

Diplomarbeit

Vergleich des Interobserver Agreements in der Beurteilung des Ugly Duckling Sign bei PatientInnen mit zahlreichen, atypischen Muttermalen zwischen Experten, Laien, Nevisense und der digitalen Verlaufsbeobachtung

eingereicht von

Sarah Madlmayr

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ.-Ass.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Iris Zalaudek

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Rainer Hofmann-Wellenhof

Graz, 02.02.2016

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 02.02.2016

Sarah Madlmayr eh

Danksagungen

Zunächst möchte ich ein paar Worte an meine liebe Familie richten. Danke, dass ihr mir dieses Studium ermöglicht, mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet und immer an mich geglaubt habt! Ohne euch wäre ich nie soweit gekommen!

Der wohl größte Dank geht hiermit an Frau Prof. Iris Zalaudek, die während der Erstellung der Diplomarbeit immer für mich da war und viel Zeit und Mühen in die Korrektur investierte. Liebe Iris, du bist sowohl menschlich als auch fachlich ein großes Vorbild für mich und ich bin für deine Unterstützung in jeglicher Hinsicht äußerst dankbar.

Auch ein herzliches Dankeschön an Herrn Prof. Hofmann-Wellenhof, der zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke auch Magistra Karin Schmid für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, sowie allen Mitarbeitern der Abteilung für Dermatoonkologie für die herzliche Aufnahme in das Team und die großartige Zusammenarbeit.

Da die Fertigstellung dieser Arbeit für mich gleichzeitig das Ende meines Studiums bedeutet, ist dies ein besonders emotionaler Moment für mich. Somit möchte ich mich nicht nur bei allen bedanken, die mich hierbei motiviert und unterstützt haben, sondern auch bei all jenen, die diese sechs Jahre so besonders gemacht haben. Ein herzlicher Dank geht hiermit an meine bessere Hälfte Benni, welcher für mich die wohl größte Unterstützung in jeder Lebenslage bietet, meine beste Freundin Martina, sowie an meine zwei Partymäuse Venera und Lisa. Schön, dass es euch gibt!

Zusammenfassung

Einleitung: Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt jährlich an. Insbesondere Personen mit zahlreichen und/oder atypischen Nävi (auch dysplastisches Nävuszellnävus Syndrom) haben ein erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens ein Melanom zu entwickeln. Die meisten Personen mit vielen Nävi weisen ein ähnliches Muster bei all ihren Nävi auf, während Melanome oft morphologisch andersartig imponieren (Konzept des Ugly Duckling Signs). Dieses Konzept kann mit Hilfe der Dermatoskopie und digitalen Verlaufskontrolle die Früherkennung von Melanomen im Vergleich zum freien Auge deutlich verbessern. Die mikroelektrische Impedanzmessung von Pigmentläsionen mittels Nevisense (Scibase, Schweden) stellt eine neue diagnostische Methode dar, deren Stellenwert in der Melanom-Früherkennung jedoch derzeit unklar ist und den wir in dieser Studie untersucht haben..

Methodik: Konsekutive PatientInnen mit sogenanntem dysplastischen Nävuszellnävus Syndrom wurden prospektiv an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie (Graz) in diese Studie eingeschlossen. Ziel war es, die diagnostische Treffsicherheit sowie die Zuverlässigkeit von Nevisense im Vergleich zu Standard-Methoden wie der klinisch-dermatoskopischen Untersuchung, sowie der digitalen Verlaufsbeobachtung durch Experten und Laien zu untersuchen.

Drei verschiedene Beurteiler (1 Facharzt/ärztin, 1 diplomiertes Pflegepersonal, 1 StudentIn) wählten unabhängig voneinander jeweils einen für sie/ihn sicher gutartigen Nävus und den am meisten atypischen Nävus aus und vergaben einen Score von 1-10 (1= sicher benigne, 10 = sicher maligne). Weiters wählte die Studentin eine „Random“-Läsion interscapulär und vergab dieser ebenfalls einen Score von 1-10. Die in dieser Weise ausgewählten Läsionen wurden zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten digital dokumentiert und mittels Nevisense untersucht. Die Messergebnisse von Nevisense wurden anschließend mit den Scores der Beurteiler und einer automatisierten Auswertung (Fotofinder - Tübingen-Score) verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 145 unterschiedliche Nävi bei 23 PatientInnen bewertet, wobei sich ein sehr schwaches Interobserver Agreement hinsichtlich der Auswahl von gutartigen und atypischen Nävi zeigte. In nur 3 Fällen, wurde ein und derselbe atypische Nävus von allen 3 Beurteilern gewählt.

Signifikante Korrelationen beziehen sich nur auf atypische Nävi und fanden sich zwischen der Facharzt-Beurteilung und Nevisense (Korrelationskoeffizient, $r_s=0.538$), Facharzt und Fotofinder ($r_s = 0.536$), Studentin und Nevisense ($r_s=0.489$) und zwischen Studentin und Fotofinder ($r_s = 0.509$). Keine signifikante Korrelation gab es hingegen zwischen der Beurteilung der diplomierten Pflegekraft und Nevisense ($r_s = 0.001$) sowie zum Fotofinder ($r_s = 0.412$).

Zwischen Nevisense und Fotofinder bestand bei den von allen 3 Beurteilern als atypisch beurteilten Nävi so gut wie kein Zusammenhang ($r_s = 0.117$). Zwischen Nevisense und dessen Follow up gab es einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang von $r_s=0.334$, der stärkste Zusammenhang bestand aber eindeutig zwischen dem Fotofinder-Score zu Beginn und nach 3 Monaten mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s=0.758$.

Zusammenfassung: In dieser Studie zeigte sich nur ein schwaches Interobserver Agreement bezüglich des „Ugly Duckling Signs“ bei PatientInnen mit mulitplen atpyischen Nävi zwischen Experten und Laien. Weiters konnte eine moderate Korrelation zwischen den Bewertungen von Experten bezüglich atypischen Nävi und den Ergebnissen der automatisierten Methoden (Nevisense, Tübingen-Score) ausgemacht werden, wodurch sich beide als adäquate diagnostische Hilfsmittel im Rahmen der Melanomfrüherkennung bei Hochrisiko-PatientInnen erwiesen.

Abstract

Introduction: The incidence of malignant melanoma increases rapidly and especially patients with multiple and/or atypical nevi are at high risk for developing melanoma through lifetime. Studies show, that early detection of malignant melanoma can be significantly improved by the concept of the ugly duckling sign in combination with application of dermoscopy and dermoscopic monitoring compared to naked eye examination. As a new diagnostic method measurements with electrical impedance spectroscopy by Nevisense (Scibase, Schweden) might be a helpful tool in future regarding to early recognition of melanoma.

Methods: Consecutive patients (n=23) from the Department of Dermatology and Venerology (Graz) with dysplastic nevus syndrome were included in this prospective, clinical study. The aim of the study was to evaluate the diagnostic accuracy and reliability of Nevisense compared to standard methods such as clinical examination, dermoscopy and digital monitoring by experts and non-experts.

Three different investigators (dermatologist, nursing staff, student) chose independently from each other one benign nevus and the most atypical nevus and scored them from 1-10. Furthermore the student chose a “random” lesion interscapular and applied the same scoring. These lesions were digital documented by Fotofinder and measured by Nevisense at baseline and after 3 months. Afterwards the measurements from Nevisense were compared to the investigators score and the automatically evaluation of the Fotofinder.

Results: A total of 145 different nevi were evaluated. A poor interobserver agreement regarding benign and also atypical nevi was shown. Regarding the nevi, evaluated as most atypical, in only 3 cases out of 54 (5.6 %) all three investigators chose the same nevus. The following correlations are only referring to atypical nevi. Significant correlations were found between the experts score and Nevisense (correlation coefficient $r_s=0.538$), between the experts score and Fotofinder ($r_s = 0.536$), between the students score ($r_s=0.489$) and Nevisense and the students score and Fotofinder ($r_s = 0.509$). Significant correlations revealed neither between the score of the nurses staff and Nevisense as well as Fotofinder ($r_s = 0.001/ r_s = 0.412$) nor between Nevisense and Fotofinder ($r_s = 0.117$). A weak, but significant correlation was shown between Nevisense and the follow up measurements ($r_s=0.334$) The most significant correlation could be

perceived between the Fotofinder score at baseline and after 3 months with a correlation coefficient of $r_s=0.758$.

