweimal der Kopf, einmal die Brust bis zum Oberschenkel und Fuß, einmal die Lumbalregion, zweimal das Becken zusammen mit den unteren Extremitäten und einmal der Stamm, Nacken, Kopf und die oberen Extremitäten. Multiple sekundäre Hautveränderungen waren in diversen Segmenten vorhanden. In 193 Fällen waren die Hautveränderungen einzeln und reichten nicht über die involvierte anatomische Region hinaus. Die Histologie der 7 Fälle zeigte Melanozyten in verschiedenen Anordnungen zwischen den Kollagenbündeln nicht nur in der Dermis und Epidermis, sondern auch im subkutanen Fettgewebe, der Muskeln, Faszien und tieferen Strukturen. Im Gegensatz dazu waren bei den anderen 193 PatientInnen, die nur eine vereinzelte Hautveränderung hatten, die Melanozyten wiederum in verschiedener Formation im Bereich der epidermalen und dermalen Übergangszone bis in die retikuläre Dermis zu finden. Melanozyten traten in beiden Fällen in Hautanhangsgebilden auf.

### **Schlüsselaussage:**

Einzelne CMN, die innerhalb der Grenzen einer anatomischen Region blieben, wurden von jenen, die sich über diese anatomische Region ausbreiteten und durch eine große Hautveränderung und multiple, kleinere sekundäre oder Satellitennävi charakterisiert sind,

unterschieden. Diese beiden werden in dieser Studie in zwei Subgruppen (*Typ I und II*) unterteilt. *Typ I* ist häufiger, weniger imponierend und manifestiert sich klinisch als ein asymmetrischer Plaques über 6 mm und mit einer limitierten Größe, da er sich nicht über eine anatomische Region hinaus ausbreitet. Melanome entwickeln sich viel seltener aus einer *Typ I* als aus einer *Typ II* Veränderung. Da sich diese *Typ I* CMN nicht über die retikuläre Dermis hinaus ausbreiten, werden sie auch als superfiziell bezeichnet. Falls sich doch ein Melanom aus diesem *Typ I* CMN entwickelt, ist dieses in der dermoepidermalen Übergangszone zu finden. *Typ II* CMN sind viel seltener als jene des *Typ I*. *Typ II* Veränderungen präsentieren sich klinisch stets als großflächige Plaques und breiten sich über eine anatomische Region hinaus aus. Satellitenläsionen sind ebenfalls bei *Typ II* CMN aufzufinden. Histologisch können diese mit tiefen CMN gleichgesetzt werden. Das Risiko, dass sich daraus Melanome entwickeln, ist unzweifelhaft gegeben. Insbesondere bei solchen *Typ II* CMN sollte stets eine sofortige chirurgische Entfernung angestrebt werden.

### 3. Risikofaktor Vorhandensein und Anzahl von Satellitennävi

Wie in der zuletzt behandelten Studie bereits angeklungen, ist das Auftreten von sekundären, kleineren Hautveränderungen, sogenannten Satellitennävi, ein Anzeichen für ein erhöhtes Malignitätspotenzial. In der retrospektiven Kohorten Studie *Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study* (36) aus dem Jahr 2012 wurde ein PatientInnenkollektiv mit GCMN hinsichtlich der klinischen Erscheinung in Bezug auf das Malignitätsrisiko verglichen:

#### **Methoden:**

Diese Studie wurde landesweit in Korea zwischen Jänner 1990 und Oktober 2010 durchgeführt. 175 PatientInnen mit GCMN wurden anfangs in die Studie aufgenommen, 20 anschließend aufgrund von unsachgemäßer Diagnosestellung nach erneuter Re-Evaluation und 24 aufgrund einer Überschneidung in mehreren Krankenhäusern wieder ausgeschlossen. Schlussendlich verblieben 131 PatientInnen mit GCMN in dieser Studie.

#### **Ergebnisse:**

100 dieser 131 PatientInnen (76,3%) hatten einen GCMN mit einem Durchmesser > 20cm. 31 CMN hatten einen Durchmesser von >5% der Körperoberfläche. Für die meisten PatientInnen betrug die Gesamtdauer des Follow-ups weniger als 10 Jahre. Intermediäre Nävi waren in 42 (32,1%) und Satellitennävi in 69 Fällen (52,7%) mit einer Anzahl von 1

bis 120 präsent. Das Vorkommen von Satellitennävi war abhängig von der anatomischen Region, in der sich die GCMN befanden. GCMN am anterioren, lateralen und posterioren Stamm, Gesäß und Genitalregion traten signifikant öfters bei PatientInnen mit Satellitennävi als im Vergleich zu jenen ohne Satellitennävi auf. Im Gegensatz dazu waren GCMN des Kopfes und Halses signifikant häufiger bei PatientInnen ohne Satellitenzellen ( $p=0,021$ ). Melanome wurden in 3 (2,3%) von 131 Fällen detektiert. Die Inzidenzrate lag bei 990 von 100.000 EinwohnerInnen pro Jahr. Eine Patientin, ein 6 Jahre altes Mädchen mit multiplen großen CMN mit inhomogener Färbung seit der Geburt, entwickelte tiefe subkutane Noduli an beiden Gesäßhälften und dem unteren Rücken. Das Melanom wurde nach einer Teilexzision diagnostiziert. Der zweite Patient, ein 70-jähriger Mann mit GCMN und vielen Satellitennävi von Geburt an, zeigte einen großen subkutanen Tumor an der linken Gesäßhälfte. Die dritte Patientin war ein 14-jähriges Mädchen mit GCMN am unteren Stamm, Gesäß und Genitalregion ebenfalls mit multiplen Satellitennävi von Geburt an. Im Alter von 14 Jahren klagte die Patientin über Anfallsleiden. Die Durchuntersuchung bestätigte ein meningeales Melanom.

#### **Schlüsselaussage:**

In dieser Studie waren die häufigsten GCMN am posterioren Stamm lokalisiert. Bei 69 PatientInnen (52,7%) waren zusätzlich zu den GCMN auch Satellitennävi vorhanden. Diese waren statistisch signifikant häufiger bei GCMN am Stamm, Gesäß, oder der Genitalregion, als bei GCMN des Kopfes und/oder Halses. Aus diesen GCMN entwickelten sich bei PatientInnen mit multiplen Satellitennävi zwei kutane Melanome und ein extrakutanes Melanom. Eine weitere Erkenntnis ist, dass obwohl die meisten Melanome vor dem zehnten Lebensjahr entstehen, einige sich auch erst später entwickeln können. Es besteht also ein lebenslanges Risiko; daher sollte ein lebenslanges Follow-up sollte empfohlen werden, um eine Melanomentstehung frühzeitig erkennen zu können.

#### III.II.b. Mikroskopische Risikofaktoren

Neben den soeben besprochenen makroskopischen Faktoren, die einen Einfluss auf die maligne Transformation von CMN haben, gibt es auch mikroskopische bzw histologische Einflüsse. Studien, deren Hauptzielgröße als Risikofaktor im mikroskopischen Bereich lag, wurden in Tabelle 6 mit dem dazugehörigen Titel und Evidenzlevel nach der „Evidence Rating Scales for Prognostic/Risk Studies“ (31) zusammengefasst.

Risikofaktor	Titel der Studie	ASPS Evidenzlevel
Mastzellhyperplasie	Skin of patients with large/giant congenital melanocytic nevi shows increased mast cells (37)	III
Proliferative Noduli	Proliferative nodules vs melanoma arising in giant congenital melanocytic nevi during childhood (38)	II
Proliferative Noduli	A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children (39)	II

Tabelle 6: Mikroskopische Risikofaktoren mit zugehörigen Studien

### 1. Risikofaktor Vermehrung von Mastzellen

Der nächste Faktor, der in Zusammenhang mit Melanomentstehung genannt wird, ist das vermehrte Vorkommen von Mastzellen. Obwohl die Rolle von Mastzellen in der Entwicklung von Melanomen noch nicht eindeutig geklärt ist, haben *Salgado, Silver, Bauer, Basu, Schmitt, Khakoo, et al.* in der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie *Skin of patients with large/giant congenital melanocytic nevi shows increased mast cells (37)* aus dem Jahr 2014 das Vorkommen von Mastzellen in LCMN/GCMN untersucht:

#### **Methoden:**

Es wurden Hautproben von PatientInnen mit der Diagnose LCMN/GCMN aus den Jahren 2000 bis 2011 analysiert. Die Proben wurden in 10-prozentigem Formalin fixiert und mittels Routinetechnik der Paraffineinbettung verarbeitet.

#### **Ergebnisse:**

Insgesamt wurden 49 Gewebeproben verwendet. Davon waren 12 Proben aus unbeteiligter Haut der PatientInnen mit LCMN/GCMN, die aus der Region neben dem Nävus entnommen wurden, bei denen aber keine makroskopischen oder mikroskopischen Anteile des CMN mehr sichtbar waren. 6 Proben stammten aus normaler Haut einer Kontrollgruppe. Das PatientInnenalter lag zwischen 3 Monaten und 16 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 4,4 Jahren. 33 der 49 CMN (67%) wurden als GCMN klassifiziert. Alle CMN wurden aus kosmetischen Gründen und nicht aufgrund einer malignen Diagnose entnommen. Die durchschnittliche Anzahl an Mastzellen in LCMN/GCMN war statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe der PatientInnen ohne LCMN/GCMN ( $p=0,001$ ), sowohl intraläsional als auch extraläsional. Die ähnliche Anzahl an Mastzellen in LCMN/GCMN und der nicht betroffenen Haut derselben zwölf PatientInnen wurde mittels Western-blot Analyse unterstützt.

**Schlüsselaussage:**

Sowohl in LCMN/GCMN als auch in der nicht betroffenen Haut zeigt sich eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Mastzellen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit gesunder Haut. Damit könnte auch der klinisch schwer zu kontrollierende Pruritus und die hypertrophe Narbenbildung mancher LCMN/GCMN PatientInnen zusammenhängen. Ob diese erhöhte Anzahl an Mastzellen mit der Melanomentstehung an sich etwas zu tun hat, wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert. Um diese Frage abschließend zu klären, werden weitere Studien notwendig sein.

**2. Risikofaktor Proliferative Noduli**

Da Veränderungen in CMN nicht nur maligne sein können, sondern auch als benigne Variante der proliferativen Noduli (PN) Melanome imitieren können, ist es wichtig eine Unterscheidung zu treffen (40), um eine Überbehandlung zu verhindern. Die beiden nachfolgenden Studien, die sich mit den Unterscheidungsmerkmalen von Melanomen, die aus CMN entstanden sind, und mit PN beschäftigen, haben daher nur bedingt einen Einfluss auf das Risiko der malignen Entartung, sind aber dennoch für die endgültige Fragestellung der Therapie bedeutend, weshalb sie ebenfalls in diese Literaturarbeit aufgenommen und hier behandelt wurden. In der retrospektiven Studie *Proliferative nodules vs melanoma arising in giant congenital melanocytic nevi during childhood* (38) auf dem Jahr 2016 wird klinisch und histologisch zwischen Melanomen und PN unterschieden:

**Methoden:**

Es wurden Kinder mit PN und/oder Melanomen, die sich aus CMN entwickelt haben, in den Jahren von 1989 bis 2009 in diese Studie eingeschlossen. Außerdem wurden PatientInnen mit GCMN, die keine Noduli aufwiesen, als negative und PatientInnen mit Melanomen im Erwachsenenalter, die in CMN ihren Ursprung hatten, als positive Kontrollgruppe herangezogen. Insgesamt gab es 4 Gruppen: *Gruppe 1* enthielt PatientInnen mit CMN und PN und *Gruppe 2* jene mit Melanomen, die mit CMN assoziiert waren und vor dem 10. Lebensjahr entweder durch eindeutige histologische Eigenschaften, Metastasen oder durch den tödlichen Ausgang diagnostiziert werden konnten. *Gruppe 3* bestand aus Kindern mit CMN ohne Noduli und *Gruppe 4* aus PatientInnen mit Melanomen aus CMN im Erwachsenenalter.

### **Ergebnisse:**

Insgesamt waren 23 Kinder, mit zwölf Jahren oder jünger (Durchschnittsalter 4,6 Jahre) und 6 Erwachsene (Durchschnittsalter 45,8 Jahre) für diese Studie geeignet. Die *1. Gruppe* setzte sich aus 13 Kindern mit einem oder mehreren superfiziellen und/oder tiefen PN, die seit Geburt vorhanden waren, zusammen. Alle PatientInnen waren am Leben und während eines Follow-up Zeitraumes von 3 bis 21 Jahre krankheitsfrei. Die *2. Gruppe* enthielt 5 Kinder mit Melanomen, die mit CMN assoziiert waren. 3 PatientInnen verstarben und zwei überlebten während eines Follow-up Zeitraumes von 12 und 18 Jahren mit Lymphknotenmetastasen. Die *3. Gruppe* bestand ebenso aus 5 Kinder mit GCMN, jedoch ohne Noduli. Auch hier waren alle PatientInnen am Leben und in einem Follow-up Zeitraum von 4 bis 19 Jahre krankheitsfrei. In der *4. Gruppe* waren 6 PatientInnen mit einem Melanom, das sich mit CMN assoziieren ließ, aber erst im Erwachsenenalter auftrat. 4 verstarben und 2 überlebten nach einer kompletten Remission und eines Follow-ups von 4 und 7 Jahren. In der *1. Gruppe* wurden 7 Kinder mit ausschließlich superfiziellen Noduli, 2 mit tiefen Noduli und 4 mit sowohl superfiziellen als auch tiefen Noduli detektiert. Die Mitoserate war geringer als 3 Mitosen pro mm<sup>2</sup> und der proliferative Index (Ki67) niedrig (0%-10%). In *Gruppe 2* breiteten sich die Melanome in 2 Fällen durch die gesamte Dermis aus oder waren in einem Fall in der tiefen Dermis und Subkutis lokalisiert. Der fünfte Patient präsentierte sich mit Lymphknotenmetastasen, aber ohne kutane Veränderungen. Die Mitoserate lag zwischen 5 und 28 pro mm<sup>2</sup> und der Ki67 Index war zwischen 10% und 90%. In der *Gruppe 4* wurden mehr als 5 Mitosen pro mm<sup>2</sup> entdeckt. Die PN waren entweder negativ oder leicht positiv (1%-5%) für c-kit. Lediglich ein kindliches Melanom war positiv für c-kit. Die meisten PN (8/13) zeigten eine homogene Anfärbung für HMB45. Alle Melanome waren positiv für HMB45, mit einer homogenen Anfärbung öfter in kindlichen Melanomen als in Erwachsenen. Die meisten PN (10/11) und alle kindlichen Melanome waren stark positiv für p16 und die Melanome im Erwachsenenalter waren schwach positiv oder negativ für p16 in 4 Fällen.

### **Schlüsselaussage:**

PN können sowohl superfiziell als auch tief in der Dermis liegen. Die Unterscheidung zwischen PN und Melanomen ist schwierig, da weder der Ki67 Index noch die Mitoserate dafür verwendet werden können. Der Ki67 Index ist auch nicht als prognostischer Faktor geeignet, da in dieser Studie ein Kind mit einem Ki67 Index von 10% verstorben ist. Ebenso wenig ist HMB45 in der Lage, zwischen PN und kindlichen Melanomen zu unterscheiden. Eine schwache p16 Expression wurde in 4 Melanomen im Erwachsenenalter gefunden, was

helfen könnte, PN mit einer starken p16 Expression zwar von solchen „late-onset“ Melanomen zu unterscheiden, aber nicht von kindlichen Melanomen, die ebenfalls eine starke p16 Expression aufweisen. Ebenso wenig ist eine Unterscheidung mittels FISH Analyse möglich. Während es somit möglich ist, PN von „late-onset“ Melanomen zu unterscheiden, gibt es für die Unterscheidung von kindlichen Melanomen und PN bisher kein geeignetes Werkzeug.

Auch die zweite, im Jahr 2015 publizierte, retrospektive Studie *A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children* (39) widmet sich dem Vergleich von PN und letalen, kindlichen Melanomen:

#### **Methoden:**

Für diese Studie wurde retrospektiv nach Befunden von Kindern mit PN oder Melanomen gesucht. Dabei konnten 22 Fälle mit PN und 2 Fälle mit letalen Melanomen, die sich aus CMN entwickelten, detektiert werden. In 3 Fällen gab es die Verdachtsdiagnose Melanom, diese wurde aber verworfen, da die PatientInnen am Leben und krankheitsfrei waren.

#### **Ergebnisse:**

Insgesamt wurden 22 PN von 19 PatientInnen und 2 letale Melanome aus 2 Patientinnen analysiert. Das Durchschnittsalter der PatientInnen mit PN lag bei 8,1 Jahren und die PN entstanden in 3 Fällen aus SCMN, in 9 Fällen aus MCMN und in 10 Fällen aus GCMN. 9 PatientInnen mit PN entwickelten multiple Noduli (7 in GCMN und 2 in MCMN). Die PN entstanden am häufigsten (11/22) am Stamm, sechsmal am Kopf/Hals und fünfmal an den Extremitäten. Satellitennävi waren in 6 Fällen vorhanden. Klinisch war eine Ulzeration in 3 PN zu sehen. Der durchschnittliche Follow-up Zeitraum betrug 49 Monate (zwischen 6 Monate und 14 Jahre) und alle PatientInnen mit der Diagnose PN sind am Leben und ohne Anzeichen eines Melanoms. Die zwei Melanome entstanden in einer 17-jährigen Patientin, mit einem SCMN am rechten Arm und in einem zweijährigen Mädchen, mit einem MCMN an der linken Schulter. Beide entwickelten ulzerierende Knoten im CMN und später klinisch palpable Lymphknoten und Fernmetastasen. Beide Patientinnen verstarben nach 36 und 24 Monaten.

Die PN wiesen aus histologischer Sicht viele verschiedene morphologische Muster auf. Das häufigste Muster war ein scharf begrenzter, ausgedehnter Knoten aus epithelioiden Melanozyten (n=12). Daneben gab es verschiedenste Subgruppen. Gemeinsam hatten diese

die scharfe Demarkation des PN vom CMN. 10 der 21 PN drangen in das subkutane Gewebe vor. Alle Melanome zeigten sichtbare Veränderungen der Epidermis und Ulzerationen. Außerdem hatten beide Fälle ausgedehnte Knoten aus epithelioiden Melanozyten, ohne eine gute Begrenzung zwischen Melanomzellen und den umgebenden CMN.

**Schlüsselaussage:**

Diese Studie lässt darauf schließen, dass PN deutlich häufiger während der Kindheit auftreten als Melanome. Das ist vor allem bei GCMN und MCMN der Fall, wo relativ häufig PN erscheinen. In SCMN sind PN jedoch viel seltener, weshalb superfizielle Melanome, die die Epidermis und Dermis involvieren, hier zahlenmäßig öfter auftreten als PN. Während 9 von 12 PatientInnen mit der Diagnose PN vielfältige Veränderungen zeigten, zeigte keine der Melanom-PatientInnen eine solche Vielfalt. Ulzerationen waren die charakteristische Eigenschaft für Melanome, während sie in PN nur in 3 von 22 Fällen vorkamen.

III.II.c. Genetische Risikofaktoren

Neben makroskopischen und mikroskopischen Risikofaktoren gibt es auch auf genetischer Ebene Einflüsse, die sich auf die Größe von CMN und somit indirekt auch auf ihre maligne Entartung ausüben. Auch hier wurde der entsprechende Risikofaktor sowie der Titel der Studien und ihr Evidenzlevel anhand der „Evidence Rating Scales for Prognostic/Risk Studies“ (31) in Tabelle 7 zusammengefasst.

Risikofaktor	Titel der Studie	ASPS Evidenzlevel
BRAF/NRAS Mutation	Lack of BRAFV600E mutations in giant congenital melanocytic nevi in a Chinese population (41)	II
BRAF/NRAS Mutation	BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi (42)	I
BRAF/NRAS Mutation	NRAS Mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi (43)	I
MC1R Mutation	Germline melanocortin-1-receptor genotype is associated with severity of cutaneous phenotype in congenital melanocytic nevi: a role for MC1R in human fetal development (4)	II
MC1R Mutation	Melanocortin-1 receptor (MC1) genotypes do not correlate with size in two cohorts of medium-to-giant congenital melanocytic nevi (5)	II

Tabelle 7: Genetische Risikofaktoren mit zugehörigen Studien

### 1. Risikofaktor: BRAF/NRAS Mutation

In der im Jahre 2011 publizierten retrospektiven Studie *Lack of BRAFV600E mutations in giant congenital melanocytic nevi in a Chinese population* (41) wurden CMN hinsichtlich einer genetischen BRAF oder NRAS Mutation in chinesischen PatientInnen untersucht:

#### **Methoden:**

Für diese Studie wurden 55 in Paraffin eingebettete Gewebsblöcke, von CMN stammend, herangezogen. Durch DNA-Sequenzierung wurden die CMN hinsichtlich einer BRAF<sup>V600E</sup> oder NRAS Mutation untersucht. Alle 55 PatientInnen waren unter 30 Jahre und das Durchschnittsalter betrug 10 Jahre.

