

Diplomarbeit

**Auflichtmikroskopische Merkmale primärer Melanome
in Korrelation zu den 2009 neu aufgenommenen
Kriterien Mitosen und Ulzeration im Melanom-Staging
des AJCC (American Joint Comittee on Cancer)**

eingereicht von

Teresa Maria Deinlein

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Rainer Hofmann-Wellenhof

Graz, am 26. Januar 2015

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 26. Januar 2015

Teresa Maria Deinlein eh.

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rainer Hofmann-Wellenhof für die Zuteilung des Themas, sowie die stets große Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Edith Arzberger, Prof. Dr. Iris Zalaudek, Dr. Joan Garcias-Ladaria und Dr. André Oliveira, welche alle sehr viel Mühe und Zeit für die Begutachtung und Auswertung der Daten aufgebracht haben.

Darüberhinaus bedanke ich mich bei Priv.-Doz. Dr. Cesare Massone für die aufwendige Re-Evaluierung der histologischen Schnitte und bei Prof. Dr. Günter Schulter für die große Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich in besonderem Maße die Zeit des Studiums unterstützt und gefördert haben.

Zusammenfassung

Ziel: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, auflichtmikroskopische Muster zu identifizieren, die mit einer Mitoserate von $> 1/\text{mm}^2$ oder einer histologischen Ulzeration des Melanoms assoziiert sind. Zudem sollte geprüft werden, inwieweit eine klinische oder auflichtmikroskopische Ulzeration auch histologisch vorhanden war.

Einleitung: Ein wichtiges diagnostisches Instrument in der Dermatologie ist die Auflichtmikroskopie. Sie ermöglicht es, die Architektur und spezifische Strukturen melanozytärer und nicht-melanozytärer Läsionen besser sichtbar zu machen.

Material und Methoden: Für diese retrospektive Datenanalyse wurden alle primären malignen Melanome, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 an der Universitätsklinik für Dermatologie in Graz klinisch und auflichtmikroskopisch dokumentiert wurden, mithilfe der internen Bilddatenbank gesammelt. Sämtliche klinische Patienteninformationen, Verlaufsdaten und klinische Merkmale wurden in einer Tabelle zusammengefasst. Darüberhinaus wurden alle klinischen und auflichtmikroskopischen Bilder auf das Vorhandensein definierter dermatoskopischer Muster untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 550 Patienten (272 Frauen; 49,45% und 278 Männer; 50,54%) mit 559 Melanomen in diese Studie eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter lag bei 64,5 Jahren.

Von diesen Melanomen waren 96 Melanoma in situ, 266 Stadium IA, 73 Stadium IB, 25 Stadium IIA, 19 Stadium IIB, 15 Stadium IIC, 12 Stadium IIIA, 14 Stadium IIIB, 6 Stadium IIIC und 29 Stadium IV.

Bei vier Melanomen konnte das Tumorstadium aufgrund einer vollständigen histologischen Regression nicht bestimmt werden.

120 Melanome (21,47%) waren klinisch und 117 auflichtmikroskopisch (20,93%) ulzeriert, wohingegen eine Ulzeration im histologischen Befund nur bei 75 Melanomen (13,42%) angeführt wurde.

Milky-red areas fanden sich bei 52,00% (39 Patienten) der histologisch ulzerierten Melanome ($p < 0,001$). 50,66% aller Melanome mit einer histologischen Ulzeration (38 Patienten), zeigten auflichtmikroskopisch einen blau-weißen Schleier ($p = 0,005$). 31 dieser Melanome (41,33%) ließen dermatoskopisch shiny-white streaks erkennen ($p < 0,001$). Bei

17,33% der histologisch ulzerierten Melanome (13 Patienten) waren auflichtmikroskopisch blau-graue Areale vorhanden ($p < 0,001$).

121 Melanome zeigten eine Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ (21,65%).

Davon wiesen 76 (62,81%) in der Auflichtmikroskopie einen blau-weißen Schleier, 50 (41,32%) shiny-white streaks, 48 (39,67%) milky-red areas und 18 (14,88%) blau-graue Areale auf.

Diese Assoziationen waren jeweils hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die dermatoskopischen Muster shiny-white streaks, milky-red areas und ein blau-weißer Schleier waren ebenfalls hochsignifikant mit dem Auftreten von Fernmetastasen korreliert ($p < 0,001$).

Bezüglich des Geschlechts und des Alters waren keine Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen dermatoskopischen Kriterien erkennbar.

Ebenso konnten keine auflichtmikroskopischen Muster nachgewiesen werden, die mit einer positiven Sentinel-Lymphknoten-Biopsie korrelierten.

Diskussion: Unsere Studie belegt einen signifikanten Zusammenhang zwischen den dermatoskopischen Mustern „blau-weißer Schleier“, „milky-red areas“ sowie „shiny-white streaks“ und den histologischen Parametern „Ulzeration“ und „Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ “.

Darüberhinaus konnten wir zeigen, dass diese auflichtmikroskopischen Muster eng mit Auftreten von Fernmetastasen korreliert sind.

Somit ist es bereits mit Hilfe der Dermatoskopie möglich, dickere Melanome zu identifizieren und erste vorsichtige prognostische Aussagen zu treffen.

Abstract

Objective: The present study was conducted to identify possible dermatoscopic patterns, associated with a mitotic rate $> 1/\text{mm}^2$ or a histological ulceration of malignant melanoma. Furthermore we examined, to what extent a clinical or dermatoscopic ulceration coexists with a histological ulceration.

Introduction: Dermatoscopy has become an important diagnostic tool in dermatology. It allows a better judgement of the architecture and specific structures of melanocytic and non-melanocytic lesions.

Methods: For this retrospective data analysis all clinical dermatoscopic digital images of primary malignant melanomas between 2008 and 2013 seen at the Department of Dermatology Graz were included, using the internal image data-base.

All clinical information about the patients, the course of disease and dermatoscopic characteristics of each patient were summarized within a chart und analysed according to defined dermatoscopic patterns.

Results: 550 patients (272 women; 49.45% and 278 men; 50.54%) with 559 melanomas were included in this study. The average age was 64.5 years.

96 of these were melanoma in situ, 266 stage IA, 73 stage IB, 25 stage IIA, 19 stage IIB, 15 stage IIC, 12 stage IIIA, 14 stage IIB, 6 stage IIIC and 29 stage IV.

The tumor-stage of 4 melanomas could not be clarified because of a complete regression histologically.

While clinical or dermatoscopic analysis considered ulceration to be present in 120 (21.5%) and 117 (20.9%) of all lesions, respectively, histopatholgy reported ulceration in only 75 cases (13.4%).

Of all melanomas with histologically substantiated ulceration, milky-red areas were proven in 52.00% (39 patients) ($p < 0,001$). In 50.66% (38 patients) a blue-white veil could be verified ($p < 0,005$).

31 (41.33%) exhibited shiny-white streaks dermatoscopically ($p < 0,001$). In 17.33% (13 patients) blue-grey areas were detected ($p < 0,001$).

121 melanomas had a mitotic rate $> 1/\text{mm}^2$ histologically (21.65%).

76 (62.81%) showed a blue-white veil, 50 (41,32%) shiny-white streaks, 48 (39,67%) milky-red areas and 18 (14,88%) blue-grey areas in dermoscopy.

These associations were significant in each case ($p < 0,001$).

The dermatoscopic patterns shiny-white streaks, milky-red areas and blue-white veil were also significantly correlated with distant metastases ($p < 0,001$).

No correlation was found, however, concerning sex and age of the patients.

In addition, no correlation could be substantiated between dermatoscopic findings and a positive sentinel-node-biopsy.

Discussion: Our study proves a significant correlation between the dermatoscopic patterns „blue white veil“, „milky-red areas“ and „shiny-white streaks“ and the histological findings „ulceration“ and „mitotic rate $> 1/\text{mm}^2$ “.

Furthermore this dermatoscopic patterns are highly related to distant metastases.

Therefore, dermoscopy allows to identify thicker tumors and to make earlier prognostic statements.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Danksagung | ii |
| Zusammenfassung | iii |
| Abstract | v |
| Inhaltsverzeichnis | vii |
| Glossar und Abkürzungen | viii |
| Abbildungsverzeichnis | ix |
| Tabellenverzeichnis | x |
| 1. Einleitung | S.12 |
| 1.1 Das maligne Melanom – Allgemeine Bemerkungen | S.12 |
| 1.2 Empfehlungen des AJCC zu Staging und Klassifikation von Melanomen | S.17 |
| 1.3 Dermatoskopie – Allgemeines und Stand der Forschung | S.20 |
| 2. Material und Methoden | S.26 |
| 3. Ergebnisse | S.28 |
| 4. Diskussion | S.41 |
| 5. Literaturverzeichnis | S.45 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|--------|---|
| > | mehr als, größer als |
| < | weniger als, kleiner als |
| ≥ | größer gleich |
| Abb. | Abbildung |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ALM | Akral-lentiginöses Melanom |
| et al. | et alii, et aliae, et alia |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LM | Lentigo-maligna |
| LMM | Lentigo-maligna Melanom |
| MAPK | Mitogen-activated protein kinases |
| mm | Millimeter |
| n | Anzahl |
| NM | Noduläres Melanom |
| S. | Seite |
| SPSS | Statistical Package of the Social Sciences |
| SSM | Superfiziell-spreitendes Melanom |
| Tab. | Tabelle |
| TNM | Facettenklassifikation von malignen Tumoren |
| p-Wert | Signifikanzwert |
| UV | Ultraviolett |