Conclusio: In this study a poor “Interobserver Agreement” between experts and non-experts was shown, referring to the assessment of the “Ugly Duckling Sign” in patients with multiple atypical nevi. Furthermore regarding the evaluation of atypical nevi a moderate correlation between the scores of experts and the results of the automated methods (Nevisense, Tubingen-Score) was revealed, leading to the approval that those two methods are both adequate and reliable diagnostic tools for early melanoma recognition in high risk patients.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract.....	6
Inhaltsverzeichnis	8
Glossar und Abkürzungen	9
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
1 Einleitung	12
2 Grundlagen	14
2.1 Dysplastischer/Atypischer Nävus	14
2.1.1 Epidemiologie.....	14
2.1.2 Klinisches Bild	15
2.1.3 Histologie	18
2.1.4 Management	20
3 PatientInnen und Methoden.....	37
3.1 Studiendesign.....	37
3.2 Nutzen-Risiko-Evaluierung	40
3.3 Statistische Methoden	40
4 Ergebnisse - Resultate	41
4.1 Demographie.....	41
4.2 Analyse der Bewertungen.....	43
4.2.1 Interobserver Agreement	45
4.3 Non-parametrische Korrelationsverfahren.....	49
4.4 Exzisionen.....	53
5 Diskussion	54
6 Literaturverzeichnis	59

Glossar und Abkürzungen

AMS	Atypical Mole Syndrom
DGKP	Diplomiertes Gesundheits- und Krankenpersonal
DNS	Dysplastisches Nävus Syndrom
EIS	Elektische Impedanzspektroskopie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FA	Facharzt/Fachärztin
FAMMM	Familial atypical multiple mole-melanoma
FF	Fotofinder
FUP	Follow Up
FUP/FF	Follow Up/Fotofinder
FUP/NS	Follow up/Nevisense
LSF	Lichtschutzfaktor
LTM	Long Term Monitoring
MPG	Medizinisches Produktgesetz
MTM	Medium Term Monitoring
NIH	National Institutes of Health
NNE	Number Needed to Excise
NNM	Number Needed to Monitor
NPV	Negative Predictive Value
NS	Nevisense
PPV	Positive Predictive Value
STM	Short Term Monitoring
STUD	Studentin
TBM	Total Body Mapping
TBP	Total Body Photography
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinisches Erscheinungsbild von dysplastischen Nävi.....	16
Abbildung 2: Histologische Merkmale von dysplastischen Nävi.....	18
Abbildung 3: Retikulärer Typ.....	27
Abbildung 4: Globulärer Typ.....	27
Abbildung 5: Homogener Typ.....	27
Abbildung 6: Retikulär-Globulärer Typ.....	27
Abbildung 7: Retikulär-Homogener Typ.....	27
Abbildung 8: Globulär-Homogener Typ.....	27
Abbildung 9: Nicht klassifizierter Typ.....	27
Abbildung 10: Zentral- Hyperpigm. Typ.....	27
Abbildung 11: Exzentrisch- Hyperpigm. Typ.....	27
Abbildung 12: Zentral Hypopigm. Typ.....	27
Abbildung 13: Exzentrisch- Hypopigm. Typ.....	27
Abbildung 14: Multifokal Hypo-/Hyperpigm. Typ.....	27
Abbildung 15: Sequentielle, digitale Dermatoskopie.....	30
Abbildung 16: Computergestützte Bildanalyse einer melanozytären Läsion.....	32
Abbildung 17: Schematische Übersicht der Fünf-Barren-Elektrode.....	34
Abbildung 18: EIS-Score.....	35
Abbildung 19: Übersicht über das Patientenkollektiv (n=23).....	41
Abbildung 20: Bewertungen des diplomierten Pflegepersonals.....	43
Abbildung 21: Bewertungen des/der Facharztes/ärztin.....	44
Abbildung 22 : Bewertungen der Studentin.....	44
Abbildung 23: Interobserver Agreement der atypischen Nävi (n=54).....	45
Abbildung 24 : Interobserver Agreement der benignen Nävi (n=68).....	46
Abbildung 25: Bewertungen gesamt (n=145).....	47
Abbildung 26: Lokalisation der Nävi (n=145).....	47
Abbildung 27: Korrelation zwischen FF-Score und FF-Follow up nach 3 Monaten.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überarbeiteter Score (British group) für dysplastisches Nävus Syndrom.....	17
Tabelle 2: Rigel Group-Klassifikation von Personen mit DNS/AMS.....	17
Tabelle 3: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer); Diagnostik von DN basierend auf histologischen Merkmalen von melanozytären Tumoren.	19
Tabelle 4: Risikofaktoren für das Entwickeln von kutanen Melanomen	20
Tabelle 5: Klassifizierung von dysplastischen Nävi gemäß ihrer Struktur	26
Tabelle 6: Klassifizierung von dysplastischen Nävi gemäß ihrer Pigmentierung.....	26
Tabelle 7: Stadien des malignen Melanoms (AJCC 2009).....	36
Tabelle 8: PatientInnencharakteristik	42
Tabelle 9: Auswahl der Nävi	43
Tabelle 10: PatientInnencharakteristika und Details jener Nävi, die von allen Beurteilern als am meisten atypisch gewertet wurden	46
Tabelle 11: Deskriptive Analyse der Scores von benignen und atypischen Läsionen	48
Tabelle 12: Korrelationen zwischen dem Score von FA, STUD, DGKP, Random-Nävi, Nevisense und Fotofinder.....	49
Tabelle 13: Korrelationen zwischen den Scores von Nevisense, Fotofinder und Follow up.	50
Tabelle 14: Korrelationen zwischen den Scores von FA, STUD, DGKP, Random-Nävi und Follow up-Untersuchungen.	52
Tabelle 15: Bewertungen der histologisch bestätigten Melanome	53

1 Einleitung

Die Inzidenz des malignen Melanoms in der kaukasischen Population steigt jährlich rapide an. Insbesondere Personen mit zahlreichen und/oder atypischen Nävi weisen ein erhöhtes Risiko auf, im Laufe ihres Lebens ein oder sogar mehrere Melanome zu entwickeln.(1) Daher sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen gerade bei diesen PatientInnen empfohlen, um Melanome in sehr frühen und somit heilbaren Stadien zu diagnostizieren und entsprechend zu behandeln.(2)

Ein grundlegendes Problem bei der Vorsorgeuntersuchung von PatientInnen mit zahlreichen Nävi liegt allerdings in der Tatsache, dass diese Personen oft zahlreiche, teils atypische Muttermale aufweisen, deren Abgrenzung von einem Melanom klinisch schwierig und manchmal unmöglich ist. Allerdings entstehen gut 70% der Melanome de novo auf gesunder Haut und nur 30% der Melanome entwickeln sich aus einem prä-existenten Nävus. Folglich ist eine prophylaktische Entfernung aller Muttermale weder sinnvoll, noch führt sie zu einer tatsächlichen Risikoreduktion. Daher ist ein weiteres Ziel der Vorsorgeuntersuchung, die Anzahl der Exzisionen von gutartigen, aber klinisch atypischen Nävi so gering wie möglich zu halten.(3)

Zur Diagnose des Melanoms und dessen Abgrenzung von atypischen Nävi können unterschiedliche Methoden herangezogen werden. Dazu zählt unter Anderem die analytische Beurteilung der morphologischen Kriterien einzelner suspekter Hautveränderungen. Studien belegen jedoch, dass diese Methode eine sehr geringe Spezifität aufweist, resultierend aus einer relativ hohen Anzahl entfernter gutartiger Muttermale, um ein Melanom zu diagnostizieren.(4)(5)

Eine weitaus bessere Methode bezieht sich auf den Vergleich sämtlicher Läsionen bei individuellen PatientInnen. Diese Methode beruht auf der Tatsache, dass die meisten Nävi einer Person sich ähneln, während Melanome oftmals morphologisch andersartig imponieren (Konzept des Ugly Duckling Sign).(6) Studien belegen, dass die Früherkennung von Melanomen mittels Ugly Duckling Sign durch die Verwendung der Dermatoskopie und der digitalen Verlaufskontrolle (Vergleich der Entwicklung im zeitlichen Verlauf) im Vergleich zum freien Auge signifikant gesteigert werden kann.(7)(2) Folglich stellen diese Methoden heutzutage den „Standard of Care“ im Management dieser RisikopatientInnen dar.

Die mikroelektrische Impedanzmessung von Pigmentläsionen mittels Nevisense (Scibase, Schweden) stellt eine innovative, diagnostische Technik dar, die in Zukunft einen weiteren, wichtigen Stellenwert in der Melanom-Früherkennung besitzen könnte.(8) Da diese Untersuchungsmethode noch relativ neu ist, fehlen derzeit Studiendaten, die einen Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit von Nevisense im Melanomscreening bei PatientInnen mit multiplen atypischen Nävi mit der dermatoskopischen und digitalen Verlaufskontrolle erlauben.

Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, den diagnostischen Wert und die Treffsicherheit, sowie Zuverlässigkeit der mikroelektrischen Impedanzmessung mittels Nevisense im Vergleich zu Standard-Methoden wie der klinischen Untersuchung, der Dermatoskopie, sowie der digitalen Verlaufsbeobachtung mittels Fotofinder durch Experten, Laien und automatisierter Bildanalyse (Tübingen-Score) zu vergleichen.

2 Grundlagen

2.1 Dysplastischer/Atypischer Nävus

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Melanoms ist eine hohe Anzahl (>50) von Nävi. Insbesondere das Vorhandensein von multiplen dysplastischen Nävi (auch atypische Nävi oder Clark Nävi genannt) gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung des Melanoms.(1) Dabei werden dysplastische Nävi eher als Indikatoren für ein erhöhtes Melanomrisiko als tatsächliche Vorläufer des Melanoms gewertet. Das liegt auch an der Tatsache, dass histologische Untersuchungen zeigen, dass nur etwa 30% der Melanome aus einem Nävus entstehen bzw. mit einem Nävus assoziiert sind, während der weitaus größere Anteil aller Melanome de novo auf gesunder Haut entstehen.