#### **Ergebnisse:**

Die CMN wurden anhand ihres Durchmessers in MCMN (1,5 bis 20 cm) und GCMN (über 20 cm) unterteilt. Außerdem wurden 3 Typen anhand ihrer Lokalisation im Zusammenhang mit Sonnenexposition in chronisch kontinuierlich sonnenexponierte Stellen (Kopf, Hals und Extremitäten), intermittierend sonnenexponierte Stellen (Stamm) und keine sonnenexponierten Stellen (Anogenitalbereich) unterteilt. Die Sequenzierung zeigte in 9 von 55 Fällen (16,3%) eine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation. Hinsichtlich einer Codon 61 NRAS Mutation traten 6 Q61R (CAA zu CGA) und 7 Q61K (CAA zu AAA) Mutationen auf. BRAF<sup>V600E</sup> und NRAS Mutationen kamen niemals zusammen in derselben Probe vor. Außerdem erschienen alle 9 BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen in MCMN (9/37), aber keine in einem GCMN auf, was statistisch signifikant ist ( $p=0,0231$ ). Im Gegensatz dazu gab es keinen Unterschied bei NRAS Mutationen in MCMN und GCMN. Zusätzlich wurde noch untersucht, ob eine Sonnenexposition mit einer dieser Mutationen in Zusammenhang steht. Für BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen war dies nicht der Fall. NRAS Mutationen waren zwar weder in nicht-sonnenexponierter Haut (Anogenitalbereich) noch in intermittierend sonnenexponierter Haut (Stamm), dafür aber in 13 der 36 CMN (36,1%) in chronisch kontinuierlich sonnenexponierter Haut (Kopf, Hals und Extremitäten) festzustellen. Dieser Unterschied in der NRAS Mutationshäufigkeit war statistisch signifikant ( $p=0,0024$ ).

#### **Schlüsselaussage:**

In dieser chinesischen Population war der Unterschied zwischen BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen in MCMN, die alle gefundenen Mutationen beinhalteten, und GCMN signifikant. Während es keinen signifikanten Unterschied im Vorkommen von NRAS Mutationen in GCMN und MCMN gab, traten in GCMN NRAS Mutationen in chronisch kontinuierlich

sonnenexponierten Stellen signifikant häufiger auf als in GCMN, die nur intermittierend einer Sonnenexposition ausgesetzt waren. Da GCMN häufiger maligne entarten, könnten diese Ergebnisse darauf schließen lassen, dass BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen nicht der ausschlaggebende Faktor in der Entwicklung eines GCMN zum Melanom sind.

Eine weitere um 4 Jahre aktuellere prospektive Studie *BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi* (42) aus dem Jahre 2015 beschäftigte sich wiederum mit der Frage der Häufigkeit von BRAF<sup>V600E</sup> und NRAS Mutationen:

#### **Methoden:**

Es wurden prospektiv klinische Daten und Biopsieproben von 66 PatientInnen gesammelt. Nach der DNA-Extraktion wurden diese mittels Sequenzierung auf BRAF<sup>V600E</sup> und NRAS Mutationen untersucht. Da aus der bisherigen Literatur bekannt ist, dass diese beiden Mutationen nicht zusammen auftreten, wurden nur jene Proben, die negativ für eine NRAS Mutation waren, auch auf eine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) untersucht.

#### **Ergebnisse:**

Von den 66 PatientInnen hatten 8 MCMN (1,5 bis 20 cm projizierte Größe im Erwachsenenalter), 21 LCMN (20 bis 40 cm) und 36 GCMN (über 40 cm). Zum Zeitpunkt der chirurgischen Behandlung waren 51 PatientInnen unter 3 Jahre. Die Studienpopulation bestand aus 48 KaukasierInnen (72,7%) und 15 AsiatInnen (22,7%) und dreimal gab es keine diesbezüglichen Daten. Keine/r der asiatischen PatientInnen wies eine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation auf. NRAS Mutationen traten in 51 (77,3%) (14 Fälle mit Q61R, 34 mit Q61K sowie 3 mit zwei Nukleotid Substitutionen) und BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen in 5 Fällen (7,6%) auf. 10 Fälle (15,2%) waren negativ für beide Mutationen. Ein Patient mit zwei Nukleotid Substitutionen entwickelte eine symptomatische Neurokutane Melanose (NCM), während ein zweiter einen GCMN und einen nicht melanozytären Tumor, entwickelte sowie eine positive Familienanamnese für Melanome durch die Großmutter aufwies. 5 PatientInnen, deren melanozytäre Hautveränderung positiv auf NRAS Mutation sowie 2 PatientInnen, deren CMN positiv auf BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen waren, hatten negative DNA-Proben hinsichtlich derselben Mutationen im peripheren Blut.

NRAS Mutationen traten in 5 von 8 (62,2%) MCMN, 15 von 21 (76,2%) LCMN und 29 von 36 (80,6%) GCMN auf. BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen wurden in 1 von 21 (4,8%) LCMN und 4 von 36 (11,1%) GCMN festgestellt. Es gab keine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation in einem MCMN. Alle fünf CMN mit BRAF<sup>V600E</sup> zeigten dermale oder subkutane Knoten, während diese bei NRAS Mutationen nur in 32% vorkamen (p=0,002). Insgesamt zeigten 50% der CMN mit dermalen oder subkutanen Knoten eine NRAS Mutation und 28,6% eine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation. Eine Hypertrichose war signifikant häufiger in CMN mit NRAS Mutationen (p=0,041). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen NRAS und BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen hinsichtlich Größe, Anzahl, Lokalisation, Farbhomogenität oder Oberflächenbeschaffenheit.

### **Schlüsselaussage:**

Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen auch mit LCMN assoziiert sind. Es sollte daher nicht automatisch davon ausgegangen werden, dass LCMN und GCMN nur NRAS und keine BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen enthalten können. Zusätzlich wurde in dieser Studie im Gegensatz zu früherer Literatur keine höhere Prävalenz von BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen in MCMN im Vergleich zu LCMN oder GCMN gefunden. BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen sollten auch nicht zwangsläufig mit einem benignen Verlauf vergesellschaftet werden. Eine weitere neue Erkenntnis ist das signifikant erhöhte Auftreten von dermalen oder subkutanen Knoten bei BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen. Ebenso zeigen NRAS mutierte CMN häufiger Hypertrichose als BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen.

Es wurde bereits bei den vorherigen Studien angedeutet, dass auch eine NRAS Mutation im Codon 61 einen Einfluss auf die Größe und auf den Phänotyp eines CMN haben kann. Die im Jahre 2014 publizierte prospektive Studie *NRAS Mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi* (43) vergleicht mehrere LCMN und GCMN mit MCMN und SCMN hinsichtlich vorhandener Mutationen:

### **Methoden:**

In diese Studie wurden insgesamt 19 PatientInnen mit LCMN oder GCMN und 20 PatientInnen mit MCMN und SCMN als Vergleichsgruppe aufgenommen. Das Durchschnittsalter lag bei 8 Monaten. 7 CMN waren am Kopf, 8 an den Armen und/oder dem Stamm und 4 an den Beinen lokalisiert. In der Kontrollgruppe mit SCMN oder MCMN, betrug das Durchschnittsalter 50 Monate. Die Lokalisationen waren bei 5 Fällen der Kopf,

bei 10 die Arme und/oder der Stamm sowie bei 5 die Beine. Die DNA-Proben wurden mithilfe von 3 Standardtechniken untersucht. NRAS und BRAF Mutationen wurden unter Anwendung der Sanger Sequenzierung getestet. Mutationen in NRAS Exon 3 wurden zusätzlich mittels High-resolution Melting (HRM) und Pyrosequenzierung analysiert, um die Sensitivität der Mutationsdetektion zu verbessern.

### **Ergebnisse:**

Mit diesen 3 erwähnten Techniken konnte bei einem LCMN eine BRAF Mutation aufgezeigt werden. In 16 LCMN oder GCMN zeigten sich NRAS Mutationen, 8 vom Typ pQ61K und ebenso 8 vom pQ61R Typ. Zwei CMN zeigten weder BRAF noch NRAS Mutationen. Weitere 2 LCMN wurden durch zusätzliche Untersuchungen ebenfalls als NRAS Mutation des pQ61R Typs bestätigt. Alles zusammen betrachtet, wurde somit eine NRAS Mutation in 94,7% der LCMN/GCMN (18/19) detektiert. Der letzte LCMN wies eine BRAF Mutation, ohne NRAS Mutation, auf. Um weitere somatische Mutationen, die in der CMN Pathogenese eine Rolle spielen könnten, zu finden, wurde zusätzlich ein Whole-exome Sequencing (WES) bei 5 PatientInnen mit LCMN/GCMN durchgeführt. Das Ergebnis zeigte aber, dass NRAS Mutationen die einzigen sich wiederholenden somatischen Mutationen in LCMN und GCMN blieben. In der Kontrollgruppe mit SCMN/ MCMN wurde in 14 von 20 (70%) SCMN eine NRAS Mutation mit 8 pQ61K (40%) und 6 pQ61R (30%) Typen detektiert. In weiteren 6 von 20 (30%) wurde eine BRAF Mutation festgestellt. Das Mutationsprofil der SCMN unterschied sich demnach dahingehend von jenem der GCMN, dass es mehr CMN mit BRAF Mutationen als mit NRAS Mutationen gab. Zusätzlich wurde durch die Sequenzierung mit hoher Sensitivität nochmals in 9 CMN (45%) eine NRAS Mutation nachgewiesen, während dies bei den LCMN nur in 2 Fällen vorkam.

### **Schlüsselaussage:**

NRAS Mutationen konnten insgesamt in 94,7% der LCMN und 70% der SCMN nachgewiesen werden. Da maligne Tumore für gewöhnlich durch mehrere Mutationen hervorgerufen werden, wurden in 5 PatientInnen mit LCMN bzw GCMN ebenfalls ein WES durchgeführt. Die Ergebnisse in Zusammenschau mit der Literatur lassen aber darauf schließen, dass keine weitere somatische Mutation in Codon 61 verantwortlich für die Entwicklung von CMN ist. BRAF Mutationen wurden in 5,2% der LCMN und 30% der SCMN aufgefunden. Das Risiko einer malignen Entartung geht nicht Hand in Hand mit der Expression einer BRAF Mutation. Man könnte daraus ableiten, dass BRAF Mutationen

weniger wichtig für das Risiko von Melanomentstehung sind als NRAS Mutationen. Um diese Frage aber genau beantworten zu können, sind weitere Studien notwendig.

## 2. Risikofaktor MC1R Mutation

Als letzter genetischer Faktor, der die Entstehung und Entartung von CMN beeinflusst, wird eine Mutation im MC1R Gen behandelt. Die im Jahr 2012 erschienene, retrospektive Studie *Germline melanocortin-1-receptor genotype is associated with severity of cutaneous phenotype in congenital melanocytic nevi: a role for MC1R in human fetal development* (4) thematisiert den Zusammenhang von MC1R Mutationen und der Größe eines CMN:

### **Methoden:**

In diese retrospektive Studie wurden 166 Kinder mit CMN eingeschlossen. Der Vergleich zwischen betroffener und nicht betroffener Haut wurde auf KaukasierInnen nordeuropäischer Herkunft beschränkt, die auch den größten Teil der Studienpopulation ausmachten. Zwei Kontrollgruppen wurden festgelegt. Diese wurden als *Kontrollgruppe A* (aus 60 nicht verwandten Kinder derselben Schule, Straße oder Örtlichkeit wie die betroffenen Kinder) und *Kontrollgruppe B* (300 Kinder aus Großbritannien ohne CMN aus der Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)) gebildet.

### **Ergebnisse:**

Es waren signifikant weniger blonde/hellbraune StudienteilnehmerInnen in der CMN Kohorte als in den *Kontrollgruppen A* und *B*. Zusätzlich gab es weniger dunkelbraune/schwarzhaarige PatientInnen in der CMN Kohorte als in der *Kontrollgruppe A*, während in *Kontrollgruppe B* die Anzahl ähnlich zur CMN Kohorte war. Umgekehrt hatten Kinder mit CMN häufiger rote Haare als in der größeren *Kontrollgruppe B*, während der Unterschied zwischen *Kontrollgruppe A* und der CMN Gruppe nicht signifikant war. Kinder mit CMN hatten häufiger ein rothaariges Elternteil (32 von 107 (30%)) als jene in der *Kontrollgruppe A* (1 von 47 (2%)). In der *Kontrollgruppe B* gab es keine diesbezüglichen Daten. StudienteilnehmerInnen mit CMN besaßen häufiger 2 MC1R Allele als die Kontrollgruppe ( $p=0,0052$ ). In der CMN Kohorte war das Vorhandensein des V92M oder R Allels assoziiert mit einer vermehrten Größe der CMN im Erwachsenenalter. 34% der Kinder mit CMN hatten diesbezügliche eine erst- oder zweitgradige Familiengeschichte. Hypothetisch würde sich, wenn der MC1R Genotyp ein Prädispositionsfaktor für die Entwicklung von CMN wäre, zwischen jenen PatientInnen mit positiver Familienanamnese

für CMN und jenen ohne ein Unterschied im MC1R Genotyp zeigen. Das wurde durch diese Studie mit einer signifikant höheren Prävalenz einer MC1R Variante in den PatientInnen mit positiver Familienanamnese auch bestätigt (91% vs. 59%  $p=0,0062$ ). In Bezug auf das V92M oder R Allel konnte ein ähnliches Vorherrschen in Kindern mit familiärer Prädisposition für CMN im Vergleich zu jenen ohne festgestellt werden (65% vs. 30%  $p=0.018$ ).

### **Schlüsselaussage:**

In dieser Studie konnte einerseits eine Assoziation zwischen Familien mit CMN betroffener Kinder und rothaarigem Phänotyp und andererseits Assoziationen zwischen MC1R Varianten und dem generellen Auftreten von CMN sowie einer ausgedehnteren Größe gezogen werden. Die Resultate zeigen, dass gewisse MC1R Varianten (V92M oder R Allele) das Wachstum von CMN während der Embryogenese fördern. V92M oder R Allele waren somit mit LCMN assoziiert. Eine bedeutende klinische Erwägung ist, dass der Keimbahn MC1R Genotyp verantwortlich für ein überschießendes Risiko für Melanome in PatientInnen mit CMN ist. Das lebenslange Risiko für Melanome aus CMN ist vergleichbar mit dem Risiko für Melanome, die mit MC1R Varianten in der normalen Population vergesellschaftet sind. Es wäre möglich, dass der MC1R Genotyp das Risiko der Entstehung von Melanomen aus größeren CMN erhöht.

Die retrospektive Studie *Melanocortin-1 receptor (MC1) genotypes do not correlate with size in two cohorts of medium-to-giant congenital melanocytic nevi* (5) aus dem Jahr 2020 schließt an die Ergebnisse der soeben behandelten Studie an und thematisiert, ob die Größe der CMN tatsächlich mit MC1R Mutationen korreliert:

### **Methoden:**

In diese Studie wurden 166 PatientInnen mit MCMN, LCMN und GCMN eingeschlossen und in zwei Kohorten geteilt. Die erste, spanische Kohorte bestand aus 113 PatientInnen mit LCMN/GCMN. Die zweite, sogenannte Marseiller Kohorte bestand aus 53 PatientInnen aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen: 3 PatientInnen kamen aus Norwegen, 11 aus Frankreich, 2 aus Kanada und 37 aus den USA. Es wurden nur PatientInnen mit Phototyp I bis IV eingeschlossen. Zusätzlich gab es noch eine Kontrollgruppe aus 259 Personen, um die Häufigkeit von MC1R Varianten in der spanischen Bevölkerung zu vergleichen.

### **Ergebnisse:**

Beide Kohorten waren ähnlich in ihrer klinischen und phänotypischen Erscheinung, außer hinsichtlich des Vorkommens von multiplen CMN. PatientInnen mit >50 multiplen CMN waren beinahe doppelt so häufig in der Marseiller Kohorte vertreten wie in der spanischen Kohorte. Es wurden 9 wiederkehrende MC1R Varianten sowie 6 ungewöhnliche MC1R Varianten angezeigt. Obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten hinsichtlich der Prävalenz des MC1R Genotyps gefunden wurde, zeigte sich in spanischen PatientInnen ein kleinerer Ausschnitt an verschiedenen MC1R Varianten. Zuerst wurde evaluiert, ob MC1R Varianten einen Einfluss auf den Phänotyp der CMN haben. Dabei wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von MC1R Varianten und der PAS oder der anatomischen Lage festgestellt. Bezugnehmend auf die Studie *Germline melanocortin-1-receptor genotype is associated with severity of cutaneous phenotype in congenital melanocytic nevi: a role for MC1R in human fetal development* (4) wurde besonders auf eine Verbindung zwischen einer p.V92M Variante oder eines R Allels mit der PAS dieser CMN geachtet. In dieser Studie wurden aber keine Assoziationen zwischen einer p.V92M Variante und der PAS der CMN festgestellt, wenn alle Personen aus den Kohorten zusammen analysiert wurden. Das Vorhandensein einer R Variante allein oder mit p.V92M Varianten war auch nicht mit der CMN Größe vergesellschaftet. Bei der Beurteilung der einzelnen Kohorten für sich, wurde in der spanischen Kohorte festgestellt, dass die p.V92M Variante seltener in CMN PatientInnen mit großer PAS auftrat ( $p=0,025$ ). Die p.V92M Variante wurde in 12,9% und 18,2% der spanischen MCMN und LCMN, aber nur in 1,7% der GCMN gefunden. Es gab auch keine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl an multiplen CMN und dem Auftreten einer p.V92M Variante in beiden CMN Kohorten. Zusätzlich wurden die spanischen CMN PatientInnen mit 259 TeilnehmerInnen aus der Kontrollgruppe verglichen. Obwohl kein statistischer Unterschied hinsichtlich der Prävalenz von MC1R Varianten in beiden CMN Gruppen gefunden wurde, trat eine höhere, wenn auch nicht statistisch signifikante, Anzahl heterozygoter oder homozygoter Genotypen in CMN im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Im Gegensatz dazu waren p.V92M Varianten und sämtliche R Allele ähnlich oft zwischen CMN PatientInnen und den Kontrollindividuen vorhanden.

### **Schlüsselaussage:**

Im Vergleich zu der UK Kohorte (4) wurden in diese Studienpopulation beinahe doppelt so viele CMN PatientInnen ( $n=166$  zu  $n=84$ ) mit mehr GCMN (58% zu 49%) eingeschlossen.

Es gab in dieser Studie, im Gegensatz zur früheren Studie, keine Assoziation zwischen p.V92M allein oder zusammen mit R Allelen und einer größeren PAS. Bei der separaten Untersuchung der Kohorten konnte festgestellt werden, dass das Vorkommen einer p.V92M Variante im Gegenteil sogar vor der Entwicklung eines größeren CMN in der spanischen Kohorte schützen könnte. In der spanischen Kohorte trugen weniger Personen MC1R Varianten und hatten eine niedrigere Frequenz von p.V92M im Vergleich zu der Marseiller Kohorte, die mehre Bevölkerungsgruppen repräsentierte. Die Prävalenz des MC1R Genotyps war ähnlich zwischen der Marseiller (52% der GCMN) und der UK Kohorte (4) (54% der CMN). Obwohl diese Studie darauf schließen lässt, dass MC1R Mutationen nicht mit der Größe von CMN vergesellschaftet sind, kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine MC1R Mutation ein Risikofaktor für die CMN Entstehung, vor allem bei Trägern von MC1R Varianten in beiden Allelen, ist. Weitere Studien sind erforderlich, um eine diesbezügliche Rolle näher zu beleuchten.

#### ***III.IV. Suchergebnisse: Therapie***

Entsprechende Literatur für den zweiten Teil der Forschungsfrage, der sich mit der Therapie auseinandersetzt, wurde ebenfalls durch Datenbanksuche in PubMed und WOS gefunden. Von den anfangs 1.156 Ergebnissen konnten durch schrittweise Elimination jene Studien ausgeschlossen werden, die den formellen und inhaltlichen Einschlusskriterien nicht entsprachen oder ein zu niedriges Evidenzlevel erfüllten. Dadurch hat sich die Anzahl der Studien auf 11 reduziert.