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Melanom Inzidenzraten basierend auf nicht-altersstandardisierten „rohen“ Inzidenzraten des Robert Koch Instituts für Deutschland [2] S.12
- Abbildung 2: Superfiziell spreitendes Melanom mit Regressionszone aus deinternen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.14
- Abbildung 3: Lentigo-maligna Melanom aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.15
- Abbildung 4: Akrolentiginöses Melanom aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.15
- Abbildung 5: Hutchinsonzeichen bei Nagelmelanom aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.16
- Abbildung 6: Noduläres Melanom aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.16
- Abbildung 7: SSM mit irregulären und randständigen Globuli aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.21
- Abbildung 8: Melanom mit irregulären Gefäßen und einem blau-weißen Schleier aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.21
- Abbildung 9: Akrales Melanoma in situ [7] S.22
- Abbildung 10: Melanom mit Multikomponentenmuster [5] S.23
- Abbildung 11: Melanom mit milky-red areas aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.24
- Abbildung 12: Melanom mit shiny-white streaks aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz S.24

- Abbildung 13: Melanom mit blau-weißem Schleier aus der internen Bilddatenbank der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz

S.25

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klinisch-histologische Subtypen kutaner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Melanom 1983-1995 (n=30015) [1] S.13
- Tabelle 2: TNM Staging Kriterien für kutane Melanome [4] S.17
- Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, 95% Konfidenzintervall und die positive Likelihood-Ratio der verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten [6] S.20
- Tabelle 4: Vierfeldertabelle “Ulzeration histologisch+shiny-white streaks” S.29
- Tabelle 5: Vierfeldertabelle “Ulzeration histologisch+blau-graue Areale” S.30
- Tabelle 6: Vierfeldertabelle “Ulzeration histologisch+milky-red areas” S.30
- Tabelle 7: Vierfeldertabelle “Ulzeration histologisch+blau-weißer Schleier” S.31
- Tabelle 8: Vierfeldertabelle “Ulzeration histologisch+Globuli” S.31
- Tabelle 9: Vierfeldertabelle “Ulzeration histologisch+Streifen” S.32
- Tabelle 10: Vierfeldertabelle “Ulzeration histologisch+Tumordicke” S.33
- Tabelle 11: Vierfeldertabelle “Mitoserate+shiny-white streaks” S.34
- Tabelle 12: Vierfeldertabelle “Mitoserate+blau-graue Areale” S.34
- Tabelle 13: Vierfeldertabelle “Mitoserate+milky-red areas” S.35
- Tabelle 14: Vierfeldertabelle “Mitoserate+blau-weißer Schleier” S.35
- Tabelle 15: Vierfeldertabelle “Mitoserate+Tumordicke” S.36
- Tabelle 16: Vierfeldertabelle “Fernmetastasen+shiny-white streaks” S.37
- Tabelle 17: Vierfeldertabelle “Fernmetastasen+milky-red areas” S.37
- Tabelle 18: Vierfeldertabelle “Fernmetastasen+blau-weißer Schleier” S.38
- Tabelle 19: Dermatoskopische Muster+Ulzeration histologisch S.39
- Tabelle 20: Dermatoskopische Muster+Mitoserate S.40
- Tabelle 21: Dermatoskopische Muster+Fernmetastasen S.40

1. Einleitung

1.1 Das Maligne Melanom – Allgemeine Bemerkungen

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Hauttumor, der von melanozytären Zellen ausgeht. In der Regel ist das maligne Melanom auf der äußeren Haut lokalisiert, allerdings können in seltenen Fällen auch das Auge (Uvea und Retina), die Hirnhäute und Schleimhäute betroffen sein [1].

Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt stetig an. (Abb. 1)

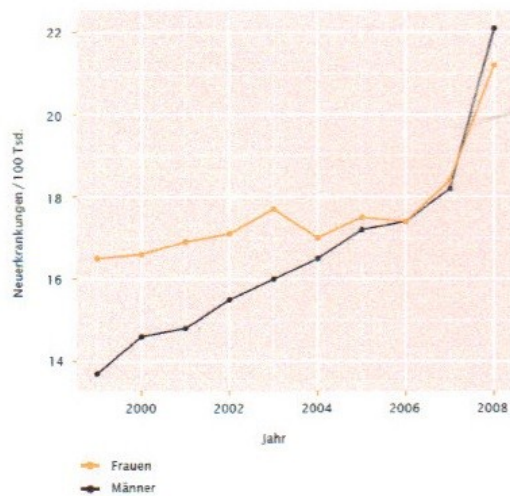


Abbildung 1: Melanom Inzidenzraten basierend auf nicht altersstandardisierten „rohen“ Inzidenzraten des Robert Koch Instituts für Deutschland [2]

Betrachtet man die Daten des Robert-Koch-Instituts, so wurden 2008 17.800 Melanome in Deutschland neu diagnostiziert [2]. Gleichzeitig ist jedoch eine kontinuierliche Abnahme der medianen Tumordicke bei Diagnosestellung auffällig [3]. Offenkundig haben Vorsorgemaßnahmen und erhöhte Sensibilität der Patienten zu dieser Tatsache beigetragen.

Mittlerweile gilt es als gesichert, dass die UV-Strahlung bei der Genese des schwarzen Hautkrebses eine bedeutende ätiologische Rolle spielt. Dabei ist zu erwähnen, dass vor allem die intermittierende Exposition sehr hoher UV-Dosen das Erkrankungsrisiko deutlich steigert [2]. Folgende Risikogruppen, die ein deutlich erhöhtes Morbiditätsrisiko aufweisen, lassen sich definieren [2]:

- Personen mit multiplen melanozytären Nävi (≥ 100 gewöhnliche melanozytäre Nävi)

- Personen mit atypischem Nävusyndrom (≥ 5 atypische melanozytäre Nävi und ≥ 50 gewöhnliche melanozytäre Nävi)
- Personen mit ≥ 5 atypischen melanozytären Nävi aus Familien mit gehäuft auftretenden malignen Melanomen (mindestens zwei Verwandte ersten Grades)
- Personen mit einem malignen Melanom in der Vorgeschichte

In den meisten Fällen zeigen maligne Melanome eine schwarze, häufig bräunliche, gelegentlich eine rötliche und manchmal eine weißliche Pigmentierung. Gleichzeitig muss aber betont werden, dass ein geringer Teil der Melanome klinisch als primär amelanotischer Tumor imponieren kann. Die häufig asymmetrische Begrenzung, das Vorhandensein von verschiedenen Farbmustern innerhalb einer Läsion, sowie sekundäre Veränderungen wie Krustenbildung, Nässen oder das geschwürige Aufbrechen erweitern die morphologische Bandbreite der verschiedenen Melanomentitäten und unterstreichen die außerordentliche Vielfalt dieses Tumors [1,3]. Klinisch und histologisch sind verschiedene Typen des malignen Melanoms voneinander abgrenzbar (Tab. 1) [1].

| Typ | Abkürzung | Prozentualer Anteil | Medianes Alter |
|----------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|
| Superfiziell spreitendes Melanom | SSM | 57,4% | 51 Jahre |
| Noduläres Melanom | NM | 21,4% | 56 Jahre |
| Lentigo-maligna Melanom | LMM | 8,8% | 68 Jahre |
| Akral-lentiginöses Melanom | ALM | 4,0% | 63 Jahre |
| Nicht klassifizierbares Melanom | UCM | 3,5% | 54 Jahre |
| Sonstige | | 4,9% | 54 Jahre |

Klinisch-histologische Subtypen kutaner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Melanom 1983-1995 (n=30015) [1]

Derzeit gibt es zahlreiche Anhaltspunkte dafür, dass durch Melanome immunologische Prozesse im Körper aktiviert werden. Dadurch lassen sich Regressionszonen und die komplette Rückbildung eines Primärtumors erklären. So findet sich bei etwa 5% der

Patienten, welche Metastasen eines malignen Melanoms aufweisen, kein entsprechender Primärtumor [3].

Beim superfiziell spreitenden Melanom (SSM) prägt in der horizontalen Ausbreitungsphase eine schwarz pigmentierte Makula das klinische Bild. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer farblichen Vielfalt, hellen Regressionszonen und sekundär knotigen Anteilen (Abb. 2) [1,2].



Abbildung 2: Superfiziell spreitendes Melanom mit Regressionszone

Das Lentigo-maligna-Melanom entsteht meist erst nach Jahrzehnten aus einer Lentigo maligna (in-situ Melanom). Es findet sich fast ausnahmslos bei Personen höheren Alters und bei diesen vor allem an Körperstellen, die lange Zeit direkter UV-Strahlung ausgesetzt waren. So ist es bei der überwiegenden Zahl der Patienten im Gesichtsbereich lokalisiert. Die Lentigo-maligna zeigt verschiedene Braunfärbungen und eine unregelmäßige und unscharfe Begrenzung. Treten dunklere Knötchen oder Infiltrationen auf, ist von einem Übergang in ein Lentigo-maligna-Melanom auszugehen (Abb. 3) [1,3].

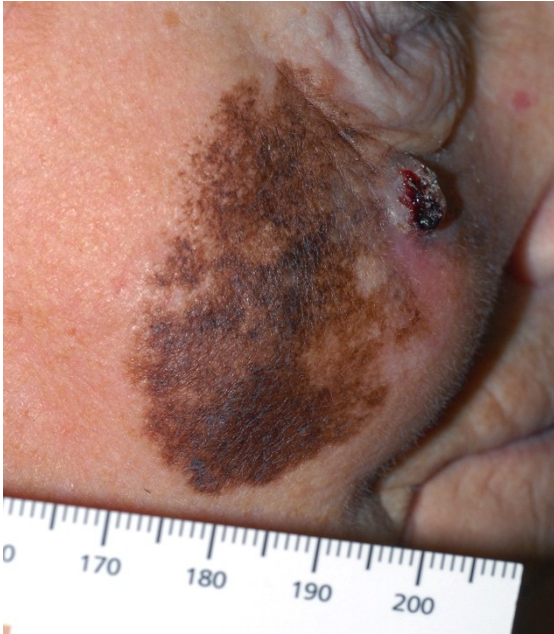


Abbildung 3: Lentigo-maligna-Melanom

Das akrolentiginöse Melanom ist eine seltene Spielart des schwarzen Hautkrebses. Es ist in den meisten Fällen palmoplantar, sowie sub- oder periungual lokalisiert. Dieser Melanomtyp weist in seinem Anfangsstadium eine unregelmäßige Begrenzung, sowie unterschiedliche Farbkomponenten auf. Möglicherweise auftretende Ulzerationen oder Knotenbildung zeigen ein invasives Wachstum an. Zur Abgrenzung von Traumata des Nagels ist auf das Hutchinson-Zeichen (melanotic whitlow) zu achten. Dabei kommt es zur Ausbreitung der Läsion entgegen der normalen Wachstumsrichtung des Nagels und einer Infiltration der umliegenden Haut (Abb. 4 und 5) [1,3].