Statistische Berechnungsmodellen zufolge wird das Risiko einer malignen Transformation eines individuellen Nävus auf 1:33.000 geschätzt. Folglich sind atypische Nävi keine obligativen Vorläufer des Melanoms, sondern phenotypische Biomarker, welche Personen mit erhöhtem Risiko für ein Melanom identifizieren.(3)

Die große Herausforderung in Bezug auf dysplastische Nävi liegt einerseits in der Kontroversität bezüglich der Nomenklatur, der klinischen Diagnose, den dermatoskopischen Kriterien, der histopathologischen Diagnose und der molekularen Aspekte, sowie andererseits in der Maximierung aller Methoden für eine möglichst frühe Diagnose des Melanoms in dessen kurativsten Form.(4)(9)

2.1.1 Epidemiologie

Dysplastische Nävi sind dynamische Läsionen, deren Anzahl mit Eintritt der Pubertät bis hin zum 40. Lebensjahr stetig zunimmt und danach wieder abnimmt. Folglich ist die Prävalenz dysplastischer Nävi bei jüngeren Personen (30-40 Jahre) höher als bei Kindern oder älteren Menschen. Diese Dynamik dysplastischer Nävi spiegelt sich auch in dem Satz „Wir werden ohne Nävi geboren und sterben ohne Nävi“ wider.(4)(10)

Die Inzidenz von klinisch atypischen Nävi reicht von 2% bis 53%, je nachdem welche Definitionen (klinische oder histologische) zur Identifikation verwendet werden.(3) Eine realistischere Schätzung der Inzidenz für die kaukasische Rasse reicht von 1,5% bis 18%.(4) In der Pathogenese spielen unter anderem exogene Faktoren (Sonnenexposition) als auch endogene, genetische Faktoren eine Rolle.(3)

Viele Studien weltweit haben mit verschiedenen Methoden ein signifikantes Risiko für maligne Melanome bei Menschen mit dysplastischen Nävi demonstriert. Das individuelle Risiko einer Person ein Melanom zu entwickeln hängt wiederum von mehreren Variablen, wie der Anzahl der dysplastischen Nävi, persönliche Anamnese eines Melanoms, familiär gehäuftes Auftreten von Melanomen bei Verwandeten 1° Grades, Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit oder vom Hauttyp ab.(4)(10)

2.1.2 Klinisches Bild

Der dysplastische Nävus ist ein erworbener, melanozytärer Nävus, welcher bestimmte morphologische Merkmale eines malignen Melanoms aufweisen kann.(3) Obwohl dysplastische Nävi grundsätzlich an jeder Körperregion auftreten können, sind sie jedoch besonders häufig am Stamm und an den Extremitäten zu finden. Sie können isoliert oder als Clusters auftreten, wobei sie oft ein dunkleres Zentrum mit helleren makulösen Komponenten in der Peripherie („shoulder“) zeigen.(5)(4)(3)

Der Mangel an Übereinstimmung bezüglich der klinischen Diagnose von dysplastischen Nävi führt zur Existenz verschiedener klinischer Definitionen:

1. Das Auftreten von mindestens drei der folgenden fünf Charakteristika:
Durchmesser größer als 5mm, schlechte Begrenzung, irregulärer Rand, mehrere Farben, Vorhandensein von makulöser und papulöser Komponente.(4)
2. Tucker et al. definiert den dysplastischen Nävus folgendermaßen:
Durchmesser größer als 5 mm und flache Anteile, zusätzlich sind zwei der folgenden 3 Charakteristika notwendig: variable Pigmentierung, irregulärer und asymmetrischer Umriss, verschwommener Rand.(5)
3. Die ABCD(E)-Regel kann zur Diagnose von dysplastischen Nävi ebenfalls nützlich sein. Die Läsion wird als atypische betrachtet, wenn sie Asymmetrie (A) aufweist, unregelmäßig begrenzt ist (B), verschiedene Farben zeigt (Colours=C), der Durchmesser größer als 5 mm ist (D) und/oder erhaben ist und somit einen makulopapulösen Aspekt aufweist (E).(3)

Es ist jedoch zu beachten, dass bei diesen Definitionen beträchtliche Überschneidungen zwischen dysplastischen Nävi und Melanomen auftauchen und dadurch die endgültige klinische Diagnose äußerst subjektiv ausfällt. Diese beiden Entitäten klinisch exakt zu unterscheiden ist beinahe ein Ding der Unmöglichkeit. Selbst die Dermatoskopie ist dazu manchmal nicht in der Lage (näheres dazu im Kapitel 2.1.4.1. „Dermatoskopie“), weshalb eine histopathologische Auswertung oft notwendig ist.(3)(11)(12)

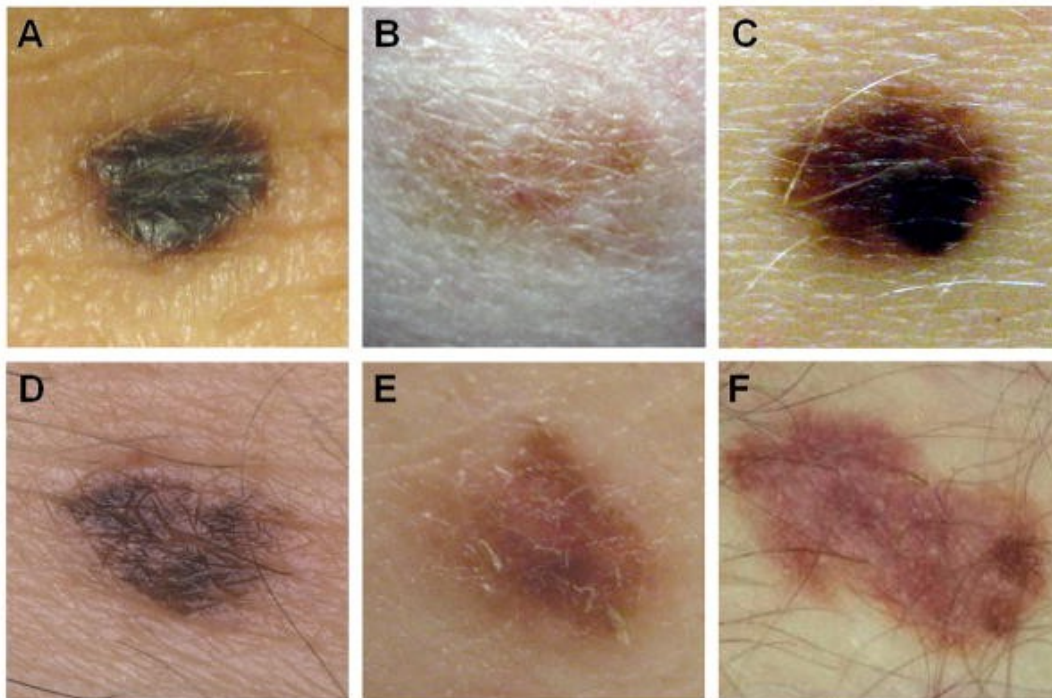


Abbildung 1: *Klinisches Erscheinungsbild von dysplastischen Nävi.* Die Läsionen zeigen sich asymmetrisch mit variabler Pigmentierung, teils unscharfen sowie unregelmäßigen Rändern.(5)

2.1.2.1 Dysplastisches Nävus Syndrom

Die aktuellen Definitionen des DNS bleiben aufgrund der histologischen Entität und diverser Namen (Atypical mole syndrome, FAMMM syndrome, B-K mole syndrome) verwirrend. Das klassische DNS wurde von Clark et al. charakterisiert durch folgende Trias: das Vorhandensein von über 100 Nävi (mindestens einer mit einem Durchmesser über 8mm), sowie mindestens ein klinisch atypischer Nävus, sowie eine familiäre Vorgeschichte bezüglich Melanome.(4)(11)(13)

Im Jahre 1992 definierte die NIH (National Institutes of Health) folgende Kriterien für die Diagnose eines DNS: Melanom bei einem oder mehr erstgradigen oder zweitgradigen

Verwandten; das Vorhandensein von mehr als 50 Nävi, von denen mehrere klinische Atypien aufweisen; und Nävi, welche eindeutige histologische Merkmale zeigen.(3)(4)(11)

Weitere vorgeschlagene Definitionen für das DNS von der „British group“ sind in Tabelle 1 aufgelistet.(5)

Tabelle 1: Überarbeiteter Score (British group) für dysplastisches Nävus Syndrom.(5)(3)

Merkmale	Score
>100 Nävi >2mm (50 oder mehr bei Personen unter 20 oder über 50 Jahren)	1
2 oder mehr atypische Nävi	1
1 oder mehr Nävi am Gesäß	1
2 oder mehr Nävi an den Fußflächen	1
→ Totaler Score über 2 = Dysplastisches Nävus Syndrom	

Insgesamt sollte angemerkt werden, dass die Kriterien der NIH die Einzigen sind, welche histologische Merkmale eines dysplastischen Nävus verlangen, um das Syndrom als solches zu definieren.(5)

Das DNS wurde somit auf verschiedenen Wegen beschrieben, wobei die Definitionen auf klinischen und/oder histologischen Charakteristika des dysplastischen Nävus basieren. Wahrscheinlich ist es mitunter am Besten das DNS als ein Spektrum von phenotypischen Expressionen zu betrachten. Auf der einen Seite befindet sich das FAMMM-Syndrom, wobei manche oder sogar alle Verwandte dysplastische Nävi aufweisen und bei mindestens zwei bereits ein Melanom diagnostiziert wurde. Auf der anderen Seite befinden sich Personen mit einem dysplastischen Nävus, ohne aber eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte eines Melanoms mitzubringen.(10) (Tab. 2)

Tabelle 2: Rigel Group-Klassifikation von Personen mit DNS/AMS.

DNS/AMS	RR (Relatives Risiko)
(0) Keine persönliche oder familiäre Vorgeschichte bezüglich MM	2-92
(I) Persönlich, aber keine familiäre Vorgeschichte bezüglich MM	8-127
(II) 1 Familienmitglied mit MM	33-444
(III) 2 oder mehr Familienmitglieder mit MM	85-1269

2.1.3 Histologie

Die histologische Diagnose von dysplastischen Nävi basiert auf der Identifikation von spezifischen architektonischen und zytologischen Abnormalitäten (melanozytäre Dysplasie), wobei es zurzeit keine universell akzeptierten Kriterien gibt.(4)

Während die 4 Kriterien von Clark et al die Basis zur Definition von dysplastischen Nävi bildeten (1. Atypische melanozytäre Hyperplasie, 2. Melanozyten mit zytologischen Merkmalen von malignen Melanozyten, 3. Eosinophile Fibroplasie, 4. Lymphozytäre Infiltrate) (Abb. 2), beschäftigten sich einige Gruppen damit, zusätzliche Kriterien zu finden, unter Anderem die „World Health Organization“ und die „EORTC“.