#### ***III.V. Auswertung der Ergebnisse: Therapie***

Die verbliebenen 11 Studien behandeln sowohl chirurgische Therapien, die derzeit als Goldstandard, vor allem in der Behandlung von LCMN und GCMN, gelten, als auch alternative, nicht chirurgische Behandlungsmethode und zum Teil auch einen Vergleich dieser beiden Ansätze. Im nächsten Abschnitt werde diese 11 Studien vorgestellt.

### III.V.a. chirurgische Behandlungsmethoden

Bei einer chirurgischen Behandlung wird zuerst der CMN exzidiert. Diese Exzision kann entweder über die gesamte Fläche oder nur über einen Teil erfolgen. Des Weiteren ist eine Entfernung in nur einem Schritt genauso möglich, wie als Serienexzision in mehreren Behandlungsschritten. Nach der Exzision muss die Exzisionsstelle wieder verschlossen werden. Sollte ein primärer Verschluss, bspw aufgrund der Größe nicht möglich sein, wird die Exzisionsstelle oftmals sekundär verschlossen. Hierbei gibt es neben einer Vergrößerung des Gewebes mittels Gewebsexpander auch die Möglichkeit, die entsprechende Stelle durch Hauttransplantat oder Lappen zu bedecken. Eine zusätzliche Schwierigkeit bietet die Behandlung von CMN an ästhetisch anspruchsvollen Stellen, wie dem Gesicht.

In weiterer Folge werden jene Studien über chirurgische Behandlungsmethoden näher beleuchtet, die sowohl die inhaltlichen als auch die formellen Einschlusskriterien dieser Literaturarbeit erfüllen und zudem ein ausreichendes Evidenzlevel aufweisen.

#### *1. chirurgische Behandlungsmethoden für LCMN/GCMN*

In der nachfolgenden Tabelle 8 sind die Behandlungsarten sowie Titel all jener Studien mit ihren Evidenzlevel nach der „Evidence Rating Scales for Therapeutic Studies“ (31) aufgeschlüsselt, die in den letzten 10 Jahren chirurgische Behandlungsmethoden von LCMN/GCMN thematisiert haben.

Behandlungsart	Titel der Studie	ASPS Evidenzlevel
Exzision	Management of challenging congenital melanocytic nevi: Outcomes study of serial excision (44)	III
Exzision	Burn Unit Experience Treating Giant Melanocytic Nevi: 10-Year Review (45)	III
Exzision vs. Kürettage	Giant Congenital Melanocytic Nevus - Report From 30 Years of Experience in a Single Department (19)	III
Exzision (Gesicht)	Long-term outcomes of surgical management in the patients with facial congenital melanocytic nevi (46)	III
Exzision (Gesicht)	Surgical management of giant congenital melanocytic nevus of face in the adult – outcomes and experience (47)	III

Tabelle 8: chirurgische Behandlung von LCMN/GCMN mit zugehörigen Studien

In der retrospektiven Studie *Management of challenging congenital melanocytic nevi: Outcomes study of serial excision* (44) wurde die Behandlung von CMN mittels Serienexzision, Hauttransplantat oder Gewebsexpander hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile miteinander verglichen:

### **Methoden:**

PatientInnen, deren CMN in den Jahren von 2007 bis 2013 mithilfe der Serienexzision behandelt wurden, wurden in diese Studie eingeschlossen, wenn der CMN zumindest drei Exzisionen bis zur vollständigen Entfernung benötigte und dieser ebenso alternativ mit Hauttransplantaten oder Gewebsexpander behandelt hätte werden können. Da der initiale Zeitpunkt einer malignen Entartung aus LCMN vor dem dritten Lebensjahr liegt, wurde eine Resektion, sofern möglich, ab dem sechsten Lebensmonat empfohlen, da ab diesem Zeitpunkt das Risiko einer Anästhesie bei Kindern äquivalent zu jenem bei Erwachsenen ist. Dadurch kann der gesamte CMN so stufenweise noch vor dem dritten Lebensjahr entfernt werden. Aufgrund der maximalen Dehnbarkeit der Haut am Skalp eines Neugeborenen, wurde mit der Entfernung von CMN in diesem Bereich bereits ab dem dritten Lebensmonat begonnen.

### **Ergebnisse:**

In diese Studie wurden insgesamt 21 PatientInnen mit CMN eingeschlossen. Die CMN waren in 38,1% an den unteren Extremitäten, in 33,3% am Kopf/Hals, in 14,3% an den oberen Extremitäten und ebenfalls in 14,3% am Stamm lokalisiert. Durchschnittlich wurden 3,5 Operationen mit Behandlungspausen von 8,2 Monaten benötigt. Der durchschnittliche Follow-up Zeitraum betrug 4,1 Jahre. In diesem Zeitraum trat in 2 von 72 (2,7%) Behandlungen eine Wunddehiszenz als Komplikation jeweils an der unteren Extremität auf. Eine weitere Komplikation war ein Serom am Rücken, welches mittels Drainage behandelt wurde. Die Gesamtkomplikationsrate lag somit bei 4,2% (3/72). Alle CMN stellten sich histopathologisch als benigne dar.

Die Vorteile von Serienexzisionen im Vergleich zu Behandlungen mit Hauttransplantat oder Gewebsexpander sind einerseits die Einfachheit dieser Technik, da die Haut vor dem Verschluss lediglich weitreichend unterminiert werden muss. Andererseits sind die Behandlungen kürzer und können ambulant erfolgen. Die PatientInnen weisen nach einem solchen Eingriff außerdem nur eine einzige lineare Narbe auf. Trotz dieser Vorteile gibt es anatomische Regionen, wie das Augenlid oder die Ohrregion, wo Serienexzisionen nicht möglich sind, da das dort vorhandene Gewebe nicht ausreicht, um die Wunde adäquat zu

verschließen. Ebenso ist es sinnvoller, bei LCMN am Skalp in älteren Kindern, deren Hautelastizität bereits herabgesetzt ist, einen Gewebsexpander zu benutzen. Bei CMN, wo sich keine unbeteiligte Haut an beiden Enden des CMN finden lässt, wie zB bei zirkulären CMN an den Extremitäten, ist ebenfalls ein Hauttransplantat oder Gewebsexpander eine bessere Wahl als die Serienexzision.

Alternativ kann auch ein Verschluss mit Hauttransplantaten angewendet werden, was den Vorteil hat, dass für den Wundverschluss nur einer Behandlung benötigt wird. Nachteile hierbei sind allerdings, dass sich die Empfängerseite als haarloser Patch mit zirkulärer Narbe und Farbinkompatibilität mit der angrenzenden Haut präsentieren kann und zusätzlich eine Narbe an der Entnahmestelle des Hauttransplantats zurückbleibt.

Auch ein Gewebsexpander kann alternativ verwendet werden. Dabei sind mehrere Eingriffe erforderlich: eine initiale Operation zur Platzierung des Expanders, multiple Füllungsvorgänge und eine weitere großen Operation, um zuerst den Expander und anschließend den CMN zu entfernen sowie um die Wunde mit dem expandierten Hautlappen zu rekonstruieren, benötigt. Der Vorteil eines Gewebsexpanders im Vergleich zum Hauttransplantat ist, dass die Wunde mit der angrenzenden Haut bedeckt wird und dadurch eine bessere Farbkompatibilität bietet. Die Technik der Gewebsexpansion mittels Expander ist jedoch sehr anspruchsvoll. Komplikationen, wie Infektionen oder Fehlpositionierungen des Expanders, können das verfügbare Spendergewebe auch minimieren. Das Füllen des Expanders kann zudem beschwerlich sein, da es häufige Konsultationen mit sich bringt und schmerzvoll für die PatientInnen sein kann. Rotationen und Transpositionen können außerdem zu längeren, sichtbareren Narben als bei der Serienexzision führen.

### **Schlüsselaussage:**

Eine Limitation dieser Studie ist, dass ein valider Vergleich aller drei Techniken nicht möglich ist, da aufgrund der Heterogenität der CMN alle drei Behandlungsmethoden in ein und denselben CMN hätten angewendet werden müssen. Diese Studie hat allerdings gezeigt, dass die Entfernung von CMN mittels Serienexzision effektiv war und PatientInnen danach nur eine einzelne lineare Narbe haben. Serienexzisionen sollten, falls möglich, daher die bevorzugte operative Behandlungsmethode für CMN sein.

Auch die Autoren der retrospektiven Studie *Burn Unit Experience Treating Giant Melanocytic Nevi: 10-Year Review* (45) aus dem Jahr 2011 beschäftigen sich mit der chirurgischen Behandlung von GCMN:

**Methoden:**

Für diese Studie wurden alle PatientInnen, die in einem Zeitraum von 2000 bis 2009 mit der Diagnose GCMN behandelt wurden, eingeschlossen. Insgesamt trafen diese Kriterien in 36 Fällen zu. Die meisten PatientInnen wurden zum ersten Mal zwischen dem ersten und zehnten Lebensjahr vorstellig (64%). 22% kam das erste Mal im Alter zwischen 11 und 20 Jahren. Keine/r war bei initialer Vorstellung jünger als 1 oder älter als 20 Jahre. Am häufigsten kam nur ein CMN vor. Die häufigste Lokalisation der CMN war das Gesicht (64%), gefolgt vom Skalp (17%) und dem Rücken (17%). Kein CMN zeigte bei Entfernung eine maligne Veränderung.

**Ergebnisse:**

Die am häufigsten eingesetzte Behandlungsmethode war die Serienexzision (55%) und danach die Exzision mit Deckung durch Vollhauttransplantat (33%) sowie durch Spalthauttransplantat (14%). Gewebsexpander wurden in 28% der Fälle angewendet. Bei 5 PatientInnen (14%) kam sowohl ein Gewebsexpander als auch ein Hauttransplantat zum Einsatz. 33% wurden nur einmal behandelt, während 28% 5 oder mehr Behandlungen benötigten. Durchschnittlich wurden 3,4 Behandlungen benötigt. Komplikationen traten in Form von Wunddehiszenz (2), Wundinfektion (1), Fehlpositionierung des Gewebsexpanders (1) und Fehlfunktion des Hauttransplantats (1) auf. Interventionen sollten aufgrund des Risikos einer malignen Entartung, den psychologischen Vorteilen und der besseren PatientInnentoleranz von Methoden wie Gewebsexpandern, so früh als möglich durchgeführt werden soll. In dieser Studie betrug das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung 7 Jahre. Das weist auf die Tatsache hin, dass PatientInnen oft zu spät vorstellig werden, weshalb es mehr Aufklärungsarbeit benötigt, um eine frühere Vorstellung zu gewährleisten. Hinsichtlich der Wahl der Verschlusstechnik tendieren die AutorInnen dieser Studie zu Serienexzisionen mit direktem Verschluss, wenn diese in drei oder weniger Stufen durchgeführt werden können. Serienexzisionen sind weniger arbeitsintensiv und komplikationsärmer als Gewebsexpander. Da Verbrennungsverletzungen ähnlich behandelt werden wie CMN, profitieren auch CMN PatientInnen von der speziellen interdisziplinären Versorgung für Verbrennungsverletzte.

**Schlüsselaussage:**

Die Therapie der Wahl in dieser Studie war eine Serienexzision, wenn diese in 3 oder weniger Stufen durchführbar war. Hinsichtlich des Zeitpunkts wird empfohlen, dass Personen so früh als möglich, d.h. bereits bei initialer Vorstellung, behandelt werden. Da das

Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in dieser Studie 7 Jahre war, sollte eine vermehrte Aufklärungsarbeit durchgeführt werden, um dieses Alter herabzusetzen. Einen weiteren Vorteil bringt, aufgrund der Ähnlichkeit in der Behandlung von Verbrennungen und CMN, die Einbindung eines interdisziplinären Verbrennungsteams bei der Behandlung von CMN PatientInnen.

In einer weiteren, im Jahre 2015 publizierten, retrospektiven Studie *Giant Congenital Melanocytic Nevus - Report From 30 Years of Experience in a Single Department* (19) wird zwischen der Entfernung in allen Hautschichten mittels Exzision und jener in Teilen der Hautschichten mittels Kürettage verglichen:

#### **Methoden:**

In dieser Studie wurden PatientInnen mit GCMN Behandlungen zwischen Jänner 1981 und Dezember 2010 aufgenommen. Es wurden 35 Fälle gefunden, die für diese Studie geeignet waren.

#### **Ergebnisse:**

Das durchschnittliche Alter der StudienteilnehmerInnen betrug 5,5 Jahre. 25 der 35 PatientInnen wurden chirurgisch behandelt, den Übrigen wurde eine jährliche bzw zweijährliche lebenslange Kontrolle angeboten. Die initiale chirurgische Behandlung wurde in einem Durchschnittsalter von 3,7 Jahren durchgeführt. Von den Personen wurden 16 mittels Kürettage, und 9 mittels Exzision (1 davon mittels Serienexzision) behandelt. Hinsichtlich des Verschlusses wurde der Gewebsexpander (5), das Vollhauttransplantat (2) oder das Spalthauttransplantat (1) gewählt. Von den 16 Kürettage PatientInnen benötigten 4 (25%) eine nicht geplante zusätzliche Behandlung, um das kosmetische Ergebnis zu verbessern oder eine Komplikation zu behandeln. Bei den 9 PatientInnen mit Exzision war eine zusätzliche Behandlung in 4 Fällen erforderlich. Eine Repigmentierung nach Kürettage zeigte sich in 6 Fällen (38%). Das kosmetische Gesamtergebnis war in 76% der chirurgisch behandelten PatientInnen zufriedenstellend, in 16% nicht zufriedenstellend und in 8% nicht bekannt. Kein Fall wies während eines durchschnittlichen Follow-ups von 11 Jahren eine maligne Entartung auf und in nur einer Patientin zeigte sich eine epitheliale Dysplasie.

#### **Schlüsselaussage:**

Es stellt sich die Frage, ob eine prophylaktische Exzision sinnvoller ist als die weniger invasive Kürettage. Eine Kürettage ist simpel und kann relativ atraumatisch mit minimalem

Blutverlust durchgeführt werden. Einen Nachteil bildet aber das Risiko einer Repigmentierung. Diese kann zeitnah nach der Kürettage oder zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Das Risiko einer malignen Entartung könnte durch die simple numerische Reduktion von Nävi Zellen, die sich meistens im superfiziellen Teil der Dermis befinden und somit durch Kürettage entfernt werden, minimiert werden. Für einen sicheren Nachweis sind jedoch größere und längere Studien notwendig. Hinsichtlich des idealen Zeitpunktes einer chirurgischen Intervention empfehlen viele AutorInnen eine frühe Operation aufgrund der Elastizität des Gewebes in jungen Jahren und dem steigenden Risiko einer Malignität ab dem Alter von 3 Jahren. Das durchschnittliche Alter für die initiale Therapie lag in dieser Studie bei 3,7 Jahren. Durch Kürettage wurde dieses Alter herabgesetzt, da dieses Verfahren bereits vor der 8. Lebenswoche durchgeführt werden kann. Die Studie zeigt eine Tendenz dahingehend, dass Exzisionen erst in einem späteren Alter (Durchschnittsalter 11,2 Jahre) durchgeführt werden. Jeder GCMN ist aber einzigartig und benötigt daher einen individuellen Therapieplan. Eine Kürettage kann in selektierten Fällen eine Alternative für chirurgische Exzisionen darstellen, bspw dann, wenn eine Zuweisung in den ersten Lebenswochen erfolgt oder wenn eine Exzision aufgrund der Lokalisation oder Größe schwierig ist.

Eine zusätzliche Schwierigkeit stellt die Behandlung von CMN an ästhetisch und funktionell besonders anspruchsvollen Lokalisationen wie dem Gesicht dar. In der retrospektiven Studie *Long-term outcomes of surgical management in the patients with facial congenital melanocytic nevi* (46) wurden verschiedene chirurgische Behandlungsmethoden sowie das Langzeitergebnis für faziale CMN thematisiert:

#### **Methoden:**

In Nord-Ost Thailand wurden medizinische Daten von PatientInnen mit LCMN/GCMN im Gesicht auf ihre Eignung für diese Studie geprüft. Zwischen 1993 und 2011 konnten dadurch 20 Fälle fazialer CMN in diese Studie eingeschlossen werden. Die Mehrheit der StudienteilnehmerInnen hatte einen einzelnen CMN (19 PatientInnen; 95%) und ein Patient (5%) hatte zwei CMN.

#### **Ergebnisse:**

Die Palette an chirurgischen Behandlungen der CMN in dieser Studie beinhaltete Serienexzisionen, Exzisionen mit Vollhauttransplantat, Exzisionen mit gemischtem

Transplantat, Exzisionen mit Lokallappen und Exzisionen mit Gewebsexpander. Eine Person erhielt weder eine chirurgische Behandlung noch ein entsprechendes Follow-up. Von den verbleibenden 19 PatientInnen zeigte niemand eine Melanomentstehung und alle waren zufrieden mit ihrer Behandlung. Die meisten StudienteilnehmerInnen hatten ein gutes funktionelles und ästhetisches Ergebnis. Eine Person zeigte eine hypertrophe Narbe im Gesicht, eine weitere eine milde Ektropie des unteren Augenlides und zwei eine Hyperpigmentierung der transplantierten Region.

Die Entscheidung zur Behandlung eines CMN muss individuell erfolgen. Ein chronischer Pruritus, Ulzerationen und Infektionen stellen, neben der Prävention von Melanomen, eine Indikation zur chirurgischen Exzision von LCMN/GCMN dar. Das Ziel der chirurgischen Behandlung ist die Entfernung des CMN, bei gleichzeitigem akzeptablem Level an Funktion und gutem kosmetischem Ergebnis. Da Melanome in LCMN/GCMN auch in den ersten Lebensjahren entstehen können, sollte eine Entfernung so früh als möglich durchgeführt werden. Während es eine Vielzahl an chirurgischen Methoden gibt, ist auch teilweise eine Kombination der einzelnen Techniken sinnvoll und zielführend. Von den 20 CMN dieser Studie wurden bei 3 PatientInnen ein Gewebsexpander, bei 11 Vollhauttransplantate und bei 2 eine Serienexzision angewendet. Die Methoden wurden anhand der Pigmentierung, des malignen Potenzials und der anatomischen Lokalisation ausgewählt. Eine Serienexzision ist aufgrund der anatomischen Verzerrung und funktionellen Beeinträchtigung für faciale CMN weniger geeignet als für CMN am Stamm oder an den Extremitäten. Diese Technik wurde für MCMN an der nasolabialen Falz und oralen Kommissur angewendet. Gute Langzeitergebnisse für Vollhauttransplantate der postaurikulären Region konnten in 11 Fällen festgestellt werden. Eine Hyperpigmentierung des Vollhauttransplantats trat in 2 Fällen auf. Die Spenderhaut stammte hier aus der Gesäßregion, was weniger empfehlenswert für Vollhauttransplantate im Gesicht sein könnte. Sonnenprotektion und ein korrektes Management wird für PatientInnen mit einem erhöhten Risiko zur Prävention einer Hyperpigmentierung empfohlen. Gewebsexpander für LCMN/GCMN im Gesicht sind eine hilfreiche Technik, um den Lappen zu vergrößern und dadurch einen ästhetischen und funktionellen Mehrwert zu erzielen. In einem Fall wurde ein Lappen mit Haaren dazu verwendet die Augenbraue zu rekonstruieren.

### **Schlüsselaussage:**

Wenn eine Exzision empfohlen wird, muss dies unter Berücksichtigung des CMN, der physischen und sozialen Entwicklung des Kindes und vor allem des Gesichtswachstums erfolgen. Die Exzision und Rekonstruktion von LCMN im Gesicht sollte früh, innerhalb der

ersten Lebensjahre, begonnen werden. Eine gute Wahl für die Rekonstruktion im Gesichtsbereich sind Vollhauttransplantationen oder Lappen. Eine vergleichende Evaluation der Rekonstruktionsmethoden, eine multidisziplinäre Behandlung sowie ein Langzeit Follow-up sind essenzielle Bestandteile einer zufriedenstellenden Behandlung.