Abbildung 4: Akrolentiginöses Melanom



Abbildung 5: Hutchinson-Zeichen bei Nagelmelanom

Charakteristisch für das noduläre Melanom ist, dass es schon in seinem Initialstadium ein vertikales Wachstum zeigt. Klinisch imponiert es als dunkelbrauner bis schwarzer, scharf begrenzter, teilweiser erosiv-blutender Knoten. Durch das primäre Tiefenwachstum ist die Möglichkeit einer Früherkennung schwierig (Abb. 6) [1,3].



Abbildung 6: Noduläres Melanom

1.2 Empfehlungen des AJCC zu Staging und Klassifikation von Melanomen

Im Jahre 2009 publizierte die Arbeitsgruppe um Charles M. Balch eine überarbeitete Version der 6. Auflage des Cancer Staging Manual Heftes zur Klassifikation von Melanomen. Die Patientenzahl wurde im Vergleich zur Klassifikation aus dem Jahre 2001 deutlich erhöht. Diese multivariate Studie fußt auf der Analyse von 30948 Patienten mit Stadium I, II und III Melanomen und 7972 mit Stadium IV Melanomen [4].

In Tabelle 2 sind die TNM-Kategorien des neuen AJCC Staging Manuals dargestellt [4].

| Classification | Thickness (mm) | Ulceration Status/Mitoses |
|----------------|---|--|
| T | | |
| Tis | NA | NA |
| T1 | ≤ 1.00 | a: Without ulceration and mitoses < 1/mm ² b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm ² |
| T2 | 1.01-2.00 | a: Without ulceration b: With ulceration |
| T3 | 2.01-4.00 | a: Without ulceration b: With ulceration |
| T4 | > 4.00 | a: Without ulceration b: With ulceration |
| N | | |
| N0 | 0 | NA |
| N1 | 1 | a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† |
| N2 | 2-3 | a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes |
| N3 | 4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes | |
| M | | |
| M0 | No distant metastases | NA |
| M1a | Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases | Normal |
| M1b | Lung metastases | Normal |
| M1c | All other visceral metastases | Normal |
| | Any distant metastasis | Elevated |

Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase.
*Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy.
†Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.

Tabelle 2: TNM Staging Kriterien für kutane Melanome [4]

Die TNM-Klassifikation von Stadium I und II Melanomen blieb unverändert, sodass die Tumordicke weiterhin in ganzen Zahlen angegeben wird (< 1,0 mm, 1,01-2,0 mm, 2,01-4,0 mm, > 4 mm)². Die Ulzeration des Primärtumors gilt, wie bisher, als ungünstiger prognostischer Faktor. So muss festgehalten werden, dass die Überlebensraten von Patienten mit einem ulzerierten Melanom im Vergleich zu denen ohne Ulzeration deutlich

niedriger sind und fast denen in der nächst höheren T-Kategorie entsprechen. Es stellte sich weiterhin heraus, dass die Mitoserate ein bedeutendes und unabhängiges Kriterium für die Überlebenschancen von Stadium I und II Patienten ist. Die Arbeitsgruppe konstatierte die enge Korrelation zwischen einer steigenden Zahl an Mitosen des Primärtumors und fallenden Überlebensraten. Den stärksten Zusammenhang beobachtet man bei mindestens einer Mitose pro Quadratmillimeter, sodass die Mitoserate nun nach der Tumordicke als wichtigster prognostischer Faktor gilt. Bei den 4861 bei Patienten mit einem T1-Melanom zeigte sich, dass die Tumordicke, die Mitoserate und die Tumorulzeration die prognostisch bedeutsamsten Faktoren sind. Der Clark-Level zur Klassifikation von T1b-Melanomen ist obsolet und wurde durch die Mitoserate ersetzt [4].

T1a-Melanome werden nun folgendermaßen klassifiziert [4]:

- Tumordicke $\leq 1,00\text{mm}$
- Keine Ulzeration **und** eine Mitoserate kleiner 1 pro Quadratmillimeter

Bei T1b-Melanomen gelten nun diese Kriterien [4]:

- Tumordicke $\leq 1,00\text{mm}$
- Ulzeration **oder** eine Mitoserate von mindestens 1 pro Quadratmillimeter

Die Mitoserate als Mittel um T1b Melanome zu klassifizieren, beruht auf Beobachtungen der Überlebensraten. Bezüglich des Risikos von Lymphknotenmetastasen in diesem Tumorstadium liegen dem AJCC nicht ausreichend Daten vor.⁴

Für Stadium III Melanome konnten auf Basis von 3307 Patienten mit Hilfe einer multivariaten Analyse neue prognostische Kriterien identifiziert werden. Folgende unabhängige Variablen sind am verlässlichsten, um Voraussagen über die Überlebensraten treffen [4]:

- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Tumorlast zur Zeit der Klassifizierung (Mikroskopie vs. Makroskopie)
- Vorhandene oder fehlende Ulzeration des Primärtumors
- Dicke des Primärtumors

Das AJCC empfiehlt darüber hinaus, Lymphknotenmetastasen ausschließlich mit Hilfe von immunhistochemischen Untersuchungen zu identifizieren und klassifizieren.

Dafür sprechen einerseits die weltweite Verfügbarkeit dieser Methoden, als auch die Möglichkeit mögliche Metastasen schon auf mikroskopischer Ebene aufzufinden [4].

Bei Patienten im Stadium IV der Melanomkrankheit, bei denen Fernmetastasen vorhanden sind, sollen in Zukunft sowohl der Ort der Metastasierung, als auch die Serumwerte von LDH bestimmt werden, um die Betroffenen in 3 M-Kategorien einzuteilen zu können [4]:

- M1a: Patienten mit Fernmetastasen in der Haut, der Subkutis oder entfernten Lymphknoten und einer normwertigen Serum-LDH
- M1b: Patienten mit Metastasen in der Lunge (oder bei einer Kombination aus Lungenmetastasen und Metastasen in der Haut oder in der Subkutis) und einer normwertigen Serum-LDH
- M1c: Patienten mit Metastasen an jeglichen anderen Organen oder Lokalisationen im Körper und einem erhöhten Serum-LDH.

Die Bestimmung des LDH-Levels ist von größter Bedeutung, da sich zeigte, dass er ein starker und unabhängiger Prognosefaktor bei Stadium IV Patienten ist. Bei allen bisher veröffentlichten multivariaten Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte LDH am stärksten mit einer eingeschränkten Überlebensdauer korreliert. Falls ein erhöhter LDH-Wert vorliegt, sinken die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten signifikant. Es wird somit empfohlen, Patienten mit einer erhöhten LDH der Kategorie M1c zuzuordnen [4].

1.3 Dermatoskopie – Allgemeines und Stand der Forschung

Der deutsche Dermatologe Johann Saphier prägte im Jahre 1920 den Begriff „Dermatoskopie“. Es handelt sich um ein nicht-invasives diagnostisches Instrument, mit dessen Hilfe morphologische Details, die sich dem bloßen Auge nicht erschließen, besser sichtbar werden. Somit handelt es sich bei dieser Methode um ein Verbindungsglied zwischen der makroskopischen klinischen Dermatologie und der mikroskopischen Dermatopathologie. Diese Untersuchung erlaubt es, pigmentierte und nicht-pigmentierte Hauttumoren mit einer wesentlich höheren Sensitivität und Spezifität zu diagnostizieren [5,6,7,8].

| | Sensitivity | | Specificity | | LR+ | Consensus diagnosis* | |
|-------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|------|----------------------|-------------|
| | % | 95% CI | % | 95% CI | | Sensitivity | Specificity |
| First step [†] | 95.2 | 93.3-96.6 | 90.5 | 86.9-93.2 | 10.0 | 100.0 | 95.2 |
| Pattern analysis | 83.7 | 80.0-87.5 | 83.4 | 78.7-87.4 | 5.1 | 100.0 | 87.7 |
| ABCD rule [‡] | 82.6 | 76.0-87.7 | 70 | 61.0-77.8 | 2.8 | 96.3 | 70.4 |
| Menzies method | 85.7 | 79.2-90.4 | 71.1 | 60.9-79.5 | 3 | 96.3 | 72.8 |
| 7-point checklist | 83.6 | 76.7-88.8 | 71.5 | 61.9-79.6 | 2.9 | 96.3 | 72.8 |

*Specific diagnosis made by the majority of observers (>50%). [†]Melanocytic vs nonmelanocytic lesion. [‡]A total score of 4.75 was used as the threshold for differentiating benign melanocytic lesions from melanoma.

Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, 95% Konfidenzintervall ,und die positive Likelihood-Ratio der verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten [6]

Die Hauptindikation für eine dermatoskopische Diagnostik besteht jedoch in der Differenzierung von pigmentierten Hautveränderungen, also in der Regel der Unterscheidung von gutartigen und bösartigen melanozytären Proliferationen [5,7].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen versucht wurde, eine Korrelation zwischen dem auflichtmikroskopischen Bild einer Läsion und der Histopathologie herzustellen.