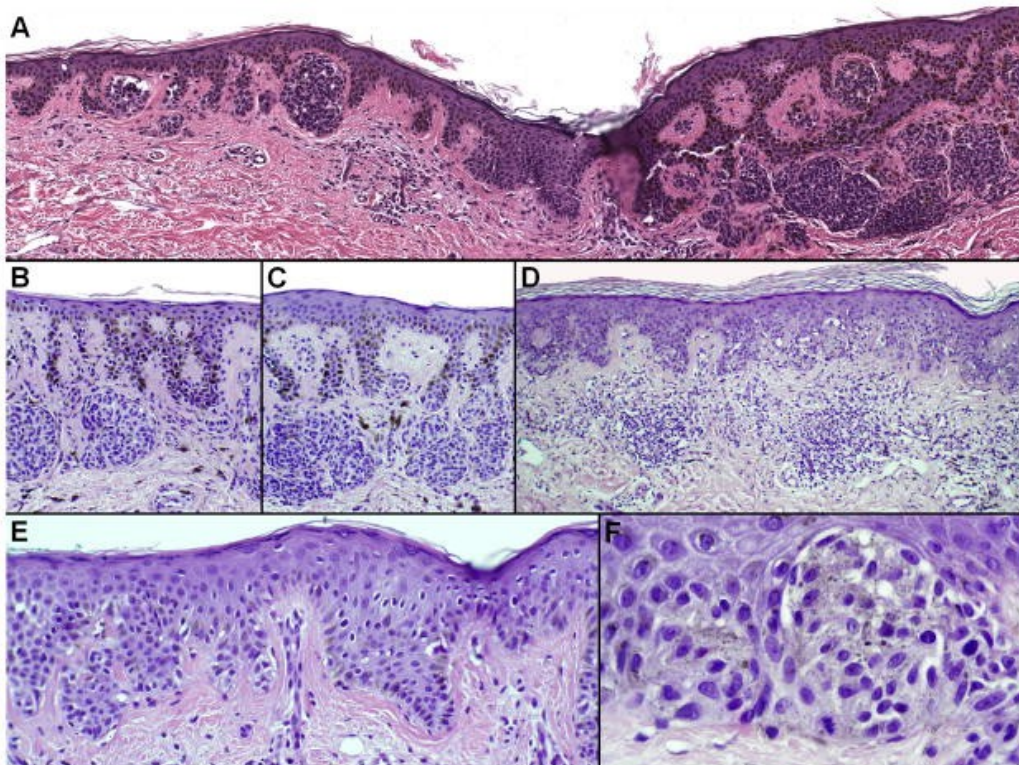


Abbildung 2: Histologische Merkmale von dysplastischen Nävi.(5)

A: Architektonische Unregelmäßigkeiten inkl. Asymmetrie und „Shouldering“.
B: Lentiginöse, melanozytäre Hyperplasie mit „bridging“ der Reteleisten und (C) zellulären Atypien. D: Lymphozytäres Infiltrat. E: Cytologische Atypie und mitotische Aktivität.(5)

Die WHO schlägt folgende Kriterien zur Diagnose eines dysplastischen Nävus vor, wobei zwischen Major und Minor Kriterien unterschieden wird:

Major Kriterien

- Proliferation von atypischen Melanozyten in der Basalmembranzzone über mindestens drei epidermale Reteleisten
- Intraepidermale, melanozytäre Proliferation (lentiginös oder epitheloid)

Minor Kriterien

- Lamellare Fibrose oder konzentrische, eosinophile Fibrose
- Neovaskularisation
- Dermale Entzündungszeichen
- Fusion von Rete-Leisten.(4)(11)(5)

Zur histologischen Diagnose werden beide Major-Kriterien, sowie mindestens zwei der Minor-Kriterien benötigt.(5)

Die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) validierte im Jahre 1993 histopathologische Kriterien zur Definition von dysplastischen Nävi.(Tab. 3) Sind drei oder mehr Merkmale präsent, ergibt sich eine Sensitivität von 86%, sowie eine Spezifität von 91% für die Diagnose von dysplastischen Nävi. (3)

Table 3: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer); Diagnostik von dysplastischen Nävi basierend auf histologischen Merkmalen von melanozytären Tumoren.(3)

Morphologische Merkmale	Diagnose
Keines, eines oder zwei der unten erwähnten Merkmale für DN	Common Nävus
3 oder mehr der folgenden Merkmale: - Abgegrenzte junctionale Proliferation - Irreguläre Nester - Große Nuclei - Lymphohistiozytische Infiltrate	Dysplastischer Nävus
Pagetoides Wachstum Kontinuierliche, junctionale Proliferation	Melanoma in situ
Pagetoides Wachstum Kontinuierliche, junctionale Proliferation Invasion von atypischen Melanozyte in die Dermis	Superfiziell spreitendes Melanom

Neben der ausgesprochenen Subjektivität der klinischen als auch histopathologischen Kriterien, deren Beurteilung stark von der Erfahrung des Beobachters abhängt, ergibt sich ein weiteres Problem in der Einteilung atypischer/dysplastischer Nävi. Nämlich, dass klinisch atypische Nävi oftmals eine blande Histopathologie und vice versa aufweisen. Zum Beispiel fand Grob et al heraus, dass die Korrelation zwischen histologischer Dysplasie und klinischer Atypie mit der Nummer von atypischen Merkmalen steigt. Hierbei wurde jeweils die klinisch am meisten atypische Läsion bei Melanom-PatientInnen exzidiert und histologisch untersucht. Andererseits untersuchte Klein et al. 58 klinische benigne Läsion und fand heraus, dass 88% zumindest ein histologisches Merkmal von dysplastischen Nävi aufwiesen, während bei 69% zwei Merkmale und bei 29% sogar drei Merkmale vorhanden waren.(5)

Diese Studien unterstützen unter Anderem die Ansicht, dass ein klinisch atypischer Nävus nicht unbedingt einem Nävus mit histologischer Dysplasie entspricht und umgekehrt. Natürlich bringt dies die Frage auf, wie nützlich die histologische Diagnose von dysplastischen Nävi im klinischen Alltag ist. Auf jeden Fall soll durch die Histologie geklärt werden, ob die Möglichkeit besteht, dass die vorhandene Läsion ein Melanom repräsentiert, oder ob jene Möglichkeit ausgeschlossen werden kann.(4)(5)

2.1.4 Management

Das Ziel der Früherkennung ist es, Melanome in ihren frühesten Stadien zu erkennen. Zu diesem Zeitpunkt ist es möglich, nur durch eine einfache Exzision eine komplette Heilung zu erzielen.(14) Bevor ein effektives Programm zur Früherkennung eingeleitet wird, ist es primär notwendig, Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Melanomes zu identifizieren.(15) (Tab. 4)

Tabelle 4: Risikofaktoren für das Entwickeln von kutanen Melanomen.(16)

Risiko-Status	Relatives Risiko (%)
Stark erhöhtes Risiko:	
• Vorhandensein von DN, >100 Nävi und familiäre Melanome	35
• Nonmelanoma Skin Cancer	17
• Großer kongenitaler Nävus (>20cm)	5-15
• Persönliche Melanom-Vorgeschichte	9-10
• Familiäre Melanom-Vorgeschichte bei Eltern, Geschwister oder Kindern	8
• Immunsuppression	6-8
Moderat erhöhtes Risiko:	

• Klinisch atypische Nävi (zwei bis neun), keine familiäre Vorgeschichte bezüglich Melanom oder DN	4,9-7,3
• Große Anzahl von Nävi (26-100)	1,8-5,4
• Chron. Bräunen mit UVA-Licht	5,4
Leicht erhöhtes Risiko:	
• Sonnenbrände inkl. Blasenbildung	1,7-3,8
• Alter zum Zeitpunkt des Sonnenbrandes (<12, 12-22, >22)	3,3 ; 2,4 ; 2,5
• Sommersprossen	3
• Helle Haut	2,6
• Rote oder blonde Haare	2,2
• Klinisch atypischer Nävus (einer)	2,3

Dysplastische Nävi, ob familiär gehäuft oder sporadisch auftretende, sollten somit als Indikatoren für ein erhöhtes Melanom-Risiko angesehen werden, wobei das Risiko bei steigender Anzahl der dysplastischen Nävi, sowie bei Vorhandensein einer persönlichen oder familiären Melanom-Vorgeschichte steigt.(9)

Das klinische Management von PatientInnen mit dysplastischen Nävi kann eine große Herausforderung darstellen. Trotz vorhandener Verbindung zwischen dysplastischen Nävi und erhöhtem Risiko für die Entstehung von Melanomen, bleibt der Großteil der dieser über die Jahre stabil, ohne sich in ein Melanom zu entwickeln. Prophylaktische Exzisionen von dysplastischen Nävi erscheinen somit zum Einen als nicht besonders Kosten-sparend, zum Anderen können sie den PatientInnen ein falsches Gefühl von Sicherheit vermitteln, denn das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines Melanoms bleibt trotz Entfernung der Nävi bestehen.(4)(9)(17)

Bezüglich der Beobachtung und des klinischen Managements von PatientInnen mit dysplastischen Nävi gibt es weit verbreitete Empfehlungen der NIH, sowie von der „Melanoma Working Group, the Netherlands“.(4) Diese Empfehlungen inkludieren:

- *Detaillierte persönliche Vorgeschichte:* Informationen aller Läsionen der Haut, vorausgegangene Melanome, nicht melanozytäre Hauttumoren, Exzisionen aller bisherigen suspekten Läsionen inklusive histopathologische Diagnose, Sonnenbrände in Kindheit/Adoleszenz.(4)
- *Detaillierte familiäre Vorgeschichte:* Vorgeschichte bezüglich Melanomen und/oder dysplastischen Nävi und/oder Pankreaskarzinome.(4)
- *Komplette klinische Untersuchung der Haut* inklusive „Double-covered areas“, sowie Kopfhaut. Rigel et al. fand heraus, dass Melanome sechs mal so häufig bei

jenen entdeckt wurden, die sich für die Untersuchung komplett entkleideten.(10)
Weiters sollte das Screening bei PatientInnen mit dysplastischen Nävi bereits in der Pubertät beginnen. (13)

- *Regelmäßiges Follow-up!* Es wird empfohlen, dass sich Personen mit DNS Rigel group 0 (keine persönliche oder familiäre Vorgeschichte bezüglich MM) einmal im Jahr einer Ganzkörperuntersuchung unterziehen sollen. Jene mit höherem Risiko (Rigel group I, II, III) sollten mehrmals pro Jahr untersucht werden.(10)
- *Dermatoskopische Untersuchung* aller melanozytärer Läsionen (siehe 2.1.4.1 Dermatoskopie)
- *Digitales Monitoring:* „Total body mapping“, sowie digitales dermatoskopisches Monitoring (siehe 2.1.4.2. Digitales Monitoring)
- *Selbstuntersuchung der Haut:* Die Selbstuntersuchung der Haut wird für high-risk PatientInnen einmal monatlich empfohlen (weniger frequentiert bei niedrigerem Risiko) und gilt als nicht-invasive, billige und leicht zu erlernende Methode zur Früherkennung. Informationen zu den frühen Anzeichen von malignen Melanomen für PatientInnen gibt es von verschiedenen Organisationen wie zum Beispiel der „Skin Cancer Foundation“.(13)(18)
- *Histologische Abklärung* jeder suspekten Läsion: Klinisch suspekte, oder sich verändernde Läsionen sollten biopsiert und histologisch untersucht werden. akzeptierte Biopsietechniken sind laut NIH Consensus Conference (1992) die Exzision, Stanz-Biopsie, sowie „deep cauterization“.(10)
- *MM-Prophylaxe durch Sonnenprotektion, sowie Meiden von übermäßiger Sonneneinstrahlung:* UV-Strahlung spielt einen Faktor in der Pathogenese von MM. Deshalb sollten PatientInnen darauf achten, Sonnenlicht möglichst zu meiden, beziehungsweise sich vor übermäßiger Sonneneinstrahlung durch akkurate Kleidung und Sonnencremes (mind. LSF 15) zu schützen.(10)
- *Regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen,* da bei PatientInnen mit DNS ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von okulären Nävi und Melanomen angegeben wird.(4)
- *Ganzkörperuntersuchung von Familienmitgliedern:* Viele PatientInnen mit sporadischen Fällen des DNS kommen in Wirklichkeit aus Familien mit DNS. Deshalb ist es von Wichtigkeit, alle Familienmitglieder einer Ganzkörperuntersuchung zu unterziehen, um nach bereits vorhandenen dysplastischen Nävi oder Melanomen zu suchen.(10)

- *Genetische Beratung*: Tritt das DNS bei zwei oder mehr Personen erst- oder zweitgradiger Verwandter auf, kann eine genetische Testung bezüglich des CDKN2A-Gens in Betracht gezogen werden.(4)

2.1.4.1 Dermatoskopie

Die Dermatoskopie (auch bekannt als Epilumineszenz-Mikroskopie oder Auflichtmikroskopie) ist eine in vivo, nicht invasive Technik, welche die Visualisierung morphologischer Merkmale von Hauttumoren ermöglicht. Die Methode erlaubt die Erkennung von bestimmten Strukturen und Farben der Epidermis, der dermo-epidermalen Junctionszone, sowie der papillären Dermis, welche mit dem freien Augen nicht zu erkennen sind und bestimmten histologischen Merkmalen von Hauttumoren entsprechen.(19)

Die Dermatoskopie zeigt nicht nur faszinierende Einblicke in eine neue, morphologische Dimension von pigmentierten und nicht-pigmentierten Hauttumoren, sondern verbessert auch die Diagnose von Hauteffloreszenzen in der allgemeinen Dermatologie. Trotzallem bleiben die wichtigsten Indikationen der Dermatoskopie die Maximierung der Früherkennung des malignen Melanoms auf der einen Seite, sowie die Minimierung unnötiger Exzisionen von benignen Hauttumoren auf der anderen Seite.(20)

2.1.4.1.1 Diagnostische Algorithmen

In der Dermatoskopie werden verschiedenste Scoring-Algorithmen verwendet, basierend auf Muster-Analysen sowie Pigmentierungsdifferenzen. Um diese Methoden zu evaluieren, wurde im Jahre 2000 ein „Consensus Netmeeting on Dermoscopy“ via Internet abgehalten.(21) Experten evaluierten melanozytäre, nicht-melanozytäre, benigne und maligne Hautläsion anhand der vier folgenden diagnostischen Algorithmen, wobei sich alle vier als valide Methoden zur Evaluierung von pigmentierten Hautläsionen präsentierten:(3)(19)(21)

- *Muster-Analyse (pattern analysis) nach Pehamberger et al*: Mit dieser Methode werden alle Kriterien einer Läsion identifiziert und anschließend analysiert, um eine dermatoskopische Diagnose stellen zu können. Globale Muster (retikulär, globulär, homogen, parallel, starburst, multikomponent, nicht-spezifisch),

Pigmentnetzwerk, Flecken, Punkte, Streifen, blau-weiße Strukturen und vaskuläre Strukturen werden somit hinsichtlich Symmetrie, Regelmäßigkeit, Prominenz, Farben etc. analysiert. Folglich gibt es Melanom-spezifische Kriterien und je mehr davon in einer Läsion aufzufinden sind, desto eher sollte eine Biopsie in Betracht gezogen werden.

- *ABCD-Regeln der Dermatoskopie nach Stolz et al:* Nach einer Analyse von 31 verschiedenen dermatoskopischen Kriterien wurden vier davon als signifikante Kofaktoren bei der Diagnosestellung von malignen Melanomen identifiziert. Zu diesen vier gehören die Asymmetrie (A), der Rand/Border (B), die Farbe/Color (C) sowie verschiedene/differente strukturelle Komponenten (D). Jedes der ABCD-Merkmale wird identifiziert und quantifiziert, um danach durch Multiplikation mit Umrechnungsfaktoren den totalen dermatoskopischen Score (TDS) zu erhalten.
- *Menzies Scoring-Methode:* Gemäß dieser Methode werden 11 dermatoskopische Charakteristika verwendet, welche entweder benigne (Symmetrie der Muster, Präsenz von nur einer Farbe), oder maligne (Asymmetrie, mehrere Farben, blau-weißer Schleier, multiple braune Punkte, Pseudopods, radiale Streifen, narbige Depigmentierung, periphere/schwarze Globuli/Punkte, multiple Farben, multiple blau-graue Punkte „peppering“, ausgedehntes Pigmentnetzwerk) imponieren. Die Präsenz von einem positiven (malignen) Merkmal bei gleichzeitigem Fehlen von negativen (benignen) Merkmalen reicht für die Diagnose eines Melanoms aus.
- *7-Punkte-Checkliste nach Argenziano:* Diese Methode stellt eine weitere Variation der Muster-Analyse inklusive Punktesystem dar, wobei es insgesamt weniger Kriterien als bei der Musteranalyse gibt und das Punktesystem im Gegensatz zur ABCD-Regel unkomplizierter erscheint. Diese Checkliste inkludiert drei „Major-Kriterien“ (atypisches Pigmentnetzwerk, blau-weißer Schleier, atypische vaskuläre Merkmale) zu je zwei Punkten und vier „Minor-Kriterien“ (unregelmäßige Streifen, unregelmäßige Pigmentierung, unregelmäßige Punkte/Globuli, regressive Strukturen) zu je einem Punkt. Bei drei oder mehr Punkten ist der Verdacht auf ein Melanom zu stellen.(3)(19)(21)

Ein kritischer Nachteil dieser verschiedenen Algorithmen oder Scores liegt in dessen Komplexität: Die ABCD-Regel benötigt eine komplizierte Kalkulation, während die anderen Methoden eine große Anzahl verschieden gewichteter Muster beinhaltet. Darum entwickelte Blum et al. einen vereinfachten und effektiven dermatoskopischen

Algorithmus auf der Basis der ABCD-Regel von Stolz, Menzies Score, sowie der modifizierten ABCD-Regel von Kittler (22) (Hierbei wird die diagnostische Treffgenauigkeit durch zusätzliche Informationen der PatientInnen über morphologische Veränderungen einer Läsion im Gegensatz zur herkömmlichen ABCD-Regel signifikant verbessert). Trotz ihrer Einfachheit erreichte die modifizierte ABC-Punkte-Liste, verglichen mit den bereits etablierten Algorithmen gleich hohe Ergebnisse bezüglich Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Treffgenauigkeit für die Diagnose von Melanomen.(23)