Eine weitere retrospektive Studie *Surgical management of giant congenital melanocytic nevus of face in the adult – outcomes and experience* (47) aus dem Jahre 2018 beschäftigt sich ebenfalls mit fazialen CMN:

#### **Methoden:**

Es wurden retrospektiv alle PatientInnen über 14 Jahre mit CMN im Gesicht, deren CMN chirurgisch behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Das ästhetische Ergebnis wurde in gut, moderat oder schlecht eingeteilt. Alle StudienteilnehmerInnen erhielten ein Follow-up und wurden bei allen Kontrolluntersuchungen auf maligne Veränderungen untersucht. 17 PatientInnen mit GCMN wurden eingeschlossen. Das Alter variierte zwischen 14 und 24 Jahren (Durchschnittsalter 18,6 Jahre).

#### **Ergebnisse:**

Gewebsexpander wurden bei 12 CMN verwendet, in 9 Fällen als einzige Methode und in 3 in Kombination. Die Expandergröße und -form wurde in Anbetracht der Lokalisation und der vorhandenen Spenderhaut ausgesucht. Die Dauer der Expanderbehandlung war ebenfalls von diesen Faktoren abhängig und lag zwischen 3 und 4 Monaten. Multiple Expander wurden in 4 Fällen simultan verwendet. Beinahe alle (11/12) PatientInnen benötigten mehrere Sitzungen, wobei eine Abkühlphase von 6 Monaten beachtet wurde. In einem Fall wurde eine Spalthauttransplantation durchgeführt. 4 PatientInnen erhielten eine Vollhauttransplantation, die supraklavikulär (2) und an der Leiste (2) entnommen wurde. Postoperative Hyperpigmentierung wurde in zwei Fällen festgestellt. Ein freier Gewebstransfer mittels Lappen war die Therapie der Wahl in 3 Fällen. Hierfür wurde ein Radialislappen des Unterarmes entnommen. Es gab keine lappenbezogenen Komplikationen. In einem Fall wurde eine Unförmigkeit des oberen Augenlides beobachtet, was eine Korrektur erforderlich machte. Sekundäre Behandlungen wurden in 15 PatientInnen benötigt, entweder um eine Komplikation zu behandeln oder um das Endergebnis zu verbessern. Nach einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 16,2 Monaten gab es keine malignen Transformationen. Ein CMN im Gesicht sollte idealerweise innerhalb

von 6 Monaten bis 1 Jahr nach der Geburt oder so früh als möglich entfernt werden. Eine chirurgische Therapie bleibt der Standard, besonders bei großen Läsionen in ästhetisch- und funktionell wichtigen Lokalisationen. Gewebsexpander sind geeignet, da sie sich das lokale Gewebe zunutze machen. Spalt- und Vollhauttransplantate zeigen eine variable Anzahl an Narbenbildungen und sind deshalb nicht im Gesicht zu verwenden. Lokale Lappen, wie Stirn-, Rhomboid- und andere Rotationslappen, sind vor allem für SCMN/MCMN geeignet. Lokale Lappen ohne Expander wurden in dieser Studie nicht verwendet. Freie Lappentransplantationen haben an Beliebtheit gewonnen und können zu einer optimalen Hautqualität beitragen. Radialis-, Skapular- und Leistenlappen bieten eine gute Qualität und sind somit auch für das Gesicht geeignet.

**Schlüsselaussage:**

Die besten ästhetischen Resultate wurden in dieser Studie mit dem Gewebsexpander und der freien Lappentransplantation erreicht, gefolgt von Spalthaut- und Vollhauttransplantationen. Die Anzahl der StudienteilnehmerInnen in dieser Studie war jedoch zu klein, um einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsmethoden zu erkennen. Schnellere und einfachere chirurgische Verfahren sind aber vor allem im Gesicht nicht immer die bessere Wahl.

*2. chirurgische Behandlungsmethoden für SCMN/MCMN*

Da das Risiko einer malignen Entartung bei SCMN/MCMN geringer ist, gibt es kontroverse Ansichten darüber, ob ein solcher CMN prophylaktisch oder erst nach regelmäßigen Kontrollen bei Auffälligkeiten entfernt werden sollte. In Tabelle 9 ist der Titel jener Studie, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt, mit dem dazugehörigen Evidenzlevel nach der „Evidence Rating Scales for Therapeutic Studies“ (31) aufgelistet.

Behandlungsart	Titel der Studie	ASPS Evidenzlevel
Exzision vs. Abwarten	Management of Small and Intermediate Congenital Nevi: A Nationwide Survey in Italy (48)	III

Tabelle 9: chirurgische Behandlung von SCMN/MCMN mit zugehöriger Studie

Die im Jahr 2013 publizierte, retrospektive Studie *Management of Small and Intermediate Congenital Nevi: A Nationwide Survey in Italy* (48) vergleicht landesweit Behandlungsmethoden von SCMN/MCMN in Italien:

## **Methoden:**

Für die Studie wurden italienische Krankenhäuser mit mehr als 200 Betten (n=285) berücksichtigt und nach der Anzahl der Betten unterteilt (200 bis 399 Betten (n=145) und >400 Betten (n=140)). Die Krankenhäuser wurden mittels zufälliger Auswahl anhand der Bettenanzahl und der geographischen Verteilung in Zentren eingeteilt (n=120 Zentren). Die Zentren wurden anschließend anhand der Anzahl an neu diagnostizierten Melanomen pro Jahr in „low- volume“ ( $\leq 25$  Diagnosen pro Jahr) und „high-volume“ Zentren (>25 Diagnosen pro Jahr) unterschieden. 2 bis 3 ÄrztInnen eines jeden Zentrums wurden hinsichtlich der dortigen Behandlung befragt.

## **Ergebnisse:**

In 11% der italienischen Krankenhäuser wurde eine prophylaktische Exzision von SCMN bei Kindern durchgeführt, wobei es keinen Unterschied zwischen „low-“ oder „high-volume“ Zentren gab. In den verbleibenden 89% wurde ein periodisches klinisches Monitoring der Exzision vorgezogen. Die Häufigkeit der Kontrollen variierte zwischen 6 Monaten und 2 Jahren mit wenigen Krankenhäusern, die eine zusätzliche Untersuchung nur in der Adoleszenz (1%) empfohlen oder wenn es zu Auffälligkeiten kam (6%). Eine Kontrolluntersuchung alle 6 Monate wurde öfters in „low- volume“ Zentren empfohlen als in „high- volume“ Zentren (60% vs. 25%  $p < 0,001$ ), während zu einer Kontrolluntersuchung in jährlichen Intervallen von 43% der „high- volume“ Zentren im Vergleich zu 30% der „low- volume“ Zentren geraten wurde. Einen Unterschied zwischen „high-“ und „low-volume“ Krankenhäusern gab es auch hinsichtlich des zweijährigen Monitorings (20% vs. 4%;  $p = 0,01$ ). MCMN wurden bei Kindern prophylaktisch zweimal so häufig entfernt als SCMN (11% vs. 22%). Wenn für MCMN bei Kindern ein periodisches Monitoring empfohlen wurde, wurde dieses in „low-volume“ Krankenhäuser generell alle 6 Monate durchgeführt (61% vs. 25%  $p < 0,001$ ), während „high-volume“ Zentren dazu tendierten 1-Jahres Intervalle beizubehalten (58% vs. 34%;  $p = 0,005$ ). Ein zweijährliches Monitoring war für MCMN im Vergleich zu SCMN weniger häufig (5% vs. 12%). Wenn Kinder behandelt wurden, wurde eine komplette chirurgische Exzision durchschnittlich in 62% der Krankenhäuser empfohlen (71% der high-volume Krankenhäuser vs. 55% der low-volume Krankenhäuser).

Eine prophylaktische Exzision von SCMN im Erwachsenenalter wurde häufiger durchgeführt als im Kindesalter (24% vs. 11%) ohne signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Zentren. Die verbleibenden 76% SCMN im Erwachsenenalter wurden mittels periodischen Monitorings überwacht. Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate wurden

häufiger in „low-volume“ Zentren (54% vs. 33%;  $p=0,04$ ) angewendet, während mehr „high-volume“ Zentren ein klinisches Monitoring in jährlichem Turnus empfohlen (50%). 2-Jahres Intervalle wurden nur in „high-volume“ Krankenhäusern angeraten (7%). Bei Erwachsenen war die Anzahl der Krankenhäuser, die Exzisionen von MCMN (41%) durchführten beinahe doppelt so hoch als von SCMN (24%). Prophylaktische Behandlungen im Erwachsenenalter bestanden aus einer vollständigen Exzision in 78% der Krankenhäuser. Periodisches klinisches Monitoring für MCMN im Erwachsenenalter wurde in 60% der Krankenhäuser, am öftesten in jährlichen Intervallen (51%) oder kürzeren sechsmonatigen Intervallen (42%) empfohlen. Kontrolluntersuchungen alle 2 Jahre fanden nur in 3% der „high-volume“ Krankenhäusern statt.

Das absolute Risiko für SCMN/MCMN wird allgemein als niedrig angesehen. Unnötige chirurgische Behandlungen können durch eine „*wait and see*“ Strategie vermieden werden. Das tatsächliche lebenslange Risiko der Melanomentwicklung könnte aber aufgrund des jungen Alters der PatientInnen in vielen Studien unterschätzt werden. Deshalb sollten sowohl SCMN als auch MCMN zeitlebens beobachtet werden. Eine Dermoskopie erscheint bei der Evaluation von superfiziellen CMN als sinnvoll. Besonders symmetrische und homogene SCMN können durch periodische klinische Untersuchung, Dermoskopie sowie Selbstbeobachtung monitiert werden. Wenn suspekta Veränderung auffallen, sollte der CMN entfernt werden.

### **Schlüsselaussage:**

Periodisches klinisches Monitoring von SCMN und MCMN im Kindesalter wird in „high-volume“ Krankenhäusern jährlich durchgeführt. Im Vergleich dazu tendieren „low-volume“ Krankenhäuser zu einem sechsmonatigen Intervall. Außerdem werden in „low-volume“ Zentren Erwachsene mit SCMN alle 6 Monate und Erwachsene mit MCMN jährlich kontrolliert. Das bedeutet, dass in diesen Zentren, SCMN bei Erwachsenen häufiger als MCMN monitiert werden, auch wenn Letztere ein potenziell höheres Risiko der malignen Entartung zu haben scheinen. Eine prophylaktische chirurgische Exzision von MCMN findet in doppelt so vielen Zentren wie bei SCMN statt. Dies ist sowohl in Kindern als auch Erwachsenen ähnlich; jedoch ist die Anzahl der Zentren, die Exzisionen im Erwachsenenalter durchführen, allgemein deutlich höher. Viele KlinikerInnen sind der Meinung, dass chirurgische Exzisionen nach der Pubertät aufgrund des steigenden Risikos für Melanome ratsam sind. Periodische klinische Kontrolluntersuchungen bleiben aber ein wichtiges Werkzeug, um Melanome frühzeitig zu erkennen.

### III.V.b. nicht chirurgische Behandlungsmethoden

Neben den bereits besprochenen chirurgischen Therapien gibt es auch nicht chirurgische Behandlungsmethoden, die nach derzeitigem Wissensstand als Alternativbehandlung in gewissen Fällen angesehen werden. Die Titel jener Studien, die sich mit diesen nicht chirurgischen Behandlungsmethoden befassen, sind mit dem dazugehörigen Evidenzlevel nach der „Evidence Rating Scales for Therapeutic Studies“ (31) in Tabelle 10 erfasst.

Behandlungsart	Titel der Studie	ASPS Evidenzlevel
Laserkombination	Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse Carbon Dioxide and Frequency Doubled Q-Switched Nd-Yag laser (20)	III
Laserkombination	A study of the efficacy of carbon dioxide and pigment-specific lasers in the treatment of medium-sized congenital melanocytic naevi (21)	III
IPL vs. IPL + Laser	Intense Pulsed Light Alone and in Combination with Erbium Yttrium-Aluminum-Garnet Laser on Small-to-Medium Sized Congenital Melanocytic Nevi: Single Center Experience Based on Retrospective Chart Review (22)	III
Laser vs. Kombinations-therapie	Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic nevi (23)	III

Tabelle 10: nicht chirurgische Behandlung von CMN mit zugehörigen Studien

In der im Jahre 2012 publizierten, retrospektiven Studie *Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse Carbon Dioxide and Frequency Doubled Q-Switched Nd-Yag laser* (20) werden zwei verschiedenen Lasersysteme zur Behandlung von CMN miteinander verglichen:

#### **Methoden:**

Zwischen 1996 und 2001 wurden 65 PatientInnen mit UCO<sub>2</sub> und/oder FDQS Nd-YAG Laserbehandlung in diese Studie eingeschlossen und während des Follow-ups auf 52 reduziert. Diese wurden in dreimonatigen Intervallen entweder so lange behandelt, bis keine Hautveränderungen mehr sichtbar waren oder keine sichtbare Verbesserung mehr erreicht werden konnte. Das Durchschnittsalter war bei Studieneinschluss 12 und bei -ausschluss 21 Jahre. Die Anzahl der einzelnen Behandlungen variierte von mindestens einem bis zu maximal fünf Durchgängen, je nachdem, wie viel Pigment aus der retikulären Dermis

entfernt werden musste. Alle Veränderungen wurden nach Therapiebeendigung nach 3 und 6 Wochen sowie nach 6 Monaten kontrolliert. Zusätzlich fand eine weitere Kontrolle nach einem sowie nach zwei Jahren statt, um gegebenenfalls eine Repigmentierung festzustellen.

### **Ergebnisse:**

52 PatientInnen mit 314 Hautveränderungen erhielten insgesamt 142 Behandlungen mit einem durchschnittlichen Follow-up von 8 Jahren. 40 PatientInnen wurden in Kombination mit UCO<sub>2</sub> Laser und FDQS Nd-Yag Laser, 9 mit UCO<sub>2</sub> Laser allein und 3 mit FDQS Nd-Yag Laser allein behandelt. Von den 314 Hautveränderungen zeigten 297 (94,6%) eine Pigmentreduzierung ohne Komplikationen oder Repigmentierung. Eine Pigmentreduzierung am Rand der CMN mit zentraler Repigmentierung trat in 3 Fällen auf (davon zweimal am Brustkorb und einmal periorbital) (>1%). Keine Reduktion des Pigments konnte in 5 Fällen (1,6%) bei einem Follow-up von 8,8 Monaten ausgemacht werden. 4 dieser CMN wurden chirurgisch entfernt und der letzte Patient lehnte eine weitere Behandlung ab. Ein Patient entwickelte ein intrakranielles primäres Melanom und starb ein Jahr nach der Diagnosestellung. Das war der einzige Fall einer malignen Entartung in 314 Läsionen über einem Zeitraum von 8 Jahren. 45 der 52 PatientInnen (87%) zeigten sich mit ihrer Behandlung zufrieden und hätten sich auch ex post dafür entschieden. Von den 7 (13%) Personen, die mit dem Ergebnis nicht zufrieden waren, lagen alle CMN in kritischen Arealen. Als Komplikationen traten in 5 CMN (1,6%) hypertrophe Narben auf, die allesamt bei einer Behandlung mit UCO<sub>2</sub> Laser mit hoher Energiestärke (>200 mJ) entstanden sind. Eine Repigmentierung wurde durchschnittlich nach 10 Monaten einmal am Hals, zweimal an der Wange und zweimal am Oberschenkel festgestellt. Drei dieser fünf PatientInnen lehnten eine zusätzliche chirurgische Intervention ab. Die restlichen zwei CMN wurden exzidiert und mittels Vollhauttransplantat verschlossen. Ein CMN (0,3%) am rechten Wangenknochen führte zu einer Hyperpigmentierung. Grundsätzlich wurden alle CMN nur mit dem Ziel einer ästhetischen Verbesserung und nicht aufgrund eines malignen Verdachtes behandelt.

### **Schlüsselaussage:**

UCO<sub>2</sub> Laser können superfizielle Komponenten bis zur retikulären Dermis präzise entfernen. Der FDQS Nd-Yag Laser ist zusätzlich eine gute Methode zur selektiven Behandlung, da dieser auf das Melanosom in Melanozyten und Keratinozyten abzielt und nur ein geringes Risiko zur Narbenbildung hat. Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass eine kombinierte Therapie mit UCO<sub>2</sub> Laser und FDQS Nd-Yag Laser eine effektive Methode

zur Behandlung von CMN darstellt. Diese nicht chirurgische Behandlungsmethode kann bei jeder CMN Größe und in jedem PatientInnenalter durchgeführt werden. Ein weiterer Vorteil ist der minimale Blutverlust. Die sogenannte „Lake Theory“ stellt die Hypothese auf, dass der tiefste Punkt des Pigments gewöhnlich im Zentrum des CMN liegt und in der Peripherie der Pigmentgehalt geringer ist. Lasertherapien können auf den geringeren, peripheren Pigmentanteil des CMN abzielen, um größere CMN flächenmäßig zu reduzieren. Das macht den CMN zugänglicher für Exzisionen mit direkten Verschlüssen und kleineren Narben. Eine kombinierte Laser- und chirurgische Therapie wäre demnach eine Alternative bei der Behandlung von CMN in kritischen Regionen. Ob das Malignitätsrisiko nur durch Laser reduziert werden kann, müsste jedoch anhand einer größeren und längeren Studie beurteilt werden.

Eine weitere Studie *A study of the efficacy of carbon dioxide and pigment-specific lasers in the treatment of medium-sized congenital melanocytic naevi* (21) aus dem Jahre 2011 thematisiert ebenso die Behandlung mittels UCO<sub>2</sub> und pigmentspezifischen Lasern:

#### **Methoden:**

Zwischen 2002 und 2008 wurden 55 CMN entweder alleinig durch oder mit einer Kombination von CO<sub>2</sub> Lasern und pigmentspezifischen Lasern (FDQS Nd-Yag, QS Nd-Yag und QS AL) in dreimonatigen Intervallen behandelt. PatientInnen wurden nach Therapiebeendigung nach jeweils 3 und 6 Monaten kontrolliert. Die Pigmentreduzierung wurde abhängig von Nebenwirkungen und kosmetischem Endergebnis in schlecht (<50%), gut (50-75%) oder exzellent (>75%) eingeteilt. Zusätzlich erhielten im März 2010 alle PatientInnen prospektiv Zufriedenheitsfragebögen zugesandt.

#### **Ergebnisse:**

36 der 55 CMN waren Makulae (im Hautniveau liegende Flecken) und die restlichen 19 CMN Plaques (erhabene Effloreszenzen). 47 CMN waren kaffeefarben und 8 dunkelbraun gefärbt. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen bei Erstvorstellung lag bei 18 Jahren (9 bis 43 Jahre). Die häufigste Lokalisation war die Kopf- und Halsregion (n=27 mit 18 Makulae und 9 Plaques), gefolgt von den Extremitäten (n=22 mit 16 Makulae und 4 Plaques). Plaques erhielten entweder nur eine CO<sub>2</sub> Lasertherapie (n=8) oder eine Kombinationstherapie mit CO<sub>2</sub> und pigmentspezifischen Laser (n=11). Keiner der Plaques wurde nur mit pigmentspezifischen Lasern behandelt. Bei Makulae wurden

pigmentspezifische Laser entweder alleinig (n=24) oder in Kombination mit CO<sub>2</sub> und pigmentspezifischen Lasern (n=10) eingesetzt. 2 der 36 Makulae wurden auch mit alleiniger CO<sub>2</sub> Lasertherapie behandelt. Sowohl bei Makulae als auch Plaques wurden durchschnittlich bei Männern 4,1 und bei Frauen 5,4 Behandlungen benötigt. Nach abgeschlossener Therapie kam es dreimal zu einem schlechten, in 12 Fällen zu einem guten und in 30 Fällen zu einem exzellenten Ergebnis. In den restlichen Fällen kam es in 11% (6) zu einer Repigmentierung und zur zweimaligen Narbenbildung und zweimaligen Hypopigmentierung jeweils bei CMN an den unteren Extremitäten. Beim direkten Vergleich zwischen Makulae und Plaques zeigte sich ein besseres Ansprechen von Letzteren. Die prospektiv zugesandten Fragebögen wurden von 51% (28 PatientInnen) beantwortet. Die meisten dieser PatientInnen waren zufrieden (n=14; 50%) oder sehr zufrieden (n=8; 28%) mit dem Ergebnis. 24 von 28 Personen würden auch weiterhin eine Laser- einer chirurgischen Therapie vorziehen und diese Behandlung weiterempfehlen.