Blum et al. publizierten, dass irreguläre, in Form und Größe unterschiedliche Punkte und Globuli, die sich hauptsächlich am Rand einer Läsion befinden und eine asymmetrische Verteilung zeigen, häufig auf ein Melanom hinweisen (Abb. 7) [7].

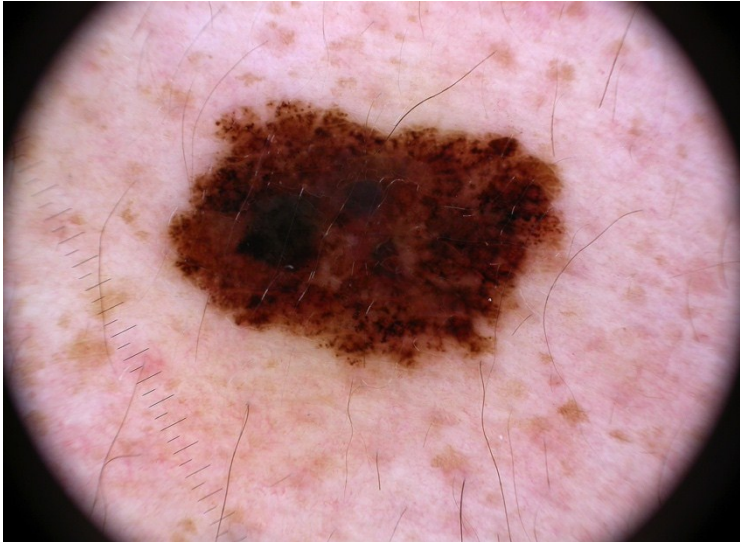


Abbildung 7: SSM mit unregelmäßigen und randständigen Globuli

Überdies können ungleichmäßig verteilte Streifen und Pseudopodien ein Hinweis auf eine maligne melanozytäre Läsion sein. Weitere spezifische dermatoskopische Muster, die fast ausschließlich bei Melanomen gefunden wurden, sind ein blau-weißer Schleier, Regressionszonen und lineare irreguläre Gefäße (Abb. 8) [7].

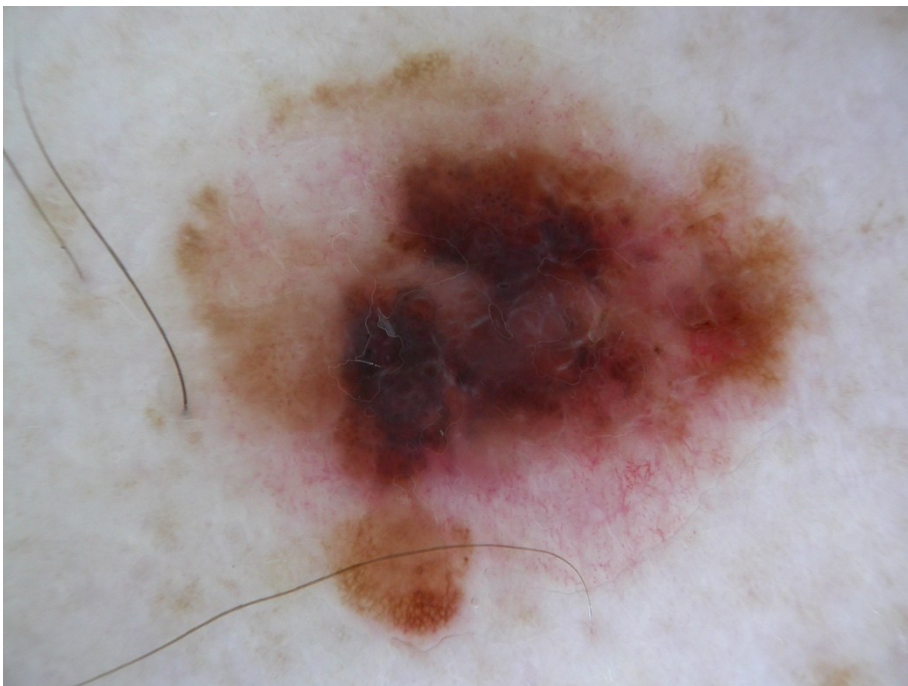


Abbildung 8: Melanom mit unregelmäßigen Gefäßen und einem blau-weißen Schleier

Die Beurteilung von akral lokalisierten Läsionen gestaltet sich häufig schwierig. Sind die Cristae superficiales dunkler pigmentiert und die Akrosyngien von Pigment umgeben oder nicht mehr sichtbar, spricht dies für ein Melanom (Abb. 9) [7]. Ishihara et al. und

Phan et al. konnten zeigen, dass ein paralleles Furchenmuster, sowie eine bandähnliche und unregelmäßige Pigmentierung der Hautleisten, sehr spezifische dermatoskopische Parameter für ein Melanom sind [9,10]. Die Arbeitsgruppe um Phan konnte zudem zeigen, dass ein irreguläres Linienmuster das wichtigste dermatoskopische Kriterium ist, um Melanome an den Nägeln zu diagnostizieren [10].

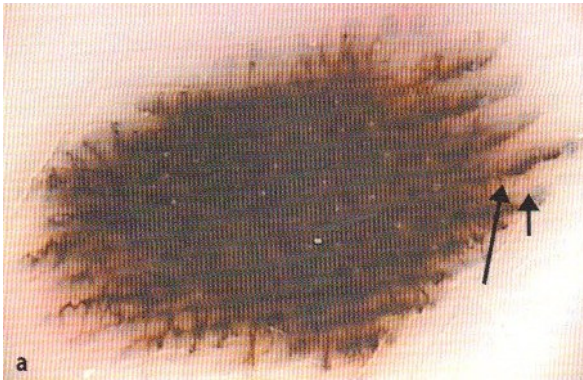


Abbildung 9: Akrales Melanoma in situ mit vermehrter, atypischer Pigmentierung der breiter dargestellten Cristae superficiales (langer Pfeil), in denen die Mündungen der Schweißdrüsenausführungsgänge noch als helle Punkte erkennbar sind. Daneben zeigt sich die helle Pigmentierung der schmaler imponierenden Sulci superficiales (kurzer Pfeil) [7].

Da die Dermatoskopie auf der Einschätzung und Interpretation von morphologischen Kriterien beruht, ist eine standardisierte Nomenklatur dermatoskopischer Muster unbedingt notwendig. Diese müssen reproduzierbar sein und allgemeine Gültigkeit besitzen [5,6]. 2003 publizierte die Arbeitsgruppe um Guiseppo Argenziano die Ergebnisse eines Consensus Meetings. Es wurde versucht, die dermatoskopische Terminologie und die diagnostischen Algorithmen zu vereinheitlichen und zu verbessern [6]. Diese Studie zeigte, dass das Multikomponentenmuster das dermatoskopische Hauptkriterium ist, welches am stärksten auf ein Melanom hinweist (Abb.10). Sie hielten weiterhin fest, dass eine atypische Pigmentierung des Musters, unregelmäßige Streifen und Regressionszonen in den allermeisten Fällen auf ein Melanom hinweisen. Eine geringere Assoziation wurde zwischen unregelmäßig verteilten Punkten und Flecken, sowie dem blau-weißen Schleier und dem Vorliegen eines Melanoms gefunden. Schließlich konnte gezeigt werden, dass irreguläre Gefäße nicht melanomspezifisch sind [6]. Pizzichetta et al. zeigten in einer rezenten Studie, dass das Fehlen eines Pigmentnetzwerkes gemeinsam mit dem Vorliegen eines Multikomponentenmusters und einer asymmetrischen Pigmentierung als weitere wichtige Kriterien gelten, um Melanome von Spitz-Nävi und anderen gutartigen Läsionen unterscheiden zu können [11].



Abbildung 10: Mehr als ein Muster (Schollen und strukturlose Areale), asymmetrisch angeordnet [5]

Stante et al. zeigten zudem, dass eine signifikante Korrelation zwischen einem unregelmäßigen Pigmentnetzwerk und einer Tumordicke von $\leq 0,75\text{mm}$ besteht. Die Arbeitsgruppe konnte in weiterer Folge herausarbeiten, dass radiale Streifen, ein atypisches vaskuläres Muster, sowie ein grau-blauer Schleier in den meisten Fällen mit einer Tumordicke von $\geq 0,75\text{mm}$ assoziiert sind [8]. Seidenari et al. stellten einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit, dem Aussehen, der Größe und der Verteilung von Regressionszonen und in situ Melanomen her. Es zeigte sich, dass retikuläre grau-blaue Regressionszonen mit großer Wahrscheinlichkeit auf ein Melanoma in situ hinweisen [12]. In einer Untersuchung von Schulz et al. konnten dermatoskopische Merkmale identifiziert werden, die sich ausschließlich bei Melanomen des Clark-Levels III und IV fanden [13].

Laut der Studie von Silva et al., sind die dermatoskopischen Muster milky-red areas und blau-weißer Schleier, sowie Streifen und ein atypisches Netzwerk signifikant häufiger bei invasiven Melanomen zu finden [14]. Ciudad-Blanco et al. veröffentlichten sehr ähnliche Ergebnisse. In ihrer Arbeit waren ein blau-weißer Schleier, shiny-white streaks, milky-red areas sowie blaue, graue, rote und weiße Farbanteile wesentlich häufiger mit invasiven Melanomen assoziiert, als mit in-situ-Melanomen [15].

Die aktuelle Arbeit der Arbeitsgruppe um González-Álvarez zeigt, dass Ulzeration und Blotches in der Auflichtmikroskopie, sowie das Fehlen eines Pigmentnetzwerkes, mit einer positiven Sentinel-Lymphknoten-Biopsie korreliert sind. Zudem konnten sie einen Zusammenhang zwischen einer histologischen Ulzeration und einem positiven Sentinel-Lymphknoten herausarbeiten [16].