In den letzten Jahren bewiesen mehrere Meta-Analysen sowie randomisierte Studien, dass die Verwendung von Dermatoskopie die Detektionsrate von Melanomen verglichen zur Inspektion mit bloßem Auge (naked eye examination) definitiv erhöht.(20) Kittler et al. verglich die diagnostische Treffgenauigkeit (diagnostic accuracy) bezüglich Melanomen mit und ohne Dermatoskopie von Experten und Nicht-Experten. Bei der Verwendung von Dermatoskopie ergab sich eine signifikant höhere Treffgenauigkeit, als bei der Untersuchung mit dem bloßen Auge (log Odds Ratio 4.0 versus 2.7, bzw. eine Verbesserung von 49%). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Diagnostik-Algorithmen konnte nicht festgestellt werden. Allerdings erzielte die Treffgenauigkeit unter Nicht-Experten mit der Verwendung von Dermatoskopie keine besseren Ergebnisse. Folglich hängt die diagnostische Treffgenauigkeit stark von der Erfahrung des Untersuchers ab, was die Wichtigkeit des Trainings für die Anwendung von Dermatoskopie unterstreicht.(7)(24) Auch eine Meta-Analyse von Veestergard et al. zeigte mit einer Sensitivität von 90% versus 71% (bei Untersuchungen mit bzw. ohne Dermatoskopie) sowie einer Spezifität von 90% versus 81%, dass die Dermatoskopie der Untersuchung mit dem bloßen Auge bei der Detektion von Melanomen überlegen ist.(25) Weiters konnte auch Argenziano et al. mit einem 10-Jahres-Überblick bezüglich der Treffgenauigkeit in der Melanom-Erkennung aufzeigen, dass diese sich ausschließlich in spezialisierten Kliniken aufgrund der Verwendung neuer diagnostischer Techniken wie Dermatoskopie signifikant verbesserte. Hierbei reduzierte sich die NNE (number needed to excise=Anzahl aller exzidierten melanozytischen Läsion für ein bestätigtes Melanom) signifikant in spezialisierten Kliniken, während sie in nicht spezialisierten Kliniken stabil blieb.(12)

Die Verwendung von Dermatoskopie ist somit assoziiert mit beidem, einer signifikanten steigenden Anzahl von exzidierten Melanomen und einer signifikanten Reduktion der

Anzahl von exzidierten, benignen, pigmentierten Hautläsionen zur diagnostischen Verifikation.(20)

2.1.4.1.2 Dermatoskopische Klassifikation von dysplastischen Nävi

Die Erstellung von dermatoskopischen Kriterien, welche bei der Diagnose von dysplastischen Nävi eingesetzt werden und gleichzeitig eine hohe diagnostische Treffgenauigkeit aufweisen sollen, stellt eine große Herausforderung dar.(4) Da einige dysplastische Nävi dieselben dermatoskopischen Merkmale wie maligne Melanome aufweisen, können sie nicht immer akkurat voneinander differenziert werden.

Trotzalledem ist die Dermatoskopie ein unverzichtbares Hilfsmittel beim Management von PatientInnen mit multiplen, atypischen Nävi, da genügend dermatoskopische Charakteristika beschrieben wurden, die auf ein eventuelles Vorhandensein eines Melanoms aufmerksam machen sollen.(3)

Im Jahre 2001 entwickelte Hofmann-Wellenhof et al. dermatoskopische Kriterien für die Diagnose und Einteilung von atypischen Nävi in verschiedene Typen, basierend auf strukturellen Merkmalen sowie Pigmentverteilung. Insgesamt wurden 829 dysplastische Nävi untersucht und 99% konnten anhand der in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgezeigten dermatoskopischen Merkmalen klassifiziert werden. (26)

Tabelle 5: Klassifizierung von dysplastischen Nävi gemäß ihrer Struktur. (26)

Typ	Definition	Abbildung
Retikulär	Prominentes Pigment-Netzwerk	3
Globulär	Zahlreiche Globuli oder Punkte	4
Homogen	Homogene, braune Pigmentierung	5
Retikulär-Globulär	Vorhandensein beider Muster	6
Retikulär-Homogen	Vorhandensein beider Muster	7
Globulär-Homogen	Vorhandensein beider Muster	8
Nicht klassifiziert	Keine spezifischen Muster	9

Tabelle 6: Klassifizierung von dysplastischen Nävi gemäß ihrer Pigmentierung. (26)

Typ	Definition	Abbildung
Zentrale Hyperpigmentation	Hyperpigmentierter Bereich, umrandet von helleren Teilen	10
Exzentrisch, periphere Hyperpigmentation	Hyperpigmentierter Bereich, welcher einen Teil des Randes der Läsion erreicht	11
Zentrale Hypopigmentation	Hypopigmentierter Bereich, umrandet von dunkleren Teilen	12
Exzentrisch, periphere Hypopigmentation	Hypopigmentierter Bereich, welcher einen Teil des Randes der Läsion erreicht	13
Multifokale Hyper- oder Hypopigmentation	Ungleichmäßige Verteilung von hyper- sowie hypopigmentierten Bereichen	14

Die folgenden Abbildungen (3-14) zeigen jeden einzelnen Typen:



Abbildung 3:
Retikulärer Typ
(26)

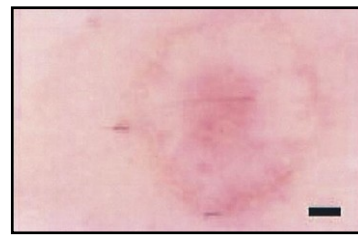


Abbildung 9:
*Nicht
klassifizierter Typ*
(26)



Abbildung 4:
Globulärer Typ
(26)

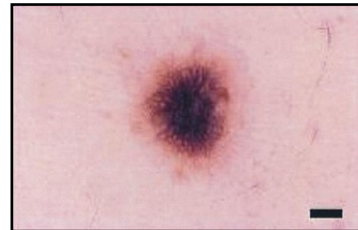


Abbildung 10:
*Zentral-
Hyperpigmentierter Typ*
(26)

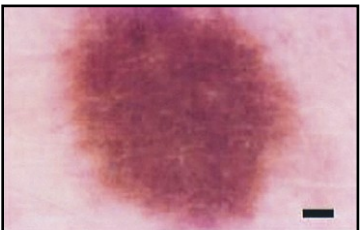


Abbildung 5:
Homogener Typ
(26)



Abbildung 11:
*Exzentrisch-
Hyperpigmentierter Typ*
(26)

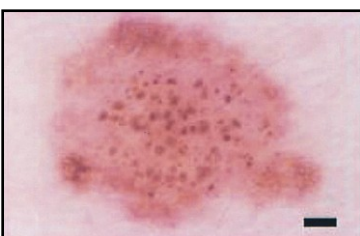


Abbildung 6:
*Retikulär-
Globulärer Typ*
(26)



Abbildung 12:
*Zentral
Hypopigmentierter Typ*
(26)

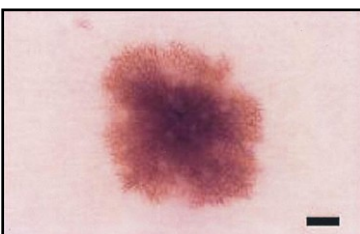


Abbildung 7:
*Retikulär-
Homogener Typ*
(26)

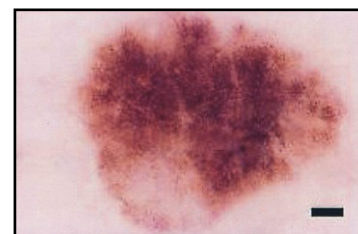


Abbildung 13:
*Exzentrisch-
Hypopigmentierter Typ*
(26)

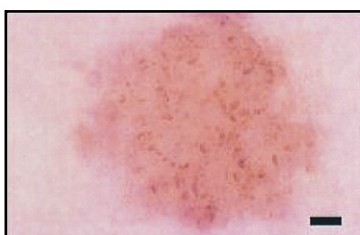


Abbildung 6:
*Globulär-
Homogener Typ*
(26)

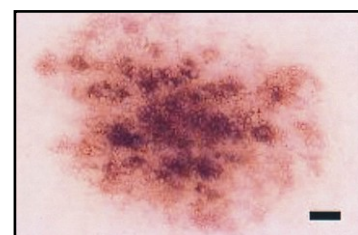


Abbildung 14:
*Multifokal Hypo-
/Hyperpigmentierter Typ*
(26)

In dieser Studie wurde der retikuläre Typ am häufigsten gefunden, gefolgt vom retikulär-globulären Typ, sowie dem globulär-homogenen Typ. Bezüglich Pigmentierung wurde der Großteil als multifokal-hyper-/hypopigmentiert eingestuft. Besonderes Augenmerk sollte auf den exzentrisch-hyperpigmentierten Typ gelegt werden, da dieses Merkmal auch häufig bei Melanomen gefunden wird. Dieser Typ gilt somit als relevantester Melanom-Simulator unter den dysplastischen Nävi und sollte entweder exzidiert oder in kurzen Intervallen durch digitale Dermatoskopie kontrolliert werden.(26)

Zwei Jahre später konnte Blum et al. einen weiteren Typus klassifizieren, den sogenannten Drei-Strukturen Typ (three-structure type). Auch dieser wird signifikant häufiger bei malignen melanozytären Läsionen gefunden, weshalb eine Exzision empfohlen wird. Die Kenntnis dieser beiden dermatoskopischen Typen ist somit nützlich bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen melanozytären Läsionen und kann äußerst hilfreich beim Management von PatientInnen mit multiplen dysplastischen Nävi sein.(27) Weiters präsentiert sich der Großteil der Individuen mit einem prädominanten Typ des dysplastischen Nävus. Jene Läsionen, welche dermatoskopisch nicht diesem Typus entsprechen, sollten somit im Sinne des „Ugly Duckling Signs“ als suspekt gewertet und eventuell exzidiert werden, damit eine dermatoskopisch-klinisch-pathologische Korrelation erstellt werden kann.(3)(26)