#### **Schlüsselaussage:**

CMN wurden in dieser Studie in Makulae und Plaques-Subtypen eingeteilt. Unabhängig vom Subtyp hatten die CMN an den Extremitäten das schlechteste Ergebnis. Der aggressivere CO<sub>2</sub> Laser kann zwar die Anzahl der benötigten Behandlungen reduzieren, birgt aber ein höheres Risiko zur Narbenbildung. Eine Vorbehandlung der Makulae mit CO<sub>2</sub> Laser wirkt nicht effektiver, sondern erhöht lediglich das Risiko für Nebenwirkungen. Auch zusätzliche Behandlungen von Plaques, die an die CO<sub>2</sub> Laserbehandlung anschließen, führen nicht zu mehr Effektivität. Obwohl das Gesamtergebnis für Plaques besser war, war die Repigmentierung bei Plaques wesentlich häufiger als bei Makulae (6% vs. 21%). Alle Nebenwirkungen traten nur bei CO<sub>2</sub> Laserbehandlung von CMN der unteren Extremitäten auf. Deshalb sollten solche CMN nur mit Vorsicht mit CO<sub>2</sub> Laser behandelt werden.

Eine weitere retrospektive Studie *Intense Pulsed Light Alone and in Combination with Erbium Yttrium-Aluminum-Garnet Laser on Small-to-Medium Sized Congenital Melanocytic Nevi: Single Center Experience Based on Retrospective Chart Review* (22) aus dem Jahr 2017 vergleicht die Effektivität von IPL allein oder zusammen mit Er:YAG Laser:

#### **Methoden:**

Insgesamt wurden 26 PatientInnen mit 26 SCMN/MCMN, die eine nicht chirurgische Therapie bevorzugten, in die Studie eingeschlossen. Anfangs wurden alle ausschließlich mit

IPL behandelt, aber in Fällen von einer Pigmentreduktion um weniger als 15% wurde auf eine Kombinationstherapie mit IPL und Er: YAG Laser umgestiegen. Die PatientInnen erhielten die IPL Behandlung in 2- bis 4-wöchigen Intervallen bis sowohl PatientInnen als auch BehandlerInnen mit dem Ergebnis zufrieden waren. Ein Jahr nach der letzten Behandlung wurde eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Die Fotografien vor Beginn und nach Beendigung der Therapie wurden mittels 5 Punkte Skala folgendermaßen bewertet: 1= *schlecht* (keine Veränderung, mit Aufhellung von <15%); 2= *fair* (leichte Verbesserung, mit Aufhellung von 16%-50%); 3= *gut* (Verbesserung, mit Aufhellung von 51%-75%); 4= *exzellent* (starke Verbesserung, mit Aufhellung von 76%-95%) und 5=*eindeutig* (beinahe komplettes Verschwinden der Läsion, mit Aufhellung >95%). Biopsien wurden am häufigsten bei Therapiebeginn entnommen, um die Diagnosestellung zu sichern und den histologischen Melaningehalt und die Tiefe der Nävuszellen zu detektieren. Zusätzliche Biopsien wurden teilweise während der Therapie oder nach dessen Beendigung durchgeführt, um den Effekt von IPL auf CMN zu überprüfen und den Grad der Elimination anzuzeigen.

### **Ergebnisse:**

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen bei initialer IPL Therapie lag bei 11,9 Jahren. Die häufigste Lokalisation der CMN war an den oberen Extremitäten (9; 34,6%), gefolgt von dem Gesicht (8; 30,8%), den unteren Extremitäten (5; 19,2%), dem Stamm (3; 11,5%) und dem Hals (1; 3,8%). 17 Personen haben die Therapie vollendet und wurden ins Follow-up aufgenommen. Von diesen PatientInnen, die die Therapie vollendet haben, bekamen 10 (58,8%) eine alleinige IPL Therapie mit durchschnittlich 10,5 Behandlungen. Die anderen 7 (41,2%) erhielten neben einer IPL Therapie mit durchschnittlich 7,7 Behandlungen, auch eine Er: YAG/IPL Kombinationstherapie mit durchschnittlich 4,7 Behandlungen. Die Ergebnisse nach Beendigung der Therapie waren *eindeutig* in 5 (4 SCMN und 1 MCMN) und *exzellent* in 12 PatientInnen (3 SCMN und 9 MCMN). Die Kontrolluntersuchung nach circa einem Jahr zeigte eine Repigmentierung in 14 Fällen (82,4%). Zu diesem Zeitpunkt war die Beurteilung zweimal *eindeutig* (2 SCMN), dreimal *exzellent* (2 SCMN/ 1 MCMN), in 7 Fällen *gut* (2 SCMN/ 5 MCMN) und in 5 Fällen *fair* (1 SCMN/ 4 MCMN). Komplikationen mit Blasenbildung traten in zwei PatientInnen (7,7%) und mit fokaler Narbenbildung in einem Fall (3,8%) nach IPL Behandlung auf.

### **Schlüsselaussage:**

Die Zielstruktur der IPL Behandlung bei melanozytären Läsionen sind Melanosome.

Hautbiopsien, die in Anschluss an die IPL Therapie durchgeführt wurden, zeigten, dass die effektive Tiefe der IPL Behandlung in dieser Studie in der mittleren Dermis lag und tiefe Nävuszellen unberührt blieben. Die Anzahl der IPL Behandlungen, die zur Beendigung der Therapie benötigt wurden, war bei SCMN und MCMN gleich. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Tiefe ausschlaggebend für die Anzahl der benötigten Behandlungen ist als die Größe. SCMN hatten gemessen an der benötigten Behandlungsdauer und dem Endergebnis mit verhältnismäßig geringerer Repigmentierung im Vergleich zu MCMN (71,4% vs. 90%) ein besseres Ergebnis. Insgesamt trat eine Repigmentierung in der Mehrzahl der PatientInnen (82,4%) auf, weswegen anzunehmen ist, dass die Behandlung einige Nävuszellen nicht beeinflusst. Auch die Biopsie bestätigte verbleibende Nävuszellen in der Dermis, was diese Hypothese bestärkt. Limitationen der Studie waren die geringe Anzahl der StudienteilnehmerInnen und die Beschränkung auf nur asiatische PatientInnen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen die Vermutung zu, dass IPL allein und in Kombination mit Er: YAG Laser keine endgültige Behandlung für CMN darstellt und daher nicht als First-Line Therapie empfohlen werden sollte.

In der retrospektiven Studie *Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic nevi* (23) aus dem Jahr 2019 wurden Ergebnisse von alleinigen Laser- sowie von Kombinationslaserbehandlungen und von Behandlung, die den Einsatz von Laser zusammen mit Teilexzisionen vorsahen, verglichen:

#### **Methoden:**

67 PatientInnen mit CMN, die zwischen 2000 und 2017 mittels Lasertherapie behandelt wurden und deren Follow-up über ein Jahr andauerte, wurden in die Studie aufgenommen. StudienteilnehmerInnen mit einem Follow up über ein Jahr wurden als „*Midterm Follow up*“ Gruppe und jene mit über drei Jahren als „*Long-term Follow up*“ Gruppe zusammengefasst. Ob pigmentspezifische Laser zusätzlich zu Ablative Lasern verwendet wurden, wurde entweder anhand der sichtbaren Pigmentationstiefe oder anhand des PatientInnenwunsches entschieden. Bei einer Kombinationslasertherapie wurde zuerst die Ablative Laserbehandlung, und dann die pigmentspezifische Laserbehandlung angewandt. Ein YAG Laser wurde während der ersten Stufe der Behandlung als pigmentspezifischer und ein CO<sub>2</sub> Laser als Ablative Laser verwendet. Behandlungen wurden durchschnittlich in dreimonatigen Intervallen durchgeführt. Dieselben Einstellungen und Methoden der Laserbehandlung wurden auch für PatientInnen angewandt, die eine Kombination aus

Teilexzision mit darauffolgender Laserbehandlung erhielten. Vor der ersten und nach der letzten Behandlung wurden Fotos gemacht, die ohne zusätzliche PatientInneninformationen mittels IGA Score (Investigator's Global Assessment) und 7 Punkte Skala folglich beurteilt wurden: 1= *verschlechtert*, 2= *keine Veränderung*, 3= *wenig Verbesserung*, 4= *moderate Verbesserung*, 5= *deutliche Verbesserung*, 6= *fast vollständige Verbesserung* und 7= *vollständige Verbesserung*.

### **Ergebnisse:**

Von 67 PatientInnen erhielten 52 eine Lasertherapie und die restlichen 15 eine Kombinationstherapie mit Teilexzision und Lasertherapie. Das Durchschnittsalter lag bei 13,42 Jahren. CMN waren am häufigsten im Gesicht (44/67, 65,67%), gefolgt von den Extremitäten (18/67, 26,87%) und dem Stamm (5/67, 7,46%) lokalisiert. Die durchschnittliche Größe lag bei 36,57 cm<sup>2</sup> und die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 3,40 Jahre. Von den 52 Personen mit alleiniger Laserbehandlung sind 23 und von den 15 Personen mit Kombinationstherapie sind 10 der „*Long term Follow-up*“ Gruppe zuzuordnen. Die durchschnittliche Größe der CMN in der Gruppe, die nur mittels Laser behandelt wurde, war 48,49 cm<sup>2</sup>, während die CMN der Kombinationstherapie-Gruppe mit durchschnittlich 28,23 cm<sup>2</sup> kleiner waren. Bei alleiniger Lasertherapie zeigten 20 PatientInnen (20/52, 38,5%) eine beinahe komplette Entfernung der Pigmentierung (IGA >5), 11 dieser 20 Personen befanden sich in der „*Long term Follow-up*“ Gruppe, wobei wiederum 5 dieser PatientInnen (5/11, 45,5%) eine Repigmentierung aufwiesen. Die restlichen 6 PatientInnen (6/11, 54,5%) zeigten eine beinahe komplette Pigmententfernung. Bei 15 CMN, bei denen ausschließlich der Laser eingesetzt wurde (15/52, 28,8%), trat durchschnittlich nach 3,93 Jahren unabhängig von der Behandlungsanzahl eine Repigmentierung auf. PatientInnen, bei denen es zu einer Repigmentierung kam, waren signifikant älter als jene ohne Repigmentierung (p=0,0274). Grundsätzlich zeigten braune CMN ein schlechteres Ergebnis als Schwarze. Der durchschnittliche IGA Score bei alleiniger Laserbehandlung lag bei 4,47 im Vergleich zur Kombinationstherapie mit einem durchschnittlichen IGA Score von 5,51. In der „*Long term Follow-up*“ Gruppe betrug der IGA Score der Laserbehandlung 4,73 und jener der Kombinationstherapie 5,53. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p= 0,0315). Der Prozentsatz an PatientInnen, die beinahe eine komplette Pigmententfernung zeigten, war bei Kombinationstherapie höher als bei alleiniger Laserbehandlung (8/15; 66,7% vs. 15/52; 28,8%). Sowohl die Anzahl der Laserbehandlungen als auch der Behandlungszeitraum war bei Personen mit Kombinationstherapie signifikant geringer.

### Schlüsselaussage:

Bei direktem Vergleich in der „Long term Follow-up“ Gruppe zeigte die Kombinationstherapie einen signifikant höheren IGA Score, mit weniger benötigten Behandlungen sowie kürzeren Behandlungszeiträumen als die alleinige Lasertherapie. Lasertherapien können alternativ angewendet werden, um CMN in kosmetisch sensiblen Lokalisationen mit erhöhter Spannung wie der Nasenspitze, der periorbitalen Region, Glabella oder Wangen zu entfernen. Das Gesicht war mit 69,6% die häufigste Region, die nur mittels Laser behandelt wurde. In dieser Studie wurde eine Repigmentierung in 47,8% der Fälle, auch bei der Verwendung einer Kombinationslasertherapie festgestellt. Generell wird eine Therapie und eine Follow-up Zeit von über 4 Jahren empfohlen, um die Repigmentierung auszuschließen und die Effektivität der Laserbehandlung zu beurteilen. Bei höherem Alter zu Therapiebeginn kam es signifikant häufiger zur Repigmentierung. Die alleinige Laserbehandlung zeigte in dieser Studie keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Die Kombinationstherapie wird insgesamt als bessere Alternative gewertet. Deshalb könnte vor allem für chirurgisch schwer zu behandelnde CMN eine Kombinationstherapie mittels Teilexzision und Laser eine effektive Behandlungsoption sein.

### III.V.c. Vergleich zwischen chirurgischen und nicht chirurgischen Behandlungsmethoden

Nachdem bereits chirurgische und nicht chirurgische Behandlungsmethoden separat für sich behandelt wurden, wird nun eine Studie vorgestellt, die den direkten Vergleich zwischen diesen beiden Behandlungsphilosophien beinhaltet. In Tabelle 11 ist der Titel jener Studie sowie das dazugehörige Evidenzlevel nach der „Evidence Rating Scales for Therapeutic Studies“ (31) verzeichnet:

Behandlungsart	Titel der Studie	ASPS Evidenzlevel
Exzision vs. Laser	Comparison of Treatment Options for Small to Medium congenital melanocytic nevi: a retrospective review of 119 cases (49)	III

Tabelle 11: Vergleich chirurgischer und nicht chirurgischer Behandlungen von CMN mit zugehöriger Studie

Die retrospektive Studie *Comparison of Treatment Options for Small to Medium congenital melanocytic nevi: a retrospective review of 119 cases (49)* aus dem Jahr 2019 greift chirurgische und nicht chirurgische Behandlungsoptionen auf und zieht direkte Vergleiche:

## **Methoden:**

Zwischen 2005 und 2016 wurden PatientInnenakten und klinische Fotos von CMN für diese Studie herangezogen. Therapieoptionen wurden in 4 Gruppen eingeteilt: (i) jene, mit alleiniger Exzision, (ii) Exzision kombiniert mit einem „Narbenlaser“, (iii) Exzision kombiniert mit einem pigmentspezifischen Laser und (iv) alleinige Lasertherapie (Ablative und pigmentspezifische Laser). Die Ergebnisse wurden mittels IGA Score und einer 7 Punkte Skala folgendermaßen bewertet: *1= verschlechtert, 2= keine Veränderung, 3= wenig Verbesserung, 4= moderate Verbesserung, 5= deutliche Verbesserung, 6= fast vollständige Verbesserung und 7= vollständige Verbesserung*. Die PatientInnenzufriedenheit wurde ebenfalls anhand einer 5 Punkte Skala beurteilt: *0= keine Veränderung, 1= wenig Verbesserung, 2= moderate Verbesserung, 3= deutliche Verbesserung, 4= fast vollständige Verbesserung und 5= vollständige Verbesserung*.

## **Ergebnisse:**

Insgesamt wurden 119 SCMN/MCMN von 117 PatientInnen eingeschlossen. Am häufigsten waren die CMN im Gesicht (49,6%), gefolgt von Extremitäten (32,8%) und dem Stamm (17,6%) lokalisiert. Die am meisten vertretene CMN Größe war M1 (1,5-10cm) in 60,5% der Fälle, gefolgt von Kleinen (<1,5cm) bei 31,1% und M2 (>10-20cm) bei 8,4%. Am häufigsten wurde die alleinige Exzision (42,0%) als Behandlung gewählt, danach die Kombination aus Exzision und Narbenlaser (28,6%), die alleinige Laserbehandlung (21,0%) und die Kombination aus Exzision und pigmentspezifischen Lasern (8,4%). Personen, die nur Laserbehandlungen erhielten, benötigten mit durchschnittlich 10,44 insgesamt die meisten Behandlungen, gefolgt von jener Gruppe, bei der eine Exzision und die Behandlung mit Narbenlaser kombiniert wurde (durchschnittlich 6,12). Ungefähr gleich viele Behandlungen waren bei der Gruppe vonnöten, bei der eine Exzision durchgeführt und ein pigmentspezifischer Laser eingesetzt wurde (durchschnittlich 6,10). PatientInnen, die nur mittels Exzisionen behandelt wurden, benötigten mit durchschnittlich 1,78 die wenigsten Behandlungen. Das Endergebnis wurde mithilfe des IGA Score evaluiert. Der durchschnittliche IGA Score für die Exzision allein betrug 6,22, für Exzision mit Narbenlaserbehandlung 6,38, für Exzision mit pigmentspezifischer Laserbehandlung 5,60 und für alleinige Laserbehandlungen 4,32. Somit zeigte die Behandlung mittels Exzision und Narbenlaser den höchsten IGA Score. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zwischen Behandlungsoptionen mit und ohne chirurgischer Therapie, unabhängig von den zusätzlichen Therapiebestandteilen, miteinander verglichen. Der IGA Score war sogar für Behandlungsmethoden mit chirurgischen Therapiebestandteilen bei größeren CMN mit

weniger Behandlungen signifikant höher ( $p < 0,01$ ). Zusätzlich wurde auch die stufenweise Exzision mit einzelnen Exzisionen, unabhängig von der zusätzlichen Therapie, verglichen. Eine stufenweise Exzision wurde häufiger in größeren CMN durchgeführt und die durchschnittliche Anzahl der Behandlung lag bei 2,90. Es konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einmaligen und stufenweisen Exzisionen ( $p = 0,403$ ) festgestellt werden. Die durchschnittliche PatientInnenzufriedenheit lag bei 3,31 nach der stufenweisen Exzision, bei 2,38 nach der Narbenlasertherapie und bei 3,54 nach der gesamten Therapie. Im Vergleich dazu betragen die IGA Scores die Werte 6,08, 3,92 und 6,23.

### **Schlüsselaussage:**

SCMN/MCMN, die mittels Exzision und Narbenlaser behandelt wurden, zeigten den höchsten IGA Score. Außerdem war der Erfolg von Therapieoptionen, die eine chirurgische Behandlung beinhalteten, trotz weniger Behandlungen besser. Generell spielte bei der Wahl der Behandlungsmethode auch die Lokalisation eine Rolle. Exzisionen gefolgt von pigmentspezifischen Laserbehandlungen und der alleinigen Lasertherapie wurden meistens bei CMN im Gesicht verwendet, da PatientInnen dazu neigen, eine chirurgische Therapie im Gesicht zu vermeiden. Auch postoperativ wurde die Narbenlasertherapie vor allem im Gesicht angewendet. Exzision mit anschließender pigmentspezifischer Laserbehandlung wurde vor allem von Frauen, bei kleineren CMN und CMN im Gesicht eingesetzt. In vielen Fällen war der CMN in chirurgisch anspruchsvollen Regionen lokalisiert, wo eine komplette Entfernung nicht möglich war, oder schwerwiegende Komplikationen verursacht hätte, oder die PatientInnen wollten keine weitere Operation. Außer bei diesen erwähnten Einschränkungen, sind chirurgische Behandlungen insgesamt jedoch zufriedenstellender. Die alleinige Lasertherapie wurde vor allem in kleinen oder in sehr großen Läsionen verwendet, aber das Ergebnis war in beiden Fällen nicht zufriedenstellend und zeigte den niedrigsten IGA Score. Eine Lasertherapie benötigt keine Operation und führt auch zu weniger Schädigung der Hautoberfläche, ist aber in großen CMN weniger effektiv. Auch für SCMN/MCMN liefern Behandlungsmethoden mit chirurgischen Therapiebestandteilen kosmetisch bessere Ergebnisse als alleinige Lasertherapien. Im Endergebnis hat die Kombination von chirurgischer und Narbenlasertherapie in dieser Studie das klinisch beste Endergebnis und die höchste PatientInnenzufriedenheit.

## IV. Diskussion

Ziel dieses Kapitels ist es, die Studienergebnisse zusammenzufassen und anschließend Schlüsse hinsichtlich der korrekten Behandlung von CMN zu ziehen. Zusätzlich werden die Limitationen dieser Arbeit hervorgehoben.

### *IV.I. Evaluation der Studienergebnisse: Risiko*

Wie bereits erwähnt, ist die richtige Behandlung von CMN abhängig von ihrem Entartungspotenzial. In *Kapitel III. Ergebnisse* wurden jene Faktoren, die das individuelle Risiko zur Entartung von CMN beeinflussen, aus der Literatur aufgeschlüsselt.

Der Gedanke, dass das Entartungsrisiko von größeren CMN (GCMN/LCMN) generell höher ist, findet sich bereits in der Literatur wieder (11–13). In der Vergangenheit gab es auch immer wieder prospektive Studien, die diese Hypothese bestätigten (50,51). Auch die südamerikanische Studie *A prospective study of patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma* (33) schließt an die bisherigen Ergebnisse an und zeigt ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zur Entstehung von malignen Prozessen in Personen mit LCMN im Gegensatz zur brasilianischen Normalbevölkerung.