Pozzobon et al. zeigten in einer rezenten Studie, dass sowohl eine dermatoskopische als auch histologische Ulzeration signifikant auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation hinweisen. Außerdem zeigten ihre Ergebnisse, dass das auflichtmikroskopische Muster „peppering“ mit einer MAPK-Mutation (BRAF und NRAS) assoziiert ist [17].

Allerdings gibt es bisher keine Arbeiten darüber, inwieweit die offensichtlich eher prognostisch ungünstigen auflichtmikroskopischen Muster wie milky-red areas, shiny-white streaks oder ein blau-weißer Schleier mit der Histopathologie korrelieren.



Abbildung 11: Melanom mit milky-red areas



Abbildung 12: Melanom mit shiny-white streaks

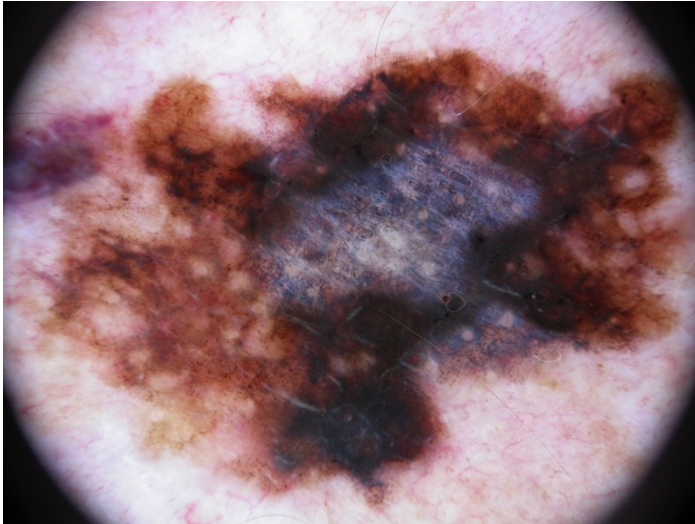


Abbildung 13: Melanom mit blau-weißem Schleier

In der folgenden Arbeit wird daher versucht werden, spezifische dermatoskopische Parameter für Melanome, die histologisch ≥ 1 Mitose / mm^2 oder eine Ulzeration zeigen, zu erarbeiten. Zudem soll geprüft werden, inwieweit klinisch ulzerierte Melanome auch im feingeweblichen Bild eine Ulzeration zeigen. Weitere Fragestellungen dieser retrospektiven Datenanalyse sind:

- Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich häufig vorkommender dermatoskopischer Muster?
- Sind bei Männern und Frauen besonders häufig vorkommende Lokalisationen der Melanome erkennbar?
- Lassen sich in verschiedenen Altersgruppen (0-14 Jahre, 15-25 Jahre, 26-45 Jahre, 46-60 Jahre, 61-79 Jahre, > 80 Jahre) bestimmte dermatoskopische Strukturen nachweisen?
- Gibt es auflichtmikroskopische Muster, die mit einem positiven Sentinel-Lymphknoten und/oder dem Auftreten von Fernmetastasen korrelieren?

2. Material und Methoden

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle PatientInnen, bei denen im Zeitraum von 2008 bis einschließlich Oktober 2013 ein Melanom an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz dokumentiert wurde, mit Hilfe der internen Bilddatenbank gesammelt.

Der letzte Arztbrief, sowie die deskriptive Histologie jedes Patienten, wurden in einem eigenen Ordner gespeichert. Mittels der persönlichen Identifikationsnummer konnten im ImageArchive die entsprechenden klinischen und auflichtmikroskopischen Bilder gesucht und zu dem jeweiligen Patientenordner hinzugefügt werden.

Anschließend wurden diese Daten pseudoanonymisiert mit folgenden Parametern in eine Excel-Tabelle eingetragen: Fortlaufende Nummer, Geschlecht, klinischer Durchmesser der Läsion, Ulzeration klinisch und auflichtmikroskopisch (Ja/Nein), Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Bildaufnahmedatum, Lokalisation, Diagnose, Letztes Follow-Up, Zeit von der Diagnosestellung bis zum Follow-Up, Sentinel-Lymphknoten (Nicht durchgeführt/Positiv/Negativ), Fernmetastasen (Ja/Nein), Tumordicke, Ulzeration (Ja/Nein), Mitoserate und Stadium.

Zudem werteten wir die Läsionen anhand folgender dermatoskopischer Merkmale aus und trugen die Ergebnisse ebenfalls in die Excel-Tabelle ein, wobei „1“ bei Vorhandensein und „0“ bei Nicht-Vorhandensein gewählt wurde:

- Netzwerk: Nicht vorhanden, Regulär, Irregulär
- Negatives Pigmentnetzwerk
- Globuli: Nicht vorhanden, Regulär, Irregulär, Peripher
- Streifen: Nicht vorhanden, Regulär, Irregulär, Peripher
- Shiny white streaks
- Regression: Narbenartig, Pfefferkornartig
- Milky-red areas
- Blotches: Nicht vorhanden, Regulär, Irregulär, Peripher

- Vaskuläre Strukturen: Kormagefäße, Punktgefäße, Irreguläre Gefäße
- Blau-graue Areale

Bei Lokalisation der Läsion im Gesicht oder an den Akren sind noch folgende Kriterien zur Beurteilung herangezogen worden:

- Gesicht: Pseudonetz, Asymmetrisch pigmentierte Haarfollikel, anuläre und granuläre Strukturen
- Akren: Paralleles Furchenmuster, Gitterartiges Muster, Faserartiges Muster, Paralleles ridge-Muster

Die Evaluierung der einzelnen dermatoskopischen Parameter erfolgte stets zu zweit, wobei mindestens eine Person Facharzt für Dermatologie und Venerologie war. Bei unklaren Fällen wurde ein weiterer Facharzt zur Auswertung hinzugezogen.

Die Histologie beruht nur auf dem schriftlichen Befund, da die histologischen Schnitte nicht erneut begutachtet wurden.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistik- und Analyse Programmes SPSS. Wir verwendeten die aktuelle Version, IBM SPSS Statistics 22, für unsere Arbeit.

Als Verfahren wurden Häufigkeitsvergleiche gewählt, die mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes auf statistisch signifikante Abweichungen geprüft wurden.

Ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde vor Beginn der Datensammlung eingeholt, nach welchem es keine Einwände gegen die Durchführung dieser Studie gab. Die Nummer des Votums lautet 26-436 ex 13/14.

3. Ergebnisse

550 PatientInnen mit insgesamt 559 Melanomen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 272 Personen weiblich (49,45%) und 278 (50,54%) männlich. Bei acht Männern wurden jeweils zwei Melanome diagnostiziert und bei einem Mann sind drei Melanome entdeckt worden.

Die Häufigkeit der klinischen Melanom-Subtypen verteilte sich wie folgt:

- 152 Lentigo-maligna
- 5 Lentigo-maligna Melanome
- 323 Superfiziell-spreitende Melanome
- 40 Noduläre Melanome
- 33 Akro-lentiginöse Melanome
- 5 Melanome an Schleimhäuten
- 1 desmoplastisches Melanom

Von diesen Melanomen waren 96 Melanoma in situ, 266 Stadium IA, 73 Stadium IB, 25 Stadium IIA, 19 Stadium IIB, 15 Stadium IIC, 12 Stadium IIIA, 14 Stadium IIIB, 6 Stadium IIIC und 29 Stadium IV.

Bei vier Melanomen konnte das Tumorstadium aufgrund einer vollständigen histologischen Regression nicht bestimmt werden.

Das Durchschnittsalter betrug 64,5 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wobei die jüngste Patientin fünf Jahre und die älteste Patienten 102 Jahre alt war.

Ulzeration histologisch:

Von den 559 Melanomen wiesen insgesamt 75 histologisch eine Ulzeration auf (13,42%).
Nachfolgend werden alle statistisch signifikanten Ergebnisse mit Hilfe einer 2x2-Kontingenztafel aufgeführt.

Die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration auflichtmikroskopisch *shiny-white streaks* vorhanden sind, ist deutlich höher (31), als der statistisch zu erwartende Wert von 16. Dem entsprechend ist die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration keine *shiny-white streaks* auftreten wesentlich niedriger (44) als der Erwartungswert (58). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat eine hochsignifikante Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.4).

Tabelle 4: Vierfeldertabelle „Ulzeration histologisch + shiny-white streaks“:

| | Ulzeration histologisch | Keine Ulzeration histologisch | Anzahl |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------|
| Shiny-white streaks | 31 (41,33%) <i>e: 16</i> | 93 (19,21%) <i>e: 107</i> | 124 |
| Keine shiny-white streaks | 44 (58,67%) <i>e: 58</i> | 391 (80,79%) <i>e: 376</i> | 435 |
| Anzahl | 75 | 484 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

(): Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Dass bei einer histologischen Ulzeration auflichtmikroskopisch *blau-graue Areale* zu finden sind, ist wesentlich wahrscheinlicher (13), als der statistisch zu erwartende Wert von 5. Dem entsprechend ist die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration keine *blau-grauen Areale* niedriger (62) als der Erwartungswert (69). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat eine hochsignifikante Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.5).

Tabelle 5: Vierfeldertabelle „Ulzeration histologisch + blau-graue Areale“:

| | Ulzeration histologisch | Keine Ulzeration histologisch | Anzahl |
|--------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Blau-graue Areale | 13 (17,33%) <i>e: 5</i> | 28 (5,79%) <i>e: 35</i> | 41 |
| Keine blau-grauen Areale | 62 (82,67%) <i>e: 69</i> | 456 (94,21%) <i>e: 448</i> | 518 |
| Anzahl | 75 | 484 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

(): Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration auflichtmikroskopisch *milky-red areas* vorhanden sind, ist deutlich höher (39), als der statistisch zu erwartende Wert von 16. In Folge dessen ist die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration keine *milky-red areas* auftreten wesentlich niedriger (36) als der Erwartungswert (58). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat eine hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.6).