Die diagnostische Treffgenauigkeit kann trotz der Verwendung von Dermatoskopie unter optimalen Bedingungen nicht 100% erreichen und somit die Histologie nicht ersetzen. Vielmehr sollten Dermatoskopie und Histopathologie mit ihren zusätzlichen Informationen als unterstützende Untersuchungen eines gemeinsamen diagnostischen Prozederes zur Früherkennung von Melanomen betrachtet werden.(7)

2.1.4.2 Digitales Monitoring

Es wurde bereits gezeigt, dass Dermatoskopie von melanozytären Läsionen der Untersuchung mit dem bloßen Auge eindeutig überlegen ist und durch ihre Verwendung im Rahmen der Früherkennung von Melanomen die diagnostische Treffgenauigkeit erheblich verbessert werden kann.(2) Trotzdem wird eine variable Anzahl von Melanomen bei der ersten Untersuchung nicht entdeckt, da sich Melanome oftmals weder klinisch, noch dermatoskopisch von melanozytären Nävi unterscheiden, besonders bei PatientInnen mit multiplen (atypischen/dysplastischen) Nävi.(2)(28)

Beim Management dieser PatientInnen werden zwei verschiedenen Strategien genutzt: Die erste beinhaltet die Entfernung aller atypischen Läsionen (woraus eine hohe Anzahl unnötiger Exzisionen benigner Läsionen resultiert). Die zweite inkludiert ein dermatoskopisches Follow-up, wobei nur jene Läsionen, welche sich verändern, exzidiert werden. Diese Strategie beruht auf der Tatsache, dass benigne Läsionen eher stabil bleiben, während Melanome dazu tendieren, sich über die Zeit zu verändern. Das Monitoring von melanozytären Läsionen durch sequenzielle, digitale Dermatoskopie bietet somit den Vorteil, Melanome ohne spezifische dermatoskopische Malignitätskriterien nicht zu übersehen, während unnötige Exzisionen von benignen Läsionen minimiert werden.(29)(30)

PatientInnen mit mehreren atypischen Nävi haben ein moderat erhöhtes Risiko, maligne Melanome zu entwickeln und sollten, je nach klinischer Heterogenität ihrer Nävi, alle 6-12 Monate (medium-term und long-term monitoring=MTM/LTM) kontrolliert werden. Ähneln sich alle atypischen Nävi, sollten jährliche Kontrollen reichen. Zeigen sich unterschiedliche dermatoskopische Muster, sollten halbjährliche oder kürzere Intervalle in Betracht gezogen werden.(13) Zu Beginn werden von jedem/r PatientIn regionale „baseline“ Photographien (TBP=total body photography) aufgezeichnet, welche für folgende Untersuchungen als vergleichende Referenzpunkte aller Regionen der Haut fungieren sollen. Weiters wird dadurch die Erkennung von neuen Läsionen, sowie das Erkennen von klinischen Veränderungen in bereits existenten Läsionen erleichtert. Anschließend folgt die digitale Dermatoskopie (Seitenvergleichsaufnahme) und Archivierung aller individuellen Läsionen, um bei entsprechenden Kontrollterminen subtile Veränderungen registrieren zu können.(31)(32)

Bei jedem Kontrolltermin (FU=Follow up) können Veränderungen der Läsionen durch Vergleichen der aktuellen dermatoskopischen Bilder mit Baseline-Photographien identifiziert werden. Weiters können jene verdächtigen Läsion anschließend durch in vivo Dermatoskopie evaluiert werden, um zu bestimmen, ob eine Exzision notwendig ist, oder nicht. Jene Läsionen, die sich verändert haben, jedoch keine spezifischen dermatoskopischen Merkmale eines malignen Melanoms aufweisen, können entweder exzidiert oder nach drei Monaten wieder kontrolliert werden (short-term monitoring= STM). Werden nach diesem Intervall abermals dermatoskopische Veränderungen beobachtet, ist eine Biopsie indiziert.(13)(32) Weiters sollten prolongierte, jährliche Untersuchungen veranlasst werden, um eine indolente, langsam-wachsende Variante des Melanoms, bei welchem die subtilen Veränderungen nur über einen längeren Zeitraum beobachtet werden können, nicht zu übersehen.(29)

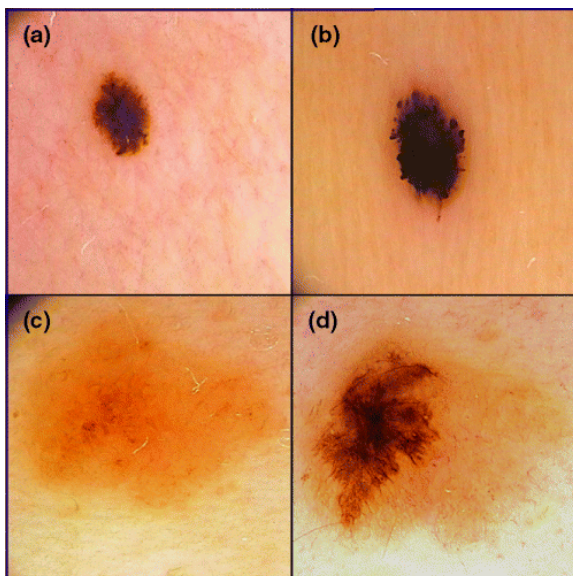


Abbildung 15: *Sequentielle, digitale Dermatoskopie.*(28)

- a.) Melanoma in situ mit homogener, dunkelbrauner Pigmentierung, sowie diskreten Elementen eines Netzwerkes
- b.) 63%iges Wachstum der Oberfläche und Entwicklung von peripheren Pseudopods
- c.) Hellbrauner, atypischer Nävus bei der ersten Untersuchung
- d.) Kein Wachstum nach 17 Monaten. Entwicklung eines hoch atypischen, exzentrisch-pigmentierten Netzwerkes. Histologie: Melanoma in situ assoziiert mit Compound Nävus.(28)

Durch sequentielle, digitale Dermatoskopie ist es möglich, inzipiente Melanome, welche noch keine spezifischen Merkmale zeigen, zu erkennen.(30) Dies zeigt auch die aktuellste Meta-Analyse von Salerni et al., welche 14 Studien bezüglich digitalen, dermatoskopischen Follow-Up von melanozytären Läsionen der Haut analysierte. In dieser Analyse wurden insgesamt 383 Melanome diagnostiziert, wobei mehr als die Hälfte in situ waren und bezüglich der invasiven Melanome keines eine größere Invasionstiefe als 1 mm aufzeigte. Dies unterstützt das Konzept, dass ein digitales FU die Erkennung von Melanomen in deren frühesten Stadien der Tumorprogression ermöglicht.(2) Klare Unterschiede zeigten sich bezüglich des FU-Intervalls: Short term monitoring (STM) wird nach nur wenigen Wochen bis max. 3 Monaten durchgeführt und fokussiert sich

hauptsächlich auf die Beurteilung von einzelnen, suspekten Läsionen, woraus sich eine niedrigere NNM (=number needed to monitor, Anzahl aller beobachteten Läsionen um ein Melanom zu entdecken) ergibt. Im Gegensatz dazu wird ein MTM oder LTM hauptsächlich für die Überwachung von PatientInnen mit einer hohen Anzahl von Nävi, oder DNS verwendet, wodurch eine höhere NNM benötigt wird.(2) Weiters erhöht sich die Chance, ein Melanom während der Beobachtung zu detektieren, je länger Kontrolluntersuchungen vollzogen werden. Salerni et al. berichtet in seiner Studie von 98 diagnostizierten Melanomen bei einem durchschnittlichen FU von 96 Monaten (Studie mit bisher längstem Beobachtungszeitraum), einem MM/benigne-Verhältnis von 1:10.7, sowie einer Melanom-Detektionsrate von 8.5%. Melanome können somit nicht nur zu Beginn der Untersuchungen, sondern jederzeit diagnostiziert werden, weshalb Individuen mit erhöhtem Risiko lebenslange Untersuchungen benötigen.(32)

Auch wenn die sequentielle Dermatoskopie Spezifität, sowie Sensitivität bezüglich der Diagnose von Melanomen erhöht, darf hierbei die Compliance der PatientInnen als sine qua non Kondition für den Erfolg dieser Methode nicht außer Acht gelassen werden.

Argenziano et al. empfiehlt somit, die erste Kontrolluntersuchung bereits nach drei Monaten zu vereinbaren, um die Compliance der PatientInnen zu steigern, da STM als die beste Strategie zur Optimierung dieser gilt.(29)

Zusammenfassend verbessern TBP und digitale Dermatoskopie besonders bei PatientInnen mit multiplen atypischen Nävi die Diagnose von frühen Melanomen, mit einer gleichzeitigen Reduktion der Exzisionsrate von gutartigen Nävi.(29)

2.1.4.2.1 Computergestützte Bildanalyse

In den letzten Jahren wurden mehrere technische Geräte zur Aufnahme von digitalen, dermatoskopischen Bildern entwickelt. Unter Anderem erlauben zwei bekannte Geräte, MoleMax und FotoFinder die gleichzeitige Aufzeichnung von beidem, der TBP sowie von digitalen, dermatoskopischen Bildern für komparative Anaylsen der sequentiellen Aufnahmen.(2) Da im Rahmen dieser Studie das Komplettsystem Fotofinder inklusive dessen spezielles Bildanalyse-System genutzt wurde, wird dieses nachfolgend kurz erläutert.