Außerdem ist auch die Klassifikationsart von CMN hinsichtlich der Frage einer malignen Entartung von Bedeutung, da laut *Turkmen et al.* (34) verschiedene Einteilungsschemata zu verschiedenen Zuordnungen führen können. Die geeignetste Variante, um das Entartungsrisiko beurteilen zu können, ist die Bewertung von CMN nach deren Oberfläche in  $\text{cm}^2$ . Eine weitere Erkenntnis dieser Studie ist, dass die Transformationsrate bei Klassifikationen, die sich der TBS bedienen, bei ein und derselben Studienpopulation statistisch signifikant größer ist als bei Klassifikationen, die den größten Durchmesser oder die Oberfläche in  $\text{cm}^2$  heranziehen (33,3% zu 15,4%). Eine Schlussfolgerung daraus könnte sein, dass man allgemein beim Vergleich mehrerer Studien auf die verwendete Klassifikationsart achten sollte, da verschiedene Zuordnungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Ebenso beschäftigt sich die Studie von *Magaña et al.* (35) mit der Klassifikation von CMN. Die CMN werden hier nach ihren klinischen Merkmalen in zwei Subtypen (*Typ I und Typ II*) eingeteilt. Als *Typ II* CMN werden klinisch großflächige Plaques beschrieben, die sich über eine anatomische Region hinaus ausbreiten, viel seltener als *Typ I* CMN sind und in Begleitung von Satellitennävi vorkommen. Dieser *Typ II* CMN

besitzt eine höhere Entartungstendenz als der kleinere *Typ I* CMN. Die Ergebnisse dieser Untersuchung schließen somit insofern an die vorherigen Ergebnisse an, als dass *Typ II* CMN mit GCMN/LCMN gleichgesetzt werden können und somit sowohl in dieser Studie als auch in den vorherigen Studien mit einer erhöhten Entartungstendenz einhergehen.

Wie bereits angedeutet, ist das Auftreten und die Anzahl von Satellitennävi neben dem CMN ein weiterer Faktor, der für das Entartungspotenzial von Bedeutung ist. So behandelt die koreanische Studie *Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study* (36) ebenfalls das Auftreten von Satellitennävi in CMN PatientInnen. Diese kleineren Satellitennävi wurden in dieser Studie in der Mehrheit des PatientInnenkollektivs (52,7%) mit GCMN beschrieben. Außerdem traten Satellitennävi, abhängig von der Lokalisation des GCMN, statistisch signifikant häufiger bei GCMN am Stamm, Gesäß oder der Genitalregion auf, als bei GCMN am Kopf und/oder Hals. In 3 von 69 CMN mit multiplen Satellitennävi entstanden ein extrakutanes und zwei kutane Melanome. Eines dieser Melanome entwickelte sich im späten Erwachsenenalter, was auf ein lebenslanges Risiko der malignen Entartung von CMN schließen lässt und somit ein lebenslanges Follow-up als sinnvoll zu betrachten ist.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit die erhöhte Anzahl an Mastzellen in CMN PatientInnen thematisiert. Ob eine Vermehrung dieser Zellart sich jedoch generell supportiv oder inhibitorisch auf eine maligne Entartung auswirkt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einerseits gibt es Studien (52–54), die Mastzellen eine Bedeutung in der Tumorprogression und Neoangiogenese bei der Entwicklung von Hauttumoren, wie auch Melanomen zusprechen. Andererseits gibt es Untersuchungen, in denen Mastzellen durch Aktivierung des Toll-like Rezeptor 2 (TLR 2) und anschließender Freisetzung von Interleukin-6 (IL-6) als Inhibitoren im Tumorwachstum beschrieben werden (55). Obwohl die Wirkung einer Mastzellhyperplasie im Zusammenhang mit CMN daher noch nicht eindeutig geklärt ist, haben *Salgado et al.* (37) aufzeigen können, dass sowohl betroffene als auch nicht betroffene Haut von PatientInnen mit LCMN/GCMN eine erhöhte Anzahl an Mastzellen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe enthält. Dies könnte auch der Grund des schwer zu kontrollierenden Pruritus oder einer hypertrophen Narbenbildung mancher CMN PatientInnen sein. Diese Hypothese findet auch in der Literatur (56–58) Rückhalt; um aber aussagekräftige Schlüsse diesbezüglich ziehen zu können, werden, wie auch bei der Rolle von Mastzellen in der Tumorgenese, weitere Studien benötigt.

Ganz allgemein ist die Inspektion und Beobachtung von melanozytären Nävi hinsichtlich neu aufgetretener Veränderungen von großer Bedeutung bei der Früherkennung von

Melanomen (59–61). Gerade bei CMN gibt es aber neben den gefährlichen malignen Veränderungen auch benigne Varianten (PN), die Melanome imitieren können. Um eine Übertherapie dieser benignen PN zu verhindern, ohne jedoch maligne Melanome ungenügend zu behandeln, ist es auch von praktischer Bedeutung Diagnosemethoden zu finden, die eine eindeutige Unterscheidung erlauben. *Vergier et al.* (38) haben vorhandene Diagnosemethoden hinsichtlich ihrer Geeignetheit zwischen PN und Melanomen unterscheiden zu können, untersucht. Diese Studie zeigt, dass weder die klinische Erscheinung, da sowohl PN als auch Melanome superfiziell, aber auch tief in der Dermis liegen können, noch molekulardiagnostische Methoden (Ki67 Index, Mitoserate, HMB45 oder FISH Analyse) in der Lage sind, eindeutige Unterscheidungen zu treffen. Lediglich eine schwach positive oder negative p16 Expression könnte helfen „late-onset“ Melanome im Erwachsenenalter von PN, die eine starke p16 Expression aufweisen, zu differenzieren. Für eine Unterscheidung zwischen kindlichen Melanomen und PN ist aber auch dieses Diagnostikinstrument nicht geeignet. Auch eine weitere Studie von *Yélamos et al.* (39) thematisiert die Trennung von Melanomen und PN, behandelt aber vor allem klinische Merkmale. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass PN im Kindesalter, vor allem in GCMN und MCMN, häufiger auftreten als Melanome, während in SCMN superfizielle Melanome häufiger sind als PN. Außerdem zeigen PN vielfältigere Veränderungen als Melanome, deren charakteristische Eigenschaft Ulzerationen sind. Zusammenfassend kann aus diesen Ergebnissen eine Tendenz dahingehend gesehen werden, dass im Kindesalter Veränderungen von SCMN häufiger maligne sind und daher großzügig entfernt werden sollten, während Veränderungen in GCMN/MCMN häufig benigne sind und daher des Öfteren übertherapiert werden. Da es jedoch bisher keine eindeutige Unterscheidungsmethode gibt und damit die Gefahr, ein Melanom zu übersehen, omnipräsent ist, wird auch weiterhin bis zur Erschließung neuer diagnostischer Möglichkeiten die Exzision einer jeden solchen Hautveränderung das Mittel der Wahl bleiben, obwohl dadurch auch an sich benigne PN überschießend entfernt werden.

Auch auf genetischer Ebene gibt es Genmutationen, die generell auf die Entstehung, aber auch auf die Größe von CMN eine Auswirkung haben und somit auch indirekt die Entartungstendenz, die bei GCMN/LCMN erhöht ist, beeinflussen. Außerdem gibt es neuere Therapieoptionen, bei denen bei BRAF Mutationen auf die Hemmung des MAPK (mitogen-activated protein kinase) Signalwegs gesetzt wird und dadurch bestimmte CMN ähnlich zu Melanomen behandelt werden sollen. *Wu, et al.* (41) untersuchten eine chinesische Studienpopulation mit CMN hinsichtlich einer Mutation der BRAF<sup>V600E</sup> oder NRAS Gene.

9 der 55 PatientInnen mit MCMN (16,3%) zeigten eine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation. Dabei gab es einen signifikanten Unterschied zwischen MCMN und GCMN, wo keine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation festgestellt werden konnte. Eine NRAS Mutation trat insgesamt in 13 CMN auf. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen CMN in chronisch kontinuierlich sonnenexponierten Stellen (in 13 der 36 CMN (36,1%)), im Vergleich zu CMN, die nur intermittierend einer Sonnenexposition ausgesetzt waren. Es traten jedoch niemals BRAF<sup>V600E</sup> und NRAS Mutationen zusammen auf. Da GCMN häufiger maligne entarten, in dieser Studie aber keine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation in eine GCMN festgestellt werden konnte, könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen nicht der ausschlaggebende Faktor bei der Entwicklung eines Melanoms sind. Eine um 4 Jahre aktuellere Studie *BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi* (42) knüpft an die Studie von *Wu, et al.* (41) an, widerlegt diese jedoch zum Teil. Auch hier wurde wiederum eine Studienpopulation, bestehend aus CMN PatientInnen, hinsichtlich des Auftretens von BRAF<sup>V600E</sup> und NRAS Mutation untersucht. Diese Population bestand jedoch nicht ausschließlich aus asiatischen PatientInnen, sondern zu 72,7% aus KaukasierInnen (48 PatientInnen) sowie zu 22,7% aus AsiatInnen (15 PatientInnen) und von 4,5% (3 PatientInnen) waren diesbezüglich keine Daten vorhanden. Bei dieser Studie konnte ebenso in keinem der asiatischen Personen eine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation festgestellt werden. Es wäre daher auch denkbar, dass eine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation in CMN auch von der ethnischen Herkunft abhängig ist. Insgesamt traten jedoch BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen in 5 (1 LGCMN und 4 GCMN) und NRAS Mutationen in 51 PatientInnen (5 MCMN, 15 LCMN und 29 GCMN) auf. Anders als in der vorherigen Studie (41) gab es keine BRAF<sup>V600E</sup> Mutation in einem MCMN. BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen können daher auch LCMN/GCMN assoziiert sein, weshalb von der automatischen Annahme, dass LCMN/GCMN nur NRAS und keine BRAF<sup>V600E</sup> Mutationen enthalten und zwangsläufig mit einem benignen Verlauf vergesellschaftet sind, Abstand genommen werden sollte. Außerdem zeigten sich in dieser Studie je nach Mutationsart auch makroskopische Unterschiede. Alle CMN mit BRAF<sup>V600E</sup> Mutation erschienen mit dermalen oder subkutanen Knoten, diese traten bei NRAS Mutationen aber nur in 32% der Fälle auf. CMN mit NRAS Mutationen präsentierten sich im Gegensatz dazu signifikant häufiger mit Hypertrichose. Wie bereits angeklungen haben neben BRAF Mutationen vor allem auch NRAS Mutationen eine Bedeutung bei der Entstehung und dem Wachstum von CMN. *Charbel, et al.* (43) haben in ihrer Studie PatientInnen mit LCMN/GCMN und mit MCMN/SCMN hinsichtlich vorhandener Mutationen verglichen mit dem Ergebnis, dass in 94,7% der LCMN/GCMN

(18 Personen) eine NRAS Mutation festgestellt wurde und in einem LCMN eine BRAF Mutation. Im Gegensatz dazu trat in der Kontrollgruppe zwar in wenigeren, aber immer noch in 70% (14 Personen) der SCMN/MCMN eine NRAS Mutation und in 30% (6 Personen) und somit öfters eine BRAF Mutation auf. Auch hier wurde wie bereits bei *Salgado, et al.* (42) eine geringe Anzahl an BRAF Mutationen in GCMN/LCMN detektiert, während die Mehrzahl der vorhandenen Mutationen jene vom NRAS Typ waren. Nichtsdestotrotz gewinnt die gezielte Therapie (targeted therapy) mittels BRAF und NRAS Inhibitoren vor allem bei metastasierenden Melanomen seit Jahren immer mehr an Bedeutung (62–64). Diesen Umstand haben sich auch ÄrztInnen bei der Behandlung von CMN zu nutze gemacht. Es gibt bereits vereinzelt Case Reports, die vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von CMN mittels targeted therapy liefern (65–67). Ob diese Art der Therapie in Zukunft als Alternative bei entsprechenden CMN eine Rolle spielen wird, bleibt jedoch abzuwarten.

Abschließend wird auch noch eine MC1R Mutation in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko der malignen Entartung von CMN in der Literatur erwähnt. In der Studie von *Kinsler, et al.* (4) wurde eine Population, bestehend aus Kindern mit CMN nordeuropäischer Herkunft, mit ähnlichen Kontrollgruppen verglichen. Als Ergebnis konnte sowohl eine Assoziation zwischen Familien mit CMN PatientInnen und einem rothaarigen Phänotyp als auch zwischen dem Auftreten von MC1R Varianten (V92M und R Allele) und einer ausgedehnteren Größe des CMN hergestellt werden. Diese MC1R Varianten agieren demnach dahingehend, das Wachstum von CMN in der Embryogenese zu fördern. Außerdem ist eine Keimbahn MC1R Mutation mit einem überschießenden Risiko für Melanome, die aus CMN entstehen, verbunden. Das Risiko für solche Melanome ist ähnlich dem Ausmaß des Risikos für Melanome, die mit MC1R Varianten in der normalen Bevölkerungsgruppe vergesellschaftet sind. Eine aktuellere Studie aus dem Jahr 2020 von *Calbet-Llopart, et al.* (5) widerlegt jedoch zum Teil die zuvor beschriebenen Ergebnisse. Im Unterschied zur Studie von *Kinsler, et al.* (4) bestand in dieser Studie die Population nicht nur aus nordeuropäischen CMN PatientInnen, sondern mit einer spanischen- und einer Marseiller Kohorte aus vielfältigeren Bevölkerungsgruppen. Zusätzlich waren beinahe doppelt so viele StudienteilnehmerInnen (n=166 zu n=84) mit mehr GCMN (58% zu 49%) in der aktuelleren Untersuchung vertreten. Hier konnte im Gegensatz zu früheren Ergebnissen keine Verbindung zwischen p.V92M allein oder zusammen mit R Allelen und einer größeren PAS der CMN hergestellt werden. Außerdem konnte bei separater Betrachtung der Kohorten angenommen werden, dass eine p.V92M Variante in der

spanischen Kohorte sogar vor größeren CMN schützen könnte. Obwohl diese Studie darauf schließen lässt, dass die Größe von CMN nicht mit MC1R Mutationen im Zusammenhang steht und somit zum Teil die Ergebnisse der Studie von *Kinsler, et al.* (4) widerlegt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass MC1R Mutationen einen Risikofaktor für die CMN Entstehung, vor allem bei Trägern von MC1R Varianten in beiden Allelen, darstellen. Um eine diesbezügliche Bedeutung näher zu beleuchten, sind weitere Studien notwendig.

Da es in der Literatur Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen MC1R Mutationen und Melanomen gibt (68), sollte zukünftige Forschung die Rolle von MC1R Mutationen in CMN und eine mögliche Melanomentstehung untersuchen.

#### ***IV.II. Evaluation der Studienergebnisse: Therapie***

Der Goldstandard der Behandlung von CMN ist nach wie vor die chirurgische Intervention. Nach der Exzision des CMN muss eine entsprechende Verschlusstechnik angewendet werden mit dem Ziel des Erreichens einer bestmöglichen Ästhetik und Funktionalität. Dabei stellt sich stets die Frage, welche Methode hierfür am geeignetsten ist. Grundsätzlich muss der Behandlungsplan individuell auf den/die PatientIn angepasst werden. Trotzdem können vergleichende Studien bei der Entwicklung eines solchen Planes helfen. Die beiden Studien *Management of challenging congenital melanocytic nevi: outcomes study of serial excision* (44) und *Burn Unit Experience Treating Giant Melanocytic Nevi: 10-Year Review* (45) haben jeweils chirurgische Behandlungen von CMN miteinander verglichen. Bei *Hassanein, et al.* (44) wurden 21 PatientInnen mittels Serienexzision behandelt. Durchschnittlich erhielt jede Person 3,5 Behandlungen (insgesamt 72). Bei diesen kam es einmal zu einem Serom am Rücken und zweimal zu einer Wunddehiszenz bei der Entfernung von CMN an den unteren Extremitäten. Die Komplikationsrate dieser Studie lag somit bei 4,17%. In der Untersuchung von *Rehal, et al.* (45) wurden 36 PatientInnen mittels Serienexzision, Voll- und Spalthauttransplantat und Gewebsexpander therapiert. Hierbei kam es in zweimal zu einer Wunddehiszenz, einmal zu einer Wundinfektion, einmal zu einer Fehlfunktion des Hauttransplantats und einmal zu einer Fehlpositionierung des Gewebsexpanders. Es ergibt sich somit eine Komplikationsrate von 11,3%.

Die AutorInnen beider Studien stimmen darüber überein, dass die Therapie der Wahl die Serienexzision sein sollte, sofern dies möglich ist. *Hassanein, et al.* (44) sehen den Vorteil der Serienexzision insbesondere darin, dass die Behandlungsmethode einfach ist, ambulant

durchgeführt werden kann und die Behandlungsdauer durchschnittlich kürzer ist. Außerdem bleibt im besten Fall nur eine lineare Narbe zu sehen, während bspw bei Hauttransplantationen zwei Narben, einmal an der Spender- und einmal auf der Empfängerstelle zurückbleiben und oftmals das Transplantat farblich nicht mit dem umliegenden Gewebe übereinstimmt. Das Problem der fehlenden Farbkompatibilität tritt zwar bei Verwendung eines Gewebsexpanders nicht auf, es handelt sich hierbei jedoch um eine anspruchsvollere Behandlungstechnik, die mit einer vermehrten Anzahl an Operationen und auch Unannehmlichkeiten für die PatientInnen verbunden sein kann. Zudem können Komplikationen zu sichtbaren, längeren Narben führen. Nichtsdestotrotz gibt es auch Ausnahmen, wie bei CMN am Skalp älterer Kinder, bei denen Gewebsexpandern aufgrund der verminderten Hautelastizität im fortgeschrittenen Kindesalter der Vorzug gegenüber Serienexzisionen gegeben werden soll. Auch bei zirkulären CMN an den Extremitäten sind Serienexzisionen nicht geeignet. Eine gute Alternative für solche speziellen CMN bietet jedoch eine Behandlung mit Gewebsexpander und anschließender Deckung mittels zweigestielten „Ärmel“ Lappen (bi-pedicle sleeve flap), der ein gutes funktionelles und ästhetisches Ergebnis mit minimaler Komplikationsrate aufweist (69). Auch *Rehal, et al.* (20) sehen die Vorteile der Serienexzision in der geringeren Arbeitsintensivität und der niedrigeren Komplikationsrate. Außerdem sollen Personen mit CMN aufgrund der Ähnlichkeit ihrer Behandlung zu den Interventionen bei Verbrennung auch von einer interdisziplinären Verbrennungsversorgung profitieren können.

*Rasmussen, et al.* (19) haben in ihrer Studie die komplette Entfernung von CMN mittels Exzision mit der schichtweisen Entfernung durch eine Kürrettage verglichen. Insgesamt wurden 35 PatientInnen, von denen 25 eine chirurgische Behandlung erhielten und 10 nach dem „wait and see“ Grundsatz regelmäßig kontrolliert wurden, eingeschlossen. Von den 25 behandelten PatientInnen erhielten 9 eine komplette Exzision, die in 5 Fällen mittels Gewebsexpander, zweimal mittels Vollhaut- und einmal mittels Spalthauttransplantat sowie einmal mittels Serienexzision verschlossen wurde. Die restlichen 16 PatientInnen wurden mittels Kürrettage behandelt. Als Komplikationen traten bei der Kürrettage in 6 Fällen eine Repigmentierung, einmal eine Wundinfektion und dreimal ein schwerer Juckreiz auf. Bei den Exzisionsbehandlungen waren Komplikationen in Form einer Wunddehiszenz (2), einer Wundinfektion (2), einer Keloidnarbe (1) und eines Ektropiums des Augenlides (1) zu verzeichnen. Vorteil der Kürrettage ist vor allem die relativ atraumatische Vorgehensweise mit minimalem Blutverlust. Nachteilig ist jedoch die relativ hohe Repigmentierungsrate mit 38% (6 der 16 PatientInnen). Da bei der Kürrettage nicht die gesamte Hautschicht entfernt

wird, ist es bisher nicht eindeutig geklärt, ob diese Behandlung ausreicht, um die maligne Entartung von CMN zu verhindern. In dieser Studie wurde während eines Follow-ups von 11 Jahren zwar kein Hinweis auf eine maligne Entartung entdeckt; um das Risiko aber komplett ausschließen zu können, werden weitere umfangreichere und längere Studien notwendig sein. Aus diesem Grund wird auch weiterhin die Exzision der Kürrettage vorgezogen werden. Es gibt aber auch Fälle, bei denen eine Kürretage als Alternativ- bzw Kombinationsbehandlung angewendet werden kann. Da Kürrettagen bereits ab der 8. Lebenswoche durchführbar sind, kann es sinnvoll sein, CMN bei solchen sehr jungen zugewiesenen PatientInnen mittels dieser Methode zu entfernen. Aber auch eine vorherige Behandlung mittels Kürrettage kann bei sehr großen und schwierigen CMN zielführend sein, um diese zu verkleinern und somit einer Exzision zugänglich zu machen.