Tabelle 6: Vierfeldertabelle „Ulzeration histologisch + milky-red areas“:

| | Ulzeration histologisch | Keine Ulzeration histologisch | Anzahl |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Milky-red areas | 39 (52,00%) <i>e: 16</i> | 82 (16,94%) <i>e: 104</i> | 121 |
| Keine milky-red areas | 36 (48,00%) <i>e: 58</i> | 402 (83,06%) <i>e: 379</i> | 438 |
| Anzahl | 75 | 484 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

(): Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Dass bei einer histologischen Ulzeration dermatoskopisch ein *blau-weißer Schleier* zu finden sind, ist wesentlich wahrscheinlicher (38), als der statistisch zu erwartende Wert von 27. Daher ist die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration kein *blau-weißer Schleier* auftritt deutlich niedriger (37) als der Erwartungswert (47).

Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,005$ erbracht (s.Tab.7).

Tabelle 7: Vierfeldertabelle „Ulzeration histologisch + blau-weißer Schleier“:

| | Ulzeration histologisch | Keine Ulzeration histologisch | Anzahl |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Blau-weißer Schleier | 38 (50,67%) <i>e: 27</i> | 164 (33,88%) <i>e: 174</i> | 202 |
| Kein blau-weißer Schleier | 37 (49,33%) <i>e: 47</i> | 320 (66,12%) <i>e: 309</i> | 357 |
| Anzahl | 75 | 484 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

(): Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration dermatoskopisch *Globuli* vorhanden sind, ist deutlich geringer (22), als der statistisch zu erwartende Wert von 36. Dementsprechend ist die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration keine *Globuli* auftreten wesentlich höher (53) als der Erwartungswert (39). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s.Tab.8).

Tabelle 8: Vierfeldertabelle „Ulzeration histologisch + Globuli“:

| | Ulzeration histologisch | Keine Ulzeration histologisch | Anzahl |
|---------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Globuli | 22 (29,33%) <i>e: 36</i> | 246 (50,83%) <i>e: 232</i> | 268 |
| Keine Globuli | 53 (70,67%) <i>e: 39</i> | 238 (49,17%) <i>e: 252</i> | 291 |
| Anzahl | 75 | 484 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

(): Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Dass bei einer histologischen Ulzeration dermatoskopisch *Streifen* zu finden sind, ist wesentlich seltener (8), als der statistisch zu erwartende Wert von 20. Daher ist die Häufigkeit, dass bei einer histologischen Ulzeration keine *Streifen* vorhanden sind deutlich höher (67) als der Erwartungswert (54). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s.Tab.9).

Tabelle 9: Vierfeldertabelle „Ulzeration histologisch + Streifen“:

| | Ulzeration histologisch | Keine Ulzeration histologisch | Anzahl |
|----------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Streifen | 8 (10,67%) <i>e: 20</i> | 142 (29,34%) <i>e: 129</i> | 150 |
| Keine Streifen | 67 (89,33%) <i>e: 54</i> | 342 (70,66%) <i>e: 354</i> | 409 |
| Anzahl | 75 | 484 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Dass bei Melanomen mit einer Tumordicke von $> 2,0\text{mm}$ histologisch eine Ulzeration auftritt, ist deutlich höher (53), als der statistisch zu erwartende Wert von 12.

Darüberhinaus ist die Häufigkeit, dass die Tumordicke bei Melanomen ohne eine histologische Ulzeration $> 2,0\text{mm}$ liegt, niedriger (49) als der Erwartungswert (80). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.10).

Tabelle 10: Vierfeldertabelle „Ulzeration histologisch + Tumordicke“:

| | Ulzeration histologisch | Keine Ulzeration histologisch | Anzahl |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Melanoma in situ | 0 (0,00%) <i>e: 13</i> | 97 (20,04%) <i>e: 83</i> | 97 |
| 0,1 – 1,0mm | 13 (17,33%) <i>e: 43</i> | 310 (64,05%) <i>e: 275</i> | 323 |
| 1,1 – 2,0mm | 9 (12,00%) <i>e: 6</i> | 37 (7,64%) <i>e: 39</i> | 46 |
| > 2,0mm | 53 (70,67%) <i>e: 12</i> | 40 (8,26%) <i>e: 80</i> | 93 |
| Anzahl | 75 | 484 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

(): Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Von 559 Melanomen, waren 120 klinisch (21,47%), 117 auflichtmikroskopisch (20,93%) und 75 histologisch (13,42%) ulzeriert.

Mitoserate:

Von insgesamt 559 Melanomen wiesen 121 eine Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ auf (21,65%). Im Folgenden werden alle statistisch signifikanten Ergebnisse mit Hilfe einer 2x2-Kontingenztafel aufgeführt.

Dass bei einer Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ *shiny-white streaks* in der Auflichtmikroskopie vorhanden sind, ist deutlich wahrscheinlicher (50), als der statistisch zu erwartende Wert von 26. Dementsprechend ist die Häufigkeit, dass bei einer Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ keine *shiny-white streaks* auftreten wesentlich niedriger (71) als der Erwartungswert (94). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.11).

Tabelle 11: Vierfeldertabelle „Mitoserate + shiny-white streaks“:

| | Mitoserate < 1/mm ² | Mitoserate > 1/mm ² | Anzahl |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|
| Shiny-white streaks | 74 (16,89%) <i>e: 97</i> | 50 (41,32%) <i>e: 26</i> | 124 |
| Keine shiny-white streaks | 364 (83,11%) <i>e: 340</i> | 71 (58,68%) <i>e: 94</i> | 435 |
| Anzahl | 438 | 121 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Die Häufigkeit, dass bei einer Mitoserate > 1/mm² auflichtmikroskopisch *blau-graue Areale* auftreten, ist deutlich höher (18), als der statistisch zu erwartende Wert von 8. Darüberhinaus ist die Häufigkeit, dass bei einer Mitoserate > 1/mm² keine blau-grauen Areale vorhanden sind niedriger (103) als der Erwartungswert (112). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem P < 0,001 erbracht (s. Tab.12).

Tabelle 12: Vierfeldertabelle „Mitoserate + blau-graue Areale“:

| | Mitoserate < 1/mm ² | Mitoserate > 1/mm ² | Anzahl |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|
| Blau-graue Areale | 23 (5,25%) <i>e: 32</i> | 18 (14,88%) <i>e: 8</i> | 41 |
| Keine blau-grauen Areale | 415 (94,75%) <i>e: 405</i> | 103 (85,12%) <i>e: 112</i> | 518 |
| Anzahl | 438 | 121 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Die Häufigkeit, dass bei einer Mitoserate > 1/mm² auflichtmikroskopisch *milky-red areas* vorhanden sind, ist deutlich höher (48), als der statistisch zu erwartende Wert von 26. Dementsprechend ist die Häufigkeit, dass bei einer Mitoserate > 1/mm² keine milky-red areas auftreten niedriger (73) als der Erwartungswert (94). Der Häufigkeitsvergleich

mittels des Chi-Quadrat-Testes hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.13).

Tabelle 13: Vierfeldertabelle „Mitoserate + milky-red areas“:

| | Mitoserate $< 1/\text{mm}^2$ | Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ | Anzahl |
|-----------------------|--------------------------------|------------------------------|------------|
| Milky-red areas | 73 (16,67%) <i>e: 94</i> | 48 (39,67%) <i>e: 26</i> | 121 |
| Keine milky-red areas | 365 (83,33%) <i>e: 343</i> | 73 (60,33%) <i>e: 94</i> | 438 |
| Anzahl | 438 | 121 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Dass bei einer Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ ein *blau-weißer Schleier* in der Auflichtmikroskopie vorhanden ist, ist wesentlich wahrscheinlicher (76), als der statistisch zu erwartende Wert von 43. Dementsprechend ist die Häufigkeit, dass bei einer Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ kein *blau-weißer Schleier* zu sehen ist, deutlich geringer (45) als der Erwartungswert (77).

Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Testes hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.14).

Tabelle 14: Vierfeldertabelle „Mitoserate + blau-weißer Schleier“:

| | Mitoserate $< 1/\text{mm}^2$ | Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ | Anzahl |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------|
| Blau-weißer Schleier | 126 (28,77%) <i>e: 158</i> | 76 (62,81%) <i>e: 43</i> | 202 |
| Kein blau-weißer Schleier | 312 (71,23%) <i>e: 279</i> | 45 (37,19%) <i>e: 77</i> | 357 |
| Anzahl | 438 | 121 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Dass Melanome mit einer Tumordicke $> 2,0\text{mm}$ eine Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ zeigen, ist wesentlich wahrscheinlicher (57), als der statistisch zu erwartende Wert von 20. Außerdem ist die Häufigkeit, dass die Tumordicke bei Melanomen mit einer Mitoserate $< 1/\text{mm}^2$ über $2,0\text{mm}$ liegt, niedriger (36) als der Erwartungswert (72). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.15).

Tabelle 15: Vierfeldertabelle „Mitoserate + Tumordicke“:

| | Mitoserate $< 1/\text{mm}^2$ | Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ | Anzahl |
|------------------|--------------------------------|------------------------------|------------|
| Melanoma in situ | 97 (22,15%) <i>e: 75</i> | 0 (0,00%) <i>e: 21</i> | 97 |
| 0,1 – 1,0mm | 280 (63,93%) <i>e: 249</i> | 43 (35,53%) <i>e: 69</i> | 323 |
| 1,1 – 2,0mm | 25 (5,71%) <i>e: 36</i> | 21 (17,36%) <i>e: 10</i> | 46 |
| $> 2,0\text{mm}$ | 36 (8,21%) <i>e: 72</i> | 57 (47,11%) <i>e: 20</i> | 93 |
| Anzahl | 438 | 121 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

(): Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Fernmetastasen:

29 der insgesamt 559 Melanome wiesen Fernmetastasen auf (5,19%). Im Folgenden werden alle statistisch signifikanten Ergebnisse mit Hilfe einer 2x2-Kontingenztafel aufgeführt.

Die Häufigkeit, dass beim Vorhandensein von Fernmetastasen auflichtmikroskopisch *shiny-white streaks* vorhanden sind, ist deutlich höher (16), als der statistisch zu erwartende Wert von 6. Dementsprechend ist die Häufigkeit, dass bei einer Fernmetastasierung keine *shiny-white streaks* auftreten deutlich niedriger (13) als der Erwartungswert (22). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.16).

Tabelle 16: Vierfeldertabelle „Fernmetastasen + shiny-white streaks“:

| | Fernmetastasen | Keine Fernmetastasen | Anzahl |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Shiny-white streaks | 16 (55,17%) <i>e: 6</i> | 108 (20,38%) <i>e: 117</i> | 124 |
| Keine shiny-white streaks | 13 (44,83%) <i>e: 22</i> | 422 (79,62%) <i>e: 412</i> | 435 |
| Anzahl | 29 | 530 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Dass bei einer Fernmetastasierung *milky-red areas* in der Auflichtmikroskopie vorhanden sind, ist wesentlich wahrscheinlicher (14), als der statistisch zu erwartende Wert von 6. Dementsprechend ist die Häufigkeit, dass beim Vorhandensein von Fernmetastasen keine *milky-red areas* zu sehen sind, deutlich geringer (15) als der Erwartungswert (22). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.17).

Tabelle 17: Vierfeldertabelle „Fernmetastasen + milky-red areas“:

| | Fernmetastasen | Keine Fernmetastasen | Anzahl |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Milky-red areas | 14 (48,28%) <i>e: 6</i> | 107 (20,19%) <i>e: 114</i> | 121 |
| Keine milky-red areas | 15 (51,72%) <i>e: 22</i> | 423 (79,81%) <i>e: 415</i> | 438 |
| Anzahl | 29 | 530 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Die Häufigkeit, dass beim Vorhandensein von Fernmetastasen dermatoskopisch ein *blau-weißer Schleier* vorhanden ist, ist deutlich höher (21), als der statistisch zu erwartende Wert von 10. Darüberhinaus ist die Häufigkeit, dass bei einer Fernmetastasierung kein *blau-weißer Schleier* zu sehen ist, deutlich niedriger (8) als der Erwartungswert (18). Der Häufigkeitsvergleich mittels des Chi-Quadrat-Tests hat ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem $P < 0,001$ erbracht (s. Tab.18).

Tabelle 18: Vierfeldertabelle „Fernmetastasen + blau-weißer Schleier“:

| | Fernmetastasen | Keine Fernmetastasen | Anzahl |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Blau-weißer Schleier | 21 (72,41%) <i>e: 10</i> | 181 (34,15%) <i>e: 191</i> | 202 |
| Kein blau-weißer Schleier | 8 (27,59%) <i>e: 18</i> | 349 (65,85%) <i>e: 338</i> | 357 |
| Anzahl | 29 | 530 | 559 |

e: Anhand der jeweiligen Randsummen bestimmte Erwartungswerte pro Zelle

() : Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf je eine Spalte der Vierfeldertabelle

Geschlechter und Altersgruppen:

Wir konnten in unserer retrospektiven Studie keine dermatoskopischen Muster identifizieren, die geschlechterspezifisch signifikant häufiger auftraten. Außerdem zeigte sich, dass es im Geschlechtervergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Melanome gab.

Darüberhinaus fanden wir keine auflichtmikroskopischen Muster, die in einer Altersgruppe signifikant häufiger vorkamen.

Sentinel-Lymphknoten-Biopsie:

In unserer Studie wurden keine dermatoskopischen Muster gefunden, die statistisch signifikant mit einer positiven Sentinel-Lymphknoten-Biopsie korrelierten.

Folgende Tabellen fassen alle statistisch signifikanten Ergebnisse zusammen:

Ulzeration histologisch:

Tabelle 19: „Dermatoskopische Muster + Ulzeration histologisch“:

| Dermatoskopisches Kriterium | Keine Ulzeration histologisch n= 484 | Ulzeration histologisch n= 75 | p-Wert |
|------------------------------------|---|--|---------------|
| Shiny-white streaks n= 124 | 19,21% | 41,33% | < 0,001 |
| Blau-graue Areale n= 41 | 5,78% | 17,33% | < 0,001 |
| Milky-red areas n= 121 | 16,94% | 52,00% | < 0,001 |
| Blau-weißer Schleier n= 202 | 33,89% | 50,67% | < 0,005 |
| Globuli n= 268 | 50,82% | 29,33% | < 0,001 |
| Streifen n= 150 | 29,34% | 10,67% | < 0,001 |

Mitoserate:

Tabelle 20: „Dermatoskopische Muster + Mitoserate“:

| Dermatoskopisches Kriterium | Mitoserate < 1/mm² n= 438 | Mitoserate > 1/mm² n= 121 | p-Wert |
|------------------------------------|--|--|---------------|
| Shiny-white streaks n= 124 | 16,21% | 41,32% | < 0,001 |
| Blau-graue Areale n= 41 | 5,25% | 14,88% | < 0,001 |
| Milky-red areas n= 121 | 16,67% | 39,67% | < 0,001 |
| Blau-weißer Schleier n= 202 | 28,77% | 62,81% | < 0,001 |

Fernmetastasen:

Tabelle 21: „Dermatoskopische Muster + Fernmetastasen“:

| Dermatoskopisches Kriterium | Fernmetastasen n= 29 | Keine Fernmetastasen n= 530 | p-Wert |
|------------------------------------|---------------------------------|--|---------------|
| Shiny.white streaks n= 124 | 55,17% | 20,38% | < 0,001 |
| Milky-red areas n= 121 | 48,28% | 20,19% | < 0,001 |
| Blau-weißer Schleier n= 202 | 72,41% | 34,15% | < 0,001 |

4. Diskussion

Die Dermatoskopie hat sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen diagnostischen Instrument in der Dermatologie entwickelt. Sie dient in erster Linie der Unterscheidung von melanozytären und nicht-melanozytären Tumoren der Haut. Zunehmend wird sie allerdings auch zur Beurteilung von Mykosen, entzündlichen Erkrankungen der Haut, Einblutungen oder Fremdkörpern eingesetzt [5].

2009 wurde die endgültige Version des AJCC zu Staging und Klassifikation von Melanomen von der Arbeitsgruppe um Balch veröffentlicht. Eine wichtige Änderung war, dass seitdem nicht nur die Dicke des Primärtumors, sondern ebenfalls die histologische Ulzeration als wichtiger prognostischer Faktor gilt [4]. Außerdem wurde die Mitoserate als bedeutendes Kriterium herausgearbeitet, um T1b-Melanome zu klassifizieren [4].

Basierend auf dieser neuen Klassifikation des AJCC, sollte in dieser Arbeit versucht werden, mit Hilfe der Auflichtmikroskopie, Muster zu identifizieren, die auf diese beiden prognostisch ungünstigen Parameter in der Histologie hinweisen könnten.

75 unserer 559 Melanome wiesen eine histologische Ulzeration auf (13,42%). Erstaunlich ist die schwache Korrelation zwischen einer klinischen und histologischen Ulzeration. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Ulzeration im histologischen Befund nicht schriftlich erwähnt wurde, obwohl sie in den histologischen Schnitten zu erkennen war. Da die Ulzeration ein wichtiger Parameter im AJCC-Staging-System für Melanome darstellt, bedarf dieser Punkt sicherlich weiterer Studien.

Von unseren Patienten zeigten 31 (41,33%) shiny-white streaks ($p < 0,001$), 13 (17,33%) blau-graue Areale ($p < 0,001$), 39 (52,00%) milky-red areas ($p < 0,001$) und 38 (50,67%) einen blau-weißen Schleier ($p < 0,005$) in der Auflichtmikroskopie. Diese dermatoskopischen Muster zeigen alle eine hochsignifikante Korrelation mit einer histologischen Ulzeration. Außerdem weisen unsere Ergebnisse daraufhin, dass eine histologische Ulzeration signifikant häufiger bei Melanomen mit einer Tumordicke $\geq 2,0\text{mm}$ auftritt. Unsere Resultate zeigen weiter, dass in-situ Melanome und Tumoren mit einer Eindringtiefe $< 1,00\text{mm}$ nie oder sehr selten ulzeriert sind. So zeigte keines der in-situ Melanome und nur 13 der Melanome mit einer Tumordicke $< 1,00\text{mm}$ eine histologische Ulzeration.

Dass diese auflichtmikroskopischen Parameter sehr eng mit einer histologischen Ulzeration zusammenhängen und somit offenkundig häufiger bei dickeren Melanomen zu finden sind, unterstreicht bereits die Studie von Silva et al.. Die Autoren stellten in ihrer Untersuchung fest, dass milky-red areas und ein blau-weißer Schleier signifikant öfter bei invasiven Melanomen, als bei in-situ Melanomen vorkommen [14]. Die Gruppe um Ciudad-Blanco fand in ihrer Studie ebenfalls, dass, neben dem Multikomponentenmuster und mehreren Farben, milky-red areas, shiny-white streaks und ein blau-weißer Schleier wesentlich häufiger bei fortgeschrittenen Melanomen auftreten [15]. Argenziano et al. sowie Stante et al. konnten in ihren Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen den dermatoskopischen Mustern „grau-blaue Areale“ und „ atypisches vaskuläres Muster“ und einer Tumordicke $> 0,75\text{mm}$ belegen [8,18,19]. Unsere Daten belegen somit erstmals einen Zusammenhang zwischen dermatoskopischen Mustern und einer histologischen Ulzeration.