Eine zusätzliche Schwierigkeit des CMN Managements stellt die Behandlung von CMN in ästhetisch und funktionell besonders anspruchsvollen Lokalisationen, wie dem Gesicht, dar. In den beiden Studien *Long-term outcomes of surgical management in the patients with facial congenital melanocytic nevi* (46) und *Surgical management of giant congenital melanocytic nevus of face in the adult—outcomes and experience* (47) wurden jeweils chirurgische Behandlungsmethoden miteinander verglichen, um die Geeigneteste für faziale CMN zu detektieren. In der Studie von *Chowchuen* (46) waren insgesamt 20 PatientInnen mit fazialen CMN, von denen 19 behandelt wurden. Diese CMN wurden dreimal mittels Gewebsexpander und anschließender Lappendeckung, elfmal mittels Vollhaut- und einmal mittels Spalthauttransplantat, zweimal mittels Serienexzision und zweimal mittels lokalem Lappen behandelt. Als Komplikationen traten bei CMN Behandlungen mittels lokalem cervicofazialen Lappen und anschließendem Vollhauttransplantat eine hypertrophe Narbe sowie eine milde Extropie des unteren Augenlides auf und bei Vollhauttransplantaten mit Entnahmestelle in der Gesäßregion in zwei Fällen eine Hyperpigmentierung. Für die weiteren Vollhauttransplantate wurde jeweils Haut aus der postaurikulären Region entnommen. Dies führte zu keiner Repigmentierung und zeigte gute Langzeitergebnisse. Als Entnahmestelle für Vollhauttransplantate, die im Gesicht verwendet werden, dürfte daher die postaurikuläre Region besser sein als die Gesäßregion. Gewebsexpander waren ebenfalls geeignet, um die entsprechenden Lappen zu vergrößern. Obwohl sich eine Serienexzision insbesondere Stamm oder den Extremitäten gut dafür eignet, CMN zu entfernen, spielt diese Behandlungsmethode aufgrund von möglichen anatomischen Verzerrungen und funktionellen Beeinträchtigungen im Gesicht nur eine untergeordnete Rolle. In dieser Studie wurde ein Gewebsexpander nur für einen MCMN an der nasolabialen Falz und einen

MCMN an der oralen Kommissur verwendet. *Goil, et al.* (47) verglichen in ihrer Studie die Behandlung von 17 PatientInnen mit fazialen GMCN. Hier wurden in 12 Fällen Gewebsexpander (dreimal in Kombination und neunmal alleine), viermal eine Vollhaut- und einmal eine Spalthauttransplantation und in 3 Fällen ein freier Lappentransfer mittels Radialislappen durchgeführt. Auch hier traten Komplikationen zweimal in Form einer Hyperpigmentierungen und einmal als Unförmigkeit des Augenlides, welche nachträglich korrigiert wurde, auf. Während *Chowchuen* (46) bei seinen PatientInnen zum Teil gute Langzeitergebnisse bei der Behandlung mit Vollhauttransplantaten erzielte und diese Methode sowie Lappenbehandlungen im Gesicht bevorzugt, sind *Goil, et al.* (47) der Meinung, dass Vollhaut- und Spalthauttransplantate im Gesicht nur untergeordnet verwendet werden sollten. Sie bevorzugen für die Behandlung von SCMN/MCMN lokale Lappen, wie Stirn-, Rhomboid- und weitere Rotationslappen und für die Behandlung von größeren CMN entweder einen freien Lappentransfers, wie Radialis-, Skapular- und Leistenlappen oder Gewebsexpander.

Kontrovers wird in der Literatur die Rolle von kleineren CMN als Vorläufer für Melanome diskutiert. Während es Studien (14,70) gibt, die von einem erhöhten Risiko einer malignen Entartung von SCMN/MCMN sprechen, sind auch solche zu finden (15,71), die eine andere Ansicht vertreten und kein erhöhtes Risiko annehmen. Deshalb gibt es auch bei der Behandlung von SCMN/MCMN sowohl Ansätze einer prophylaktischen Entfernung als auch ein mehr abwartendes und kontrollierendes Management. In Italien wurde 2013 in der Studie *Management of Small and Intermediate Congenital Nevi: A Nationwide Survey in Italy* (48) das landesweite Vorgehen bei der Behandlung von SCMN/MCMN in sogenannten *low-volume* (mit  $\leq 25$  Diagnosen pro Jahr) und *high-volume* Zentren (mit  $> 25$  Diagnosen pro Jahr) miteinander verglichen. Insgesamt wurden in den untersuchten Krankenhäuser 11% der SCMN im Kindesalter prophylaktisch entfernt. MCMN wurden bei Kindern prophylaktisch doppelt so häufig (22%) entfernt wie SCMN. Bei Erwachsenen wurden SCMN in 24% der Fälle und somit generell häufiger als im Kindesalter (11%) entfernt. Auch MCMN wurden im Erwachsenenalter mit 41% insgesamt häufiger als im Kindesalter (22%) entfernt. Eine Entfernung von SCMN/MCMN fand daher im Erwachsenenalter generell viel häufiger prophylaktisch statt als im Kindesalter. In den restlichen und somit in der Mehrzahl der Fälle wurde aber auf ein periodisches klinisches Monitoring gesetzt. Dabei waren Unterschiede in den Untersuchungsintervallen zu verzeichnen. In *low-volume* Zentren wurde am häufigsten eine Untersuchung alle 6 Monate empfohlen, während *high-volume* Zentren dahingehend tendierten, PatientInnen jährlich zur Kontrolle einzubestellen. Dermoskopie

und Selbstbeobachtung sowie die Exzision von suspekten SCMN/MCMN, ist daher, vor allem im Kindesalter, eine gute Alternative zur prophylaktischen Exzision. Das relative Risiko einer malignen Entartung von SCMN/MCMN wird in vielen Studien als niedrig eingestuft. Aufgrund des jungen Alters der PatientInnen könnte aber das tatsächliche lebenslange Risiko in vielen Studien unterschätzt werden. Daher ist eine regelmäßige lebenslange Kontrolle wichtig. Oftmals werden SCMN/MCMN aufgrund des erhöhten Risikos einer malignen Entartung nach der Pubertät vermehrt exzidiert, was sich auch in der generell höheren Rate an chirurgischen Exzisionen im Erwachsenenalter zeigt. Ob ein SCMN/MCMN entfernt wird, oder in regelmäßigen Abständen kontrolliert wird, hängt oftmals auch von der Erfahrung der behandelnden ÄrztInnen ab. Wichtig ist es aber, eine der beiden Behandlungspfade konsequent zu verfolgen, da es faktisch immer wieder, wie auch in der bereits erwähnten Studie von *Yélamos, et al.* (39), SCMN/MCMN gibt, aus denen sich Melanome mit tödlichem Ausgang entwickeln.

Neben diesen chirurgischen Behandlungsmethoden gibt es beim Management von CMN auch die Möglichkeit alternative, nicht chirurgische Behandlungsmethoden anzuwenden. Lasertherapien können beispielsweise alternativ bei der Behandlung von CMN in kosmetisch sensiblen Lokalisationen mit erhöhter Spannung, wie der Nasenspitze, der periorbitalen Region, Glabella oder Wangen angewendet werden (23). Eine kombinierte Behandlung zuerst mit Ablative und anschließend mit pigmentspezifischen Laser bietet sich an, da der Ablative Laser die superfiziellen Komponenten bis zur retikulären Dermis präzise entfernen kann (72) und der pigmentspezifische Laser selektiv auf das Melanosom in Melanozyten und Keratinozyten in tieferen Schichten abzielt (73). Auch die beiden Studien *Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse Carbon Dioxide and Frequency Doubled Q-Switched Nd-Yag laser* (20) und *A study of the efficacy of carbon dioxide and pigment-specific lasers in the treatment of medium-sized congenital melanocytic naevi* (21) haben jeweils die Behandlung von CMN mit Ablative Laser und pigmentspezifischen Lasern einzeln oder in Kombination miteinander verglichen. Bei *Al-Hadithy et.al.* (20) wurden insgesamt 52 PatientInnen mit 314 Hautveränderungen in dreimonatigen Intervallen mittels Lasertherapie behandelt. Bei 40 der 52 PatientInnen wurde eine Kombinationstherapie aus UCO<sub>2</sub> Laser und FDQS Nd-Yag Laser, bei 9 Personen nur der UCO<sub>2</sub> Laser und bei den restlichen 3 nur der FDQS Nd-Yag Laser eingesetzt. Der durchschnittliche Follow-up Zeitraum betrug 8 Jahre. Von den 314 Hautveränderungen zeigten 297 (94,6%) eine Pigmentreduzierung ohne Komplikation oder Repigmentierung.

Komplikationen traten in Form einer zentralen Repigmentierung bei drei CMN (>1%) auf und bei 5 CMN (1,6%) kam es zu keiner Pigmentreduzierung. Die Behandlung mit UCO<sub>2</sub> Laser mit hoher Energiestärke (>200 mJ) führte in 5 Fällen zu einer hypertrophen Narbenbildung und ein CMN wies nach der Behandlung eine Hyperpigmentierung auf. Ein Patient entwickelte ein intrakranielles primäres Melanom und starb ein Jahr nach der Diagnosestellung. Grundsätzlich wurden aber alle CMN nur mit dem Ziel einer ästhetischen Verbesserung und nicht aufgrund eines Malignitätsverdachts behandelt. Insgesamt zeigten sich 87% der PatientInnen nach Therapiebeendigung mit der Behandlung zufrieden und hätten sich auch ex post dafür entschieden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine kombinierte Therapie mittels Ablative und pigmentspezifischen Laser eine effektive Methode darstellt. Außerdem könnten Lasertherapien dazu verwendet werden, vor allem in der Peripherie, wo nach der „Lake Theory“ weniger Pigment enthalten ist als im Zentrum, den Pigmentgehalt zu verringern und dadurch große CMN flächenmäßig zu reduzieren. Dadurch kann der CMN zugänglicher gemacht werden und eine Exzision mit direktem Verschluss und kleineren Narben ermöglichen.

Diese Kombinationstherapie aus Exzision und Lasertherapie wurde auch in der Studie *Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic nevi* (23) bei der Behandlung von 67 CMN der alleinigen Laserbehandlung gegenübergestellt. Von den 67 PatientInnen erhielten 52 eine alleinige Lasertherapie und 15 eine Kombinationstherapie. Bei direktem Vergleich zeigte sich ein signifikant höherer IGA Score und damit ein besseres Ergebnis mit weniger benötigten Behandlungen sowie kürzerer Behandlungszeiträume bei der Kombinationstherapie.

Auch *August et al.* (21) behandelten 55 CMN, die sie anhand ihres Erscheinungsbildes in Makulae und Plaques unterteilten. Plaques (n=19) wurden entweder mit CO<sub>2</sub> Laser (n=8) oder in Kombination mit CO<sub>2</sub> und pigmentspezifischem Laser (n=11) therapiert. Makulae (n=36) wurden mit pigmentspezifischen Lasern entweder allein (n=24), in Kombination mit CO<sub>2</sub> Lasern (n=10), oder mit alleiniger CO<sub>2</sub> Lasertherapie (n=2) behandelt. Beim direkten Vergleich zwischen Makulae und Plaques zeigte sich ein besseres Ansprechen Letzterer, obwohl es bei diesen auch eine höhere Repigmentierungsrate gab (6% vs. 21%). Insgesamt kam es bei 6 CMN (11%) zu einer Repigmentierung. Als Komplikation zeigte sich zweimal eine Narbenbildung und zweimal eine Hypopigmentierung bei CMN an den unteren Extremitäten, die mit CO<sub>2</sub> Laser behandelt wurden. Deshalb sollte der CO<sub>2</sub> Laser bei solchen CMN nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Anders als bei *Al-Hadithy et al.* (20) kamen

*August et al.* (21) zu dem Schluss, dass eine zusätzliche CO<sub>2</sub> Laserbehandlung, vor allem bei Makulae nicht effektiver wirkt, sondern nur das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Abschließend untersuchten *Lee et al.* (22) in ihrer Studie die Auswirkungen von IPL alleine oder bei initial weniger als 15% Pigmentreduktion in Kombination mit einem pigmentspezifischen Laser bei der Behandlung von 17 SCMN/MCMN. Das Ergebnis direkt nach Therapiebeendigung war bei 12 CMN exzellent (mit einer Aufhellung von 76%-95%) und bei 5 eindeutig (mit einer beinahe kompletten Aufhellung von >95%). Nach einem Jahr trat jedoch in 14 Fällen eine Repigmentierung ein, was zu einer dementsprechenden Verschlechterung der Ergebnisse führte. SCMN zeigten gemessen an der benötigten Behandlungsdauer und dem Endergebnis mit geringerer Repigmentierung bessere Ergebnisse als MCMN (71,4% vs. 90%). Nichtsdestotrotz weisen die Ergebnisse daraufhin, dass weder IPL alleine noch in Kombination mit Er: YAG Laser eine effektive Behandlungsmöglichkeit für CMN bietet. Außerdem ist bisher nicht abschließend geklärt, ob Laserbehandlungen das Risiko einer malignen Entartung senken, was jedoch einen nicht unbedeutenden Einfluss bei der Erwägung der anzuwendenden Therapie darstellt. Ein Hinweis dafür, dass nicht alle Nävuszellen durch Laserbehandlung entfernt werden und dadurch ein potenzielles Entartungsrisiko bestehen bleibt, ist die häufig auftretende Repigmentierung. Deshalb kann eine maligne Entartung wohl nicht ausgeschlossen werden, aber eventuell durch die rein numerische Reduktion von entartungswürdigen Zellen, wie auch bei der Kürettage (19), gesenkt werden. Für genauere Ergebnisse müssten aber weitere Studien durchgeführt werden. Dass auch bei IPL Therapie Nävuszellen in tieferen Schichten unberührt bleiben und die effektive Tiefe dieser Behandlung in der mittleren Dermis liegt, zeigen entnommene Hautbiopsien nach IPL Behandlung. Auch hier kam es bei 82,4% der behandelten PatientInnen zu einer Repigmentierung (22).

Als Fazit kann daraus geschlossen werden, dass bei größeren CMN, die mit einem höheren Entartungsrisiko einhergehen und einer kompletten Exzision zugänglich sind, auch weiterhin die komplette Entfernung gegenüber alternativen Behandlungsmethoden der Vorzug gegeben werden sollte. Bei inoperablen CMN oder bei PatientInnen, die eine operative Entfernung ablehnen, kann eine Lasertherapie mit durchaus akzeptablen Ergebnissen als alternative Behandlung angeboten werden. Eine IPL Behandlung sollte jedoch aufgrund der schlechteren Langzeitergebnisse nicht als First-Line Therapie angewendet werden.

Bei SCMN/MCMN, die zwar auch potenziell Vorläufer für Melanome sein können, aber grundsätzlich ein geringeres Risiko dafür besitzen, stellt sich die Frage, ob die radikale

Exzision die geeignetste Methode ist, oder ob schonendere Behandlungen, wie Lasertherapien, zweckmäßiger sind. *Lim, et al.* (49) haben versucht durch die Evaluierung der Behandlung von 119 SCMN/MCMN die geeignetste Methode zu ermitteln und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Behandlungskombination mit Exzision und Ablative Laser mit dem höchsten IGA Score (6,38) die besten Ergebnisse erzielt, gefolgt von einer alleinigen Exzision (6,22) und der Exzision und pigmentspezifischer Laserbehandlung (5,60). Insgesamt waren Therapieoptionen, die eine chirurgische Komponente enthielten, trotz weniger Behandlungen besser als jene ohne. Alleinige Lasertherapien zeigten die schlechtesten Ergebnisse mit dem niedrigsten IGA Score von 4,32. Deshalb dürften alleinige Lasertherapien, außer in Fällen, wo chirurgische Exzisionen nicht möglich sind, oder Patienten keine chirurgische Behandlung wollen, die schlechteste Therapieoption sein.

#### ***IV.III. Idealer Zeitpunkt der CMN Behandlung***

In der Literatur gibt es mehrere Studien (17,18,74,75), die von einem erhöhten Entartungsrisiko von CMN ab dem dritten Lebensjahr sprechen. Daher ist es sinnvoll, CMN vor dem dritten Lebensjahr zu entfernen. Ähnlich sehen dies auch *Hassanein, et al.* (44), die eine Behandlung von CMN ab dem sechsten Lebensmonat auch aufgrund der besseren Compliance der PatientInnen im Kleinkindalter empfehlen sowie *Rasmussen, et al.* (19), die zusätzlich auch eine Tendenz dahingehend beobachten konnten, dass Exzisionen erst zu einem späteren Zeitpunkt (Durchschnittsalter 11,2 Jahre) durchgeführt werden. Durch Kürettagen konnte das Durchschnittsalter bei initialer Therapie gesenkt werden, da diese bereits im frühen Kindesalter relativ komplikationsarm möglich sind. Auch *Rehal, et al.* (45) weisen in ihrer Studie daraufhin, dass PatientInnen grundsätzlich zu spät vorstellig werden, da das Durchschnittsalter 7 Jahre bei Erstvorstellung betrug. Die AutorInnen plädieren daher für vermehrte Aufklärungsarbeit, um das Durchschnittsalter dementsprechend senken zu können. Auch bei fazialen CMN empfiehlt *Chowchuen* (46) eine Exzision innerhalb der ersten Lebensjahre und *Goil, et al.* (47) raten zu einer Exzision von fazialen CMN idealerweise bereits zwischen 6 und 12 Monaten. Dass auch bei der alternativen Laserbehandlung das PatientInnenalter bei initialer Behandlung ausschlaggebend für das Endergebnis ist, wurde von *Oh, et al.* (23) festgestellt, da es bei höherem PatientInnenalter zu Therapiebeginn signifikant häufiger ( $p=0,0274$ ) zu Repigmentierungen kam. Die doppelte Anzahl an Exzisionen im Erwachsenenalter im Vergleich zum Kindesalter, sowohl

bei SCMN (24% vs 11%), als auch bei MCMN (41% vs. 22%), zeigt, dass viele SCMN/MCMN auch prophylaktisch vermehrt nach der Pubertät entfernt werden (48).

Generell ist es wichtig, dass CMN, deren Management dem „*wait and see*“ Grundsatz folgt, in regelmäßigen Abständen lebenslang sowohl professionell beispielsweise mittels Dermoskopie als auch durch die PatientInnen selbst kontrolliert werden, da es auch Melanome aus CMN gibt, die erst im Erwachsenenalter entstehen und somit ein lebenslanges Risiko angenommen werden kann (39). Laut *Marghoob* (6) können Melanome generell zu jedem Zeitpunkt auftreten. Es scheint aber dennoch zwei Altersgipfel, einmal im frühen Kindesalter und einmal im späteren Erwachsenenalter, zu geben. Bei *Turkeltaub, et al.* (76) betrug das Durchschnittsalter (der über 18-Jährigen) aus der NCDB (National Cancer Data Base) mit Melanomen, die sich aus GPN (=GCMN) entwickelten, 52,4 Jahre. Die 1- Jahres, 5- Jahres und 10- Jahres Überlebensrate für Melanome aus GPN lag bei 97%, 85% und 74% und ist somit vergleichbar mit jener für superfizielle Melanome.

#### ***IV.IV. Limitationen***

Da an diese Literaturarbeit der Anspruch eines möglichst hohen Levels an Evidenz gestellt wurde, fanden nur jene Studien Berücksichtigung, die ein möglichst hohes Evidenzlevel gemessen anhand der „Evidence Rating Scales for Prognostic/Risk Studies“ sowie der Evidence Rating Scale for Therapeutic Studies“ (31) aufweisen konnten. Während dies beim ersten Teil der Fragestellung, jenem des Risikos der malignen Entartung von CMN, mit einem durchschnittlichen Evidenzlevel von 1,75 relativ gut gelang, lag beim zweiten Teil, der sich mit der Therapie von CMN beschäftigt, das durchschnittliche Evidenzlevel bei 3. Dieses niedrigere Evidenzlevel lässt sich auch darauf zurückführen, dass es aufgrund der Heterogenität von CMN bereits bei mehreren CMN in ein und derselben Person schwierig ist, die einzelnen Behandlungen direkt miteinander zu vergleichen und somit alle Methoden im selben CMN angewendet werden müssten (44). Zudem wäre eine randomisierte Studie aufgrund des viel besseren Outcomes in Hinblick auf maligne Prozesse bei behandelten CMN im Vergleich zu nicht behandelten CMN ethisch nicht vertretbar (48).