Außerdem konnten Gonzales-Álvarez et al. zeigen, dass eine histologische Ulzeration eng mit einer positiven Sentinel-Lymphknoten-Biopsie verbunden ist [16]. Diese Korrelation konnten wir in unserer retrospektiven Studie nicht nachweisen. Die aktuelle Studie der Gruppe um Pozzobon FC et al. zeigte darüberhinaus, dass eine histologische Ulzeration hochsignifikant mit einer BRAF-Mutation der Tumorzellen korreliert ist [17].

Zudem deuten, laut unserer Daten, sowohl das Auftreten von Globuli als auch von Streifen in der Dermatoskopie hochsignifikant darauf hin, dass histologisch keine Ulzeration vorhanden ist ($p < 0,001$). Da wir zeigen konnten, dass Melanome ohne eine histologische Ulzeration sehr häufig eine Eindringtiefe $< 1,00\text{mm}$ aufweisen, scheinen diese auflichtmikroskopischen Muster eher mit frühen Formen des Melanoms assoziiert zu sein. Die Ergebnisse der Studien von Silva et al. und Ciudad-Blanco et al. ließen ebenfalls deutlich erkennen, dass irreguläre Globuli und Streifen wesentlich häufiger bei dünnen Melanomen zu finden sind [14,15]. Auch die Arbeit von Ungureanu et al. bestätigte, dass irregulär verteilte Globuli auf Frühformen des Melanoms hinweisen [20].

Bei 121 unserer Melanome fand sich eine Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ in der Histologie (21,65%). Dermatoskopisch zeigten 50 (41,32%) shiny-white streaks, 18 (14,88%) blau-graue Areale, 48 (39,67%) milky-red areas und 76 (62,81%) einen blau-weißen Schleier. All diese auflichtmikroskopischen Parameter sind hochsignifikant mit einer Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$

assoziiert ($p < 0,001$). Zudem konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ und der Eindringtiefe der Melanome nachweisen.

Die Ergebnisse bezüglich der Mitoserate unterstreichen weiter, dass diese dermatoskopischen Muster mit hoher Wahrscheinlichkeit auf weiter fortgeschrittene Melanome hindeuten und somit eine schlechtere Prognose nach sich ziehen [14,15]. Wang et al. zeigten kürzlich, dass die Mitoserate eng mit einer Ki-67 Expression verknüpft ist [21]. Dass eine Ki-67 Expression als prognostisch ungünstig einzustufen ist, bestätigte schon die Studie von Smolle et al. [22]. Sie konnten zeigen, dass ein signifikant hoher Anteil an Melanomen, die eine Ki-67 Expression aufwiesen, auch morphologisch erkennbar waren, da der Zellkern im Vergleich zu Ki-67 negativen Tumoren, sowohl größer als auch sphärisch imponierte [22]. Somit konnten sie anhand morphologischer Kriterien auf die Proliferationsaktivität der Tumoren schließen [22].

29 unserer Patienten entwickelten im Krankheitsverlauf Fernmetastasen (5,19%). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die dermatoskopischen Muster shiny-white streaks, milky-red areas und ein blau-weißer Schleier jeweils hochsignifikant mit dem Auftreten von Fernmetastasen korreliert sind ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis unterstreicht wiederum die Annahme, dass diese auflichtmikroskopischen Muster wesentlich häufiger bei weiter fortgeschrittenen Melanomen zu finden sind [14,15].

Unsere Ergebnisse weisen auf keine auflichtmikroskopischen Parameter hin, die geschlechterspezifisch signifikant häufiger auftreten. In der aktuellen Literatur finden sich hierzu bislang keine Studien. Außerdem konnten wir im Geschlechtervergleich keine Unterschiede bezüglich der Lokalisation feststellen. Robsahm et al. stellten in ihrer Arbeit zwar Unterschiede der Melanomlokalisierung zwischen den Geschlechtern fest, verwiesen allerdings darauf, dass die häufigste Lokalisation bei beiden Geschlechtern der Stamm sei [23]. Im Gegensatz hierzu steht die Studie von Chevalier et al.. Deren Ergebnisse zeigen hochsignifikant, dass Melanome bei Frauen bevorzugt an der unteren Extremität und bei Männern am Stamm lokalisiert sind [24].

Dermatoskopische Muster, die, abhängig vom Alter, bevorzugt auftreten, konnten in unserer retrospektiven Studie nicht nachgewiesen werden.

Wir konnten keine auflichtmikroskopischen Strukturen identifizieren, die statistisch signifikant auf einen positiven Sentinel-Lymphknoten hinwiesen. Im Gegensatz hierzu

steht die aktuelle Arbeit von González-Álvarez et al.. Die Arbeitsgruppe konnte kürzlich zeigen, dass das Vorhandensein von „Blotches“ und das Fehlen eines Pigmentnetzwerkes mit einer positiven Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zusammenhängen. Außerdem konnten sie einen Zusammenhang zwischen einer auflichtmikroskopischen sowie histologischen Ulzeration und einer positiven Wächterlymphknotenbiopsie herstellen [16].

Unsere Ergebnisse belegen einen engen Zusammenhang zwischen den auflichtmikroskopischen Mustern „shiny-white streaks“, „milky-red areas“ sowie einem „blau-weißen Schleier“ und den histologisch ungünstigen Parametern Ulzeration und Mitoserate $>1/\text{mm}^2$. Außerdem bildeten Melanome, die eines dieser Muster aufwiesen, signifikant häufiger Fernmetastasen. Somit scheint es bereits mit Hilfe der Dermatoskopie möglich zu sein, Tumoren mit einer höheren Eindringtiefe zu identifizieren und darüberhinaus erste vorsichtige prognostische Aussagen zu treffen.

Unsere Resultate unterstreichen die Bedeutung der Dermatoskopie nicht nur zur Differenzierung von melanozytären Tumoren, sondern ebenfalls zur genauen Diagnostik von Melanomen.

Wegen der in der vorliegenden Studie nachgewiesenen prognostischen Signifikanz dermatoskopischer Befunde, sollte die Dermatoskopie daher immer bei der Beurteilung melanozytärer Läsionen herangezogen werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C. Malignes Melanom. *Der Hautarzt* 1998;48(1):30-8
2. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebshilfegesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V.. Malignes Melanom: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Kurzversion Februar 2013
3. Roesch A, Berking C. Melanom. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W.H.C, Hertl M, Ruzicka T. Braun Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage Band 2 Berlin Heidelberg: Springer; 2012:1710-1726
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:6199-6205
5. Kittler H. *Dermatoskopie: Eine algorithmische Methode zur Diagnose pigmentierter Hautläsionen basierend auf der Musteranalyse*. Martinsried: Oscar Rothacker Verlagsbuchhandlung GmbH und Co.KG; 2013
6. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(5):679-93
7. Blum A, Metzler G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Garbe C, Bauer J. Korrelation von Dermatoskopie und Histopathologie bei melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren. *Der Hautarzt* 2003;54(3):279-91
8. Stante M, De Giorgi V, Cappugi P, Gianotti B, Carli P. Non-invasive analysis of melanoma thickness by means of dermoscopy: a retrospective study. *Melanoma Research*. 2001;11(2):147-52
9. Ishihara Y, Saida T, Miyazaki A, Koga H, Taniguchi A et al. Early acral melanoma in situ: correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features. *American Journal of Dermatopathology*. 2006;28(1):21-7
10. Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savle S, Balme B et al. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(4):765-71
11. Pizzichetta MA, Talamini R, Marghoob AA, Soyer HP, Argenziano G et al. Negative pigment network: an additional dermoscopic feature for the diagnosis of melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(4):552-9

12. Seidenari S, Ferrari C, Borsari S, Benati E, Ponti G et al. Reticular grey-blue areas of regression as a dermoscopic marker of melanoma in situ. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(2):302-9
13. Schulz C, Stücker M, Schulz H, Altmeyer P, Hoffmann K. Korrelation auflichtmikroskopischer Charakteristika maligner Melanome mit den Tumorinvasionsstufen nach Clark. *Der Hautarzt* 1999;50(11):785-90
14. Silva VP, Ikino JK, Sens MM, Nunes DH, Di Giunta G. Dermoscopic features of thin melanomas: a comparative study of melanoma in situ and invasive melanomas smaller than or equal to 1mm. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013;88(5):712-7
15. Ciudad-Blanco C, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: an analysis of 200 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(7):683-93
16. González-Álvarez T, Carrera C, Bennassar A, Vilalta A, Rull R et al. Dermoscopy structures predictors of sentinel lymph node positivity in cutaneous melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2014;doi: 10.1111/bjd.13552
17. Pozzobon FC, Puig-Butillé JA, González-Álvarez T, Carrera C, Aguilera P et al. Dermoscopic criteria associated with BRAF and NRAS mutation status in primary cutaneous melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(4):754-9
18. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(1):68-74
19. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):61-8
20. Ungureanu L, Senilá S, Dánescu S, Rogoian L, Cosgarea R. Correlation of dermatoscopy with the histopathological changes in the diagnosis of thin melanoma. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2013;54(2):315-20
21. Wang Y, Xue WC, Si L, Cui CL, Lu AP et al. Correlation between tumor cell proliferation and prognosis of primary cutaneous malignant melanoma in 127 patients. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi/Chinese journal of pathology*. 2013;42(3):178-81

22. Smolle J, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Stettner H, Kerl H. Nuclear size and shape parameters correlate with proliferative activity in cutaneous melanocytic tumors. *Journal of Investigative Dermatology*. 1989;93(1):178-82
23. Robsahm TE, Bergva G, Hestvik UE, Moller B. Sex differences in rising trends of cutaneous melanoma in Norway, 1954-2008. *Melanoma Research*. 2013;23(1):70-8
24. Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P et al. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(3):595-601