Eine weitere Limitation stellt die oftmals zu geringe Größe der Studienpopulationen sowie deren Beschränkung auf gewisse ethnische Bevölkerungsschichten der bisher vorhandenen Studien dar. Um genauere Aussagen hinsichtlich der geeignetsten Therapie von CMN tätigen zu können, sind Studien mit größeren und kulturell diverseren Studienpopulationen notwendig.

## V. Conclusio

Das Management von CMN hängt allgemein von deren Entartungsrisiko ab. Es gibt Faktoren wie die Größe, die dieses Risiko beeinflussen können. So weisen PatientInnen mit GCMN/LCMN gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko auf. Da es bei der Verwendung verschiedener Klassifikationsschemata zu unterschiedlichen Größenordnung bei denselben CMN kommen kann, sollte beim Vergleich mehrerer Studien darauf geachtet, welche Klassifikation verwendet wurde. Die geeignetste Variante, um das Entartungsrisiko beurteilen zu können, ist die Einteilung von CMN nach deren Oberfläche in  $\text{cm}^2$ . Da das Entartungsrisiko von GCMN/ LCMN ab dem dritten Lebensjahr steigt, sollten diese, sofern möglich, noch davor chirurgisch entfernt werden. Bei der Frage nach der besten chirurgischen Therapieoption verweisen viele AutorInnen aufgrund deren Einfachheit und guten Endergebnissen mit einzelnen linearen Narben auf die Serienexzision, sofern der CMN in drei oder weniger Behandlungen komplett entfernt werden kann. Es gibt aber auch Anwendungsfälle, die aufgrund von aufgetretenen Komplikationen, wie bei CMN an den unteren Extremitäten, oder aufgrund von geeigneteren Alternativoptionen, wie bei CMN am Skalp von älteren Kindern, oder bei zirkulären CMN an Extremitäten, nicht First-Line mittels Serienexzision behandelt werden sollten. Auch faziale GCMN/LCMN sollten aufgrund des Risikos einer anatomischen Verzerrung nicht vordergründig mit Serienexzision, sondern bspw mit freien Lappentransfers oder Gewebsexpander und MCMN/SCMN mit lokalen Lappen therapiert werden. Ebenso gibt es für die Verwendung von Voll- und Spalthauttransplantaten im Gesicht widersprüchliche Ergebnisse. Sollten diese jedoch trotzdem verwendet werden, sollte die postaurikuläre Region als Spenderregion der Gesäßregion vorgezogen werden.

SCMN/MCMN besitzen im Vergleich zu GCMN/LCMN zwar ein niedrigeres Risiko der malignen Entartung und können daher auch restriktiver, im Sinne eines vermehrten „*wait and see*“ Behandlungsleitsatzes mit regelmäßigen lebenslangen Kontrollen anstatt einer prophylaktischen Exzision behandelt werden. Sofern es zu Veränderungen in SCMN/MCMN kommt, müssen diese jedoch entfernt werden, da es sich hierbei häufig um Melanome handelt, während Veränderungen in GCMN/LCMN häufiger auch benigne PN sein können. Da es bisher aber keine Diagnostikmethoden zur eindeutigen Unterscheidung von malignen Melanomen und benignen PN gibt, werden grundsätzlich alle CMN mit Veränderungen entfernt, auch wenn das eine Überbehandlung der benignen PN bedeutet. Die atraumatischere Methode der chirurgischen Kürettage entfernt nicht alle Nävuszellen,

was sich auch durch die häufige Repigmentierung zeigt. Es verbleibt somit ein Restrisiko zur Malignitätsentstehung. Da diese Methode jedoch bereits früher verwendet werden kann als andere chirurgische Behandlungsmethoden, kann bei jüngeren PatientInnen eine Kürettage zum Einsatz kommen. Außerdem kann eine Kürettage CMN flächenmäßig reduzieren und diese dadurch einer Exzision leichter zugänglich zu machen.

Auf ähnliche Weise können auch Lasertherapien dabei helfen, Exzisionen zu erleichtern. Eine Kombination aus Ablative- und pigmentspezifischem Laser kann bei CMN, die entweder inoperabel sind oder bei Personen, die keine chirurgische Behandlung wollen, eine mögliche Alternative bilden. Ablative Laser sollten jedoch aufgrund ihrer erhöhten Narbenbildung bei CMN an den unteren Extremitäten sowie bei CMN, die im Hautniveau liegen (=Makulae), nicht als First-Line Therapie angewendet werden.

Im direkten Vergleich zwischen chirurgischen und nicht chirurgischen Behandlungsmethoden liefern Kombinationstherapien, die eine chirurgische Komponente enthalten, bessere Ergebnisse als jene ohne. Die besten Ergebnisse wurden bei einer Kombination aus Exzision und Narbenlaser festgestellt. Eine alleinige Laserbehandlung zeigte sich mit abgeschlagenen Ergebnissen.

Außerdem gibt es bereits erste Versuche, CMN, die eine BRAF oder NRAS Mutation aufweisen, gezielt mit BRAF oder NRAS Inhibitoren, die bei der Behandlung von Melanomen bereits gute Ergebnisse zeigten, zu behandeln. Ob eine solche targeted therapy jedoch in Zukunft auch bei der CMN Behandlung von größerer Bedeutung sein wird, muss abgewartet werden. Auch die Rolle von gewissen Faktoren, wie einer Mastzellhyperplasie oder MC1R Mutationen in der CMN Entstehung sowie bei dessen potenzieller malignen Entartung, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Zukünftige Studien sind hier notwendig, um genauere Schlüsse ziehen zu können.

Grundsätzlich muss die CMN Behandlung individuell erfolgen und ein individueller Behandlungsplan, der auch von den Erfahrungen der behandelnden ÄrztInnen abhängt, muss gemeinsam mit den PatientInnen ausgearbeitet werden. Zudem sollte vermehrt auf eine fundierte Aufklärungsarbeit gesetzt werden, um das Alter bei initialer PatientInnenvorstellung zu senken. Hierbei könnten KinderärztInnen oder AllgemeinmedizinerInnen eine wichtige Rolle einnehmen, da diese oftmals, sei es auch aus anderen Gründen, zuerst in Kontakt mit CMN treten. Unabhängig davon, ob sich die ÄrztInnen und PatientInnen für eine prophylaktische Exzision, oder für ein Abwarten entscheiden, ist es stets wichtig, CMN PatientInnen lebenslang zu begleiten, da ein permanentes Risiko bleibt.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Krenzel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar;68(3):441–51.
2. Zayour M, Lazova R. Congenital Melanocytic Nevi. *Clin Lab Med*. 2011 Jun;31(2):267–80.
3. Moustafa D, Blundell AR, Hawryluk EB. Congenital melanocytic nevi. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Aug;32(4):491–7.
4. Kinsler VA, Abu-Amero S, Budd P, Jackson IJ, Ring SM, Northstone K, et al. Germline Melanocortin-1-Receptor Genotype Is Associated with Severity of Cutaneous Phenotype in Congenital Melanocytic Nevi: A Role for MC1R in Human Fetal Development. *J Invest Dermatol*. 2012 Aug;132(8):2026–32.
5. Calbet-Llopart N, Pascini-Garrigos M, Tell-Martí G, Potrony M, Martins da Silva V, Barreiro A, et al. Melanocortin-1 receptor (MC1R) genotypes do not correlate with size in two cohorts of medium-to-giant congenital melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020 Apr 23;
6. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin*. 2002 Oct;20(4):607–16.
7. Kaplan E, Nickoloff BJ. Clinical and histologic features of nevi with emphasis on treatment approaches. *Clin Plast Surg*. 1987 Apr;14(2):277–300.
8. Quaba AA, Wallace AF. The Incidence of Malignant Melanoma (0 to 15 Years of Age) Arising in ???Large???Congenital Nevocellular Nevi. *Plast Reconstr Surg*. 1986 Aug;78(2):174–9.
9. Martins da Silva VP, Marghoob A, Pigem R, Carrera C, Aguilera P, Puig-Butillé JA, et al. Patterns of distribution of giant congenital melanocytic nevi (GCMN): The 6B rule. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr;76(4):689–94.
10. Krenzel S, Breuninger H, Beckwith M, Etchevers HC. Meeting report from the 2011 international expert meeting on large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis, Tübingen. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011 Aug;24(4):E1–6.
11. Bittencourt F V., Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large Congenital Melanocytic Nevi and the Risk for Development of Malignant Melanoma and Neurocutaneous Melanocytosis. *Pediatrics*. 2000 Oct 1;106(4):736–41.
12. Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. *Australas J*

- Dermatol. 2009 Nov;50(4):231–40.
13. Slutsky JB, Barr JM, Femia AN, Marghoob AA. Large Congenital Melanocytic Nevi: Associated Risks and Management Considerations. *Semin Cutan Med Surg.* 2010 Jun;29(2):79–84.
  14. Rhodes AR, Melski JW. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr.* 1982 Feb;100(2):219–24.
  15. Sahin S, Levin L, Kopf AW, Rao BK, Triola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: A follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Sep;39(3):428–33.
  16. Ibrahimi OA, Alikhan A, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: Where are we now? *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):515.e1-515.e13.
  17. Gosain AK, Santoro TD, Larson DL, Gingrass RP. Giant Congenital Nevi: A 20-Year Experience and an Algorithm for Their Management. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Sep;108(3):622–31.
  18. Bauer BS, Corcoran J. Treatment of large and giant nevi. *Clin Plast Surg.* 2005 Jan;32(1):11–8.
  19. Rasmussen BS, Henriksen TF, Kølbe S-FT, Schmidt G. Giant Congenital Melanocytic Nevus. *Ann Plast Surg.* 2015 Feb;74(2):223–9.
  20. Al-Hadithy N, Al-Nakib K, Quaba A. Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse Carbon Dioxide and Frequency Doubled Q-Switched Nd-Yag laser. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2012 Aug;65(8):1019–28.
  21. August PJ, Ferguson JE, Madan V. A study of the efficacy of carbon dioxide and pigment-specific lasers in the treatment of medium-sized congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2011 May;164(5):1037–42.
  22. Lee MS, Jun HJ, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Intense Pulsed Light Alone and in Combination with Erbium Yttrium-Aluminum-Garnet Laser on Small-to-Medium Sized Congenital Melanocytic Nevi: Single Center Experience Based on Retrospective Chart Review. *Ann Dermatol.* 2017;29(1):39.
  23. Oh Y, Lee S-H, Lim JM, Chung KY, Roh MR. Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):523-531.e12.
  24. Bray FN, Shah V, Nouri K. Laser treatment of congenital melanocytic nevi: a review of the literature. *Lasers Med Sci.* 2016 Jan 12;31(1):197–204.
  25. Arora H, Falto-Aizpurua L, Chacon A, Griffith RD, Nouri K. Lasers for nevi: a

- review. *Lasers Med Sci*. 2015 Sep 16;30(7):1991–2001.
26. Eggen CAM, Lommerts JE, van Zuuren EJ, Limpens J, Pasmans SGMA, Wolkerstorfer A. Laser treatment of congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):369–83.
  27. PRISMA. History and Development of PRISMA [Internet]. [cited 2020 Nov 3]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/HistoryAndDevelopment>
  28. PRISMA. Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA Statement [Internet]. [cited 2020 Nov 3]. Available from: [http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA German Statement.pdf](http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20Statement.pdf)
  29. PRISMA. Checkliste zum Bericht einer systematischen Übersicht oder einer Meta-Analyse [Internet]. [cited 2020 Nov 3]. Available from: <moz-extension://9566afdb-b315-da42-a0ce-d895ccf26914/enhanced-reader.html?openApp&pdf=http%3A%2F%2Fwww.prisma-statement.org%2Fdocuments%2FPRISMA%2520German%2520checklist.pdf>
  30. National Institute for Health Research. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews [Internet]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
  31. ASPS. ASPS-Rating-Scale-March-2011.pdf [Internet]. [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/medical-professionals/health-policy/evidence-practice/ASPS-Rating-Scale-March-2011.pdf>
  32. PRISMA. Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen der systematischen Übersicht [Internet]. [cited 2020 Nov 4]. Available from: [http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA German flow diagram.pdf](http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20flow%20diagram.pdf)
  33. Viana ACL, Goulart EMA, Gontijo B, Bittencourt FV. A prospective study of patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017 Mar;92(2):200–5.
  34. Turkmen A, Isik D, Bekerecioglu M. Comparison of Classification Systems for Congenital Melanocytic Nevi. *Dermatologic Surg*. 2010 Oct;36(10):1554–62.
  35. Magaña M, Sánchez-Romero E, Magaña P, Beck-Magaña A, Magaña-Lozano M. Congenital Melanocytic Nevus. *Am J Dermatopathol*. 2015 Jan;37(1):31–7.
  36. Yun SJ, Kwon OS, Han JH, Kweon SS, Lee MW, Lee DY, et al. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study. *Br J Dermatol*. 2012

- Jan;166(1):115–23.
37. Salgado CM, Silver RB, Bauer BS, Basu D, Schmitt L, Khakoo Y, et al. Skin of Patients with Large/Giant Congenital Melanocytic Nevi Shows Increased Mast Cells. *Pediatr Dev Pathol*. 2014 May;17(3):198–203.
  38. Vergier B, Laharanne E, Prochazkova-Carlotti M, de la Fouchardière A, Merlio J-P, Kadlub N, et al. Proliferative Nodules vs Melanoma Arising in Giant Congenital Melanocytic Nevi During Childhood. *JAMA Dermatology*. 2016 Oct 1;152(10):1147.
  39. Yélamos O, Arva NC, Obregon R, Yazdan P, Wagner A, Guitart J, et al. A Comparative Study of Proliferative Nodules and Lethal Melanomas in Congenital Nevi From Children. *Am J Surg Pathol*. 2015 Mar;39(3):405–15.
  40. Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, Williams ML, Chou P, Busam K, et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol*. 2002 Oct;161(4):1163–9.
  41. Wu D, Wang M, Wang X, Yin N, Song T, Li H, et al. Lack of BRAFV600E Mutations in Giant Congenital Melanocytic Nevi in a Chinese Population. *Am J Dermatopathol*. 2011 Jun;33(4):341–4.
  42. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, et al. BRAF Mutations are Also Associated with Neurocutaneous Melanocytosis and Large/Giant Congenital Melanocytic Nevi. *Pediatr Dev Pathol*. 2015 Jan;18(1):1–9.
  43. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, et al. NRAS Mutation Is the Sole Recurrent Somatic Mutation in Large Congenital Melanocytic Nevi. *J Invest Dermatol*. 2014 Apr;134(4):1067–74.
  44. Hassanein AH, Rogers GF, Greene AK. Management of challenging congenital melanocytic nevi: outcomes study of serial excision. *J Pediatr Surg*. 2015 Apr;50(4):613–6.
  45. Rehal B, Golshanara N, Maguina P. Burn Unit Experience Treating Giant Melanocytic Nevi: 10-Year Review. *J Burn Care Res*. 2011 Jul;32(4):475–80.
  46. Chowchuen B. Long-term outcomes of surgical management in the patients with facial congenital melanocytic nevi. *J Med Assoc Thai*. 2011 Dec;94 Suppl 6:S70-8.
  47. Goil P, Jain A, Patil AN, Singh A, Chaudhary G. Surgical management of giant congenital melanocytic nevus of face in the adult—outcomes and experience. *Eur J Plast Surg*. 2018 Oct 23;41(5):529–34.
  48. Stanganelli I, Ascierio P, Bono R, De Giorgi V, Pimpinelli N, Chiarion-Sileni V, et al. Management of Small and Intermediate Congenital Nevi: A Nationwide Survey in

- Italy. *Dermatology*. 2013;226(s1):7–12.
49. Lim JM, Oh Y, Lee S-H, Cho MY, Chung KY, Roh MR. Comparison of treatment options for small to medium congenital melanocytic nevi: A retrospective review of 119 cases. *Lasers Surg Med*. 2019 Jan;51(1):62–7.
  50. Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi-results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):512–7.
  51. Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: A follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):923–32.
  52. Grimbaldston MA, Pearce AL, Robertson BO, Coventry BJ, Marshman G, Finlay-Jones JJ, et al. Association between melanoma and dermal mast cell prevalence in sun-unexposed skin. *Br J Dermatol*. 2004 May;150(5):895–903.
  53. Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol*. 2006 Jan 26;19(1):149–59.
  54. Hart PH, Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 28(1–2):1–8.
  55. Oldford SA, Haidl ID, Howatt MA, Leiva CA, Johnston B, Marshall JS. A critical role for mast cells and mast cell-derived IL-6 in TLR2-mediated inhibition of tumor growth. *J Immunol*. 2010 Dec 1;185(11):7067–76.
  56. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev*. 2018 Mar;282(1):248–64.
  57. Ud-Din S, Wilgus TA, Bayat A. Mast Cells in Skin Scarring: A Review of Animal and Human Research. *Front Immunol*. 2020 Sep 30;11.
  58. Chen H, Xu Y, Yang G, Zhang Q, Huang X, Yu L, et al. Mast cell chymase promotes hypertrophic scar fibroblast proliferation and collagen synthesis by activating TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2017 Aug 31;
  59. Dinnes J, Deeks JJ, Grainge MJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, et al. Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 4;
  60. Adler NR, Kelly JW, Guitera P, Menzies SW, Chamberlain AJ, Fishburn P, et al. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med J Aust*. 2019 Jan 2;210(1):41–7.

61. Young AT, Vora NB, Cortez J, Tam A, Yeniay Y, Afifi L, et al. The role of technology in melanoma screening and diagnosis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020 Aug 2;pcmr.12907.
62. Sun J, Carr MJ, Khushalani NI. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020 Feb;100(1):175–88.
63. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long G V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Aug 4;14(8):463–82.
64. Amann VC, Ramelyte E, Thurneysen S, Pitocco R, Bentele-Jaberg N, Goldinger SM, et al. Developments in targeted therapy in melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Mar;43(3):581–93.
65. Mir A, Agim NG, Kane AA, Josephs SC, Park JY, Ludwig K. Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib. *Pediatrics.* 2019 Mar 21;143(3):e20182469.
66. Yu Q, Wu M, Sheng L, Li Q, Xie F. Therapeutic effects of targeting RAS-ERK signaling in giant congenital melanocytic nevi. *Am J Transl Res.* 2018;10(4):1184–94.
67. Tchernev G, Lozev I, Pidakev I, Lotti T, Wollina U, Gianfaldoni S, et al. Giant Congenital Melanocytic Nevus (GCMN) - A New Hope for Targeted Therapy? *Open Access Maced J Med Sci.* 2017 Jul 22;5(4):549–50.
68. Pellegrini C, Botta F, Massi D, Martorelli C, Facchetti F, Gandini S, et al. MC1R variants in childhood and adolescent melanoma: a retrospective pooled analysis of a multicentre cohort. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019 May;3(5):332–42.
69. Shachar Y, Billig A, Chapchay K, Elia J, Adler N, Margulis A. Expanded bi-pedicled “sleeve” flap for reconstruction of the upper extremity after large circumferential nevus excision in children. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2016 Dec;69(12):1676–82.
70. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC. Congenital and infantile melanoma: Review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jul;47(1):77–90.
71. Swerdlow AJ, English JSC, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Apr;32(4):595–9.
72. Anderson RR, Margolis RJ, Watanabe S, Flotte T, Hruza GJ, Dover JS. Selective Photothermolysis of Cutaneous Pigmentation by Q-switched Nd: YAG Laser Pulses at 1064, 532, and 355nm. *J Invest Dermatol.* 1989 Jul;93(1):28–32.

73. Waldorf HA. Treatment of Small and Medium Congenital Nevi With the Q-Switched Ruby Laser. *Arch Dermatol.* 1996 Mar 1;132(3):301.
74. KAPLAN EN, Kaplan EN. THE RISK OF MALIGNANCY IN LARGE CONGENITAL NEVI. *Plast Reconstr Surg.* 1974 Apr;53(4):421–8.
75. Warner PM, Yakuboff KP, Kagan RJ, Boyce S, Warden GD. An 18-Year Experience in the Management of Congenital Nevomelanocytic Nevi. *Ann Plast Surg.* 2008 Mar;60(3):283–7.
76. Turkeltaub AE, Pezzi TA, Pezzi CM, Dao H. Characteristics, treatment, and survival of invasive malignant melanoma (MM) in giant pigmented nevi (GPN) in adults: 976 cases from the National Cancer Data Base (NCDB). *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jun;74(6):1128–34.