Der Moleanalyzer von FotoFinder wurde in der Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Dermatologie in Tübingen entwickelt um einen exakten Vergleich zweier Bilder von pigmentierten Hautläsionen erstellen zu können und gleichzeitig eine bessere

Unterscheidung zwischen benignen und malignen melanozytären Läsionen durch eine computergestützte Bildanalyse zu ermöglichen.(33) Der Moleanalyser kann ein solitäres dermatoskopisches Bild analysieren, oder aber auch parallele Analysen zweier Läsionen zur Quantifizierung von Veränderungen vornehmen. Basierend auf klinischen Mustererkennungs-Algorithmen werden melanozytäre Läsionen evaluiert (Abb. 16) und ein Malignitätsscore (Tübingen-Score) von 0 bis 1 berechnet. Das Programm erzielt eine diagnostische Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 83% und sollte Dermatologen vor allem bei der Bewertung von unklaren melanozytären Läsionen unterstützen. Dies geschieht durch eine unabhängige, computerisierte Zweitmeinung, basierend auf Analyse-Algorithmen, welche sich nicht mit den gängigen dermatoskopischen Algorithmen decken. Weiters können die Resultate am Bildschirm mit den PatientInnen besprochen werden, wodurch sich deren Sicherheitsgefühl erhöht. Erfahrene Dermatologen können den Moleanalyser als zusätzliches Werkzeug im Rahmen der Melanom-Früherkennung nutzen, denn durch die Verwendung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden kann die diagnostische Treffgenauigkeit verbessert werden.(33)(34)

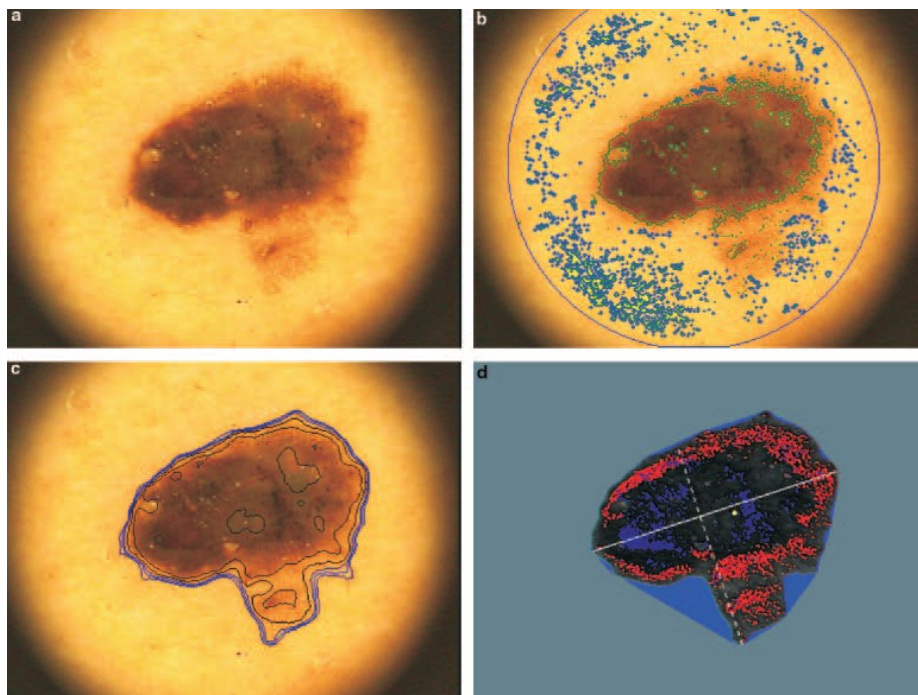


Abbildung 16: Computergestützte Bildanalyse einer melanozytären Läsion(35)
 (a.) Kleine, komplett aufgenommene melanozytäre Läsion mit teilweise sichtbaren Luftblasen. (b.) Analyse der Läsion bezüglich Luftblasen und Haare und Elimination dieser störenden Strukturen. (c.) Bestimmung des Randes und der strukturellen Charakteristika und Farben der Läsion. (d.) Bestimmung des größten Durchmessers und größten orthogonalen Durchmessers.(35)

2.1.4.3 Nevisense

Auch wenn die klinische Diagnose von Melanomen in den letzten Jahren durch die Verwendung von Dermatoskopie und digitaler Verlaufskontrolle signifikant verbessert wurde, gilt die Entdeckung von Melanomen, besonders in frühen oder sehr fortgeschrittenen Stadien noch immer als Herausforderung.(36) Um ÄrztInnen dabei zu unterstützen, Melanome frühzeitig zu diagnostizieren, wurden mehrere Methoden, basierend auf visuellen oder nicht-visuellen Techniken entwickelt. Dazu gehören unter Anderem die Ganzkörper-Photographie, die konfokale Laser-Mikroskopie, die optische Kohärenztomographie, die Raman-Spektroskopie, die automatisierte dermatoskopische Bildanalyse, sowie die elektrische Impedanzspektroskopie.(8)

Das auf elektrischer Impedanzspektroskopie (EIS) basierende Nevisense-System ist die weltweit erste objektive Diagnosetechnik zur Unterstützung der nichtvisuellen Erkennung von Melanomen. Durch diese rasche und schmerzfreie Methode, die von SciBase entwickelt wurde, wird ein harmloses elektrisches Signal an die Haut gesendet. Aus den hieraus gewonnenen Werten wird eine objektive Analyse verdächtiger Läsionen erstellt, die den Arzt/die Ärztin bei seiner/ihrer Diagnosestellung unterstützen soll.(37)

Nevisense ist für die Verwendung bei kutanen Läsionen mit einem oder mehreren klinischen oder historischen Merkmalen eines Melanoms vorgesehen, wobei das Ergebnis nur einen Bestandteil der gesamten klinischen Bewertung darstellt. Es soll nicht verwendet werden, um die klinische Diagnose eines Melanoms zu bestätigen, vielmehr soll es in Kombination mit klinischen und historischen Anzeichen von Melanomen bei der Entscheidung über eine Exzision behilflich sein.(37)

Nevisense ist für folgende Einsatzbereiche vorgesehen:(37)

- bei primären Hautläsionen mit einem Durchmesser zwischen 2 mm und 20 mm
- Läsionen an intakter Haut (nichtulzerierte und nichtblutende Läsionen)
- Läsionen ohne Narben oder Fibrosen
- Läsionen, die sich nicht in der Nähe von Psoriasis, Ekzemen, akutem Sonnenbrand oder ähnlichen Hautleiden befinden
- Läsionen, die sich an nicht-behaarten Stellen befinden
- Läsionen ohne Fremdkörper sowie Läsionen, die sich nicht an Akren, Genitalien, Augen oder Schleimhäuten befinden.(37)

2.1.4.3.1 EIS

Die von SciBase entwickelte Technologie der elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS) sendet harmlose elektrische Signale an die Haut und reagiert empfindlich auf Veränderungen der Zellstruktur, der Zellausrichtung, der Zellgröße sowie des Zelltypes. Damit ermöglicht diese neue Methode eine bessere Informationsextraktion aus Spektren unterschiedlicher Tiefe und ein innovatives mikroinvasives Elektrodensystem erleichtert die Sammlung exakterer Daten, sowie deren Analyse.(38)

Das Hautgewebe weist prinzipiell unterschiedliche elektrische Eigenschaften auf, wodurch mit Hilfe der EIS-Methode von Nevisense die Diagnose von Melanomen erleichtert werden kann. Durch die elektrische Impedanzspektroskopie wird der Gesamtwiderstand im Gewebe bei Wechselströmen unterschiedlicher Frequenzen gemessen, wobei zwischen zwei Elektroden an der Sondenspitze ein nicht wahrnehmbares wechselndes Potenzial angelegt wird.(38) Die Oberfläche der austauschbaren Fünf-Barren-Elektrode (Abb. 17) ist von kleinen, mikro-invasiven, mit Gold überzogenen Nadeln (dringen nur bis ins Stratum Corneum ein) bedeckt. Diese Nadeln weisen eine trianguläre Form auf und sind ca. 150 Mikrometer hoch, sowie 170 Mikrometer breit.(36) Es erfolgen sowohl flache Messungen zwischen benachbarten Elektroden als auch tiefere Messungen zwischen weiter voneinander entfernten Elektroden, um sicher zu stellen, dass die gesamte Läsion abgedeckt ist.(38)

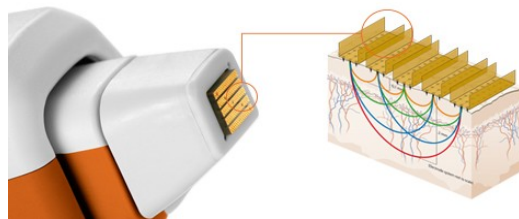


Abbildung 17: Schematische Übersicht der Fünf-Barren-Elektrode (http://scibase.se/de/files/2012/12/PROBE_PERM_2015.jpg)

Nevisense setzt verschiedene Frequenzen ein (1 kHz – 2,5 MHz), welche sich auf klinisch relevante Eigenschaften, wie die Zusammensetzung der der intra- und extrazellulären Umgebung, die Zellform und –größe sowie die Zusammensetzung der Zellmembran beziehen. Viele dieser Kriterien werden auch von Histopathologen zur Diagnose von Melanomen herangezogen. Insgesamt wird die Messung mit 35 Frequenzen und vier Tiefeneinstellungen in zehn Permutationen vorgenommen.(38)

Danach wird die untersuchte Läsion mit Hilfe eines spezifischen Algorithmus an Hand der Messdaten der Läsion und einer Referenzstelle klassifiziert. Während der Messung, welche durchschnittlich acht Sekunden benötigt, berechnet das System beides, einen Score (0-10), sowie ein dichotomes Ergebnis (EIS negativ/positiv) durch einen fixierten „cut-off“-Wert.(Abb. 18) Ein Score kleiner als 4 wird als EIS negativ gewertet (mit einem NPV von 98%) und ein Score von 4 oder größer somit als EIS positiv. Diese Ergebnisse spiegeln den Grad der erkannten Atypie wider.(8)(38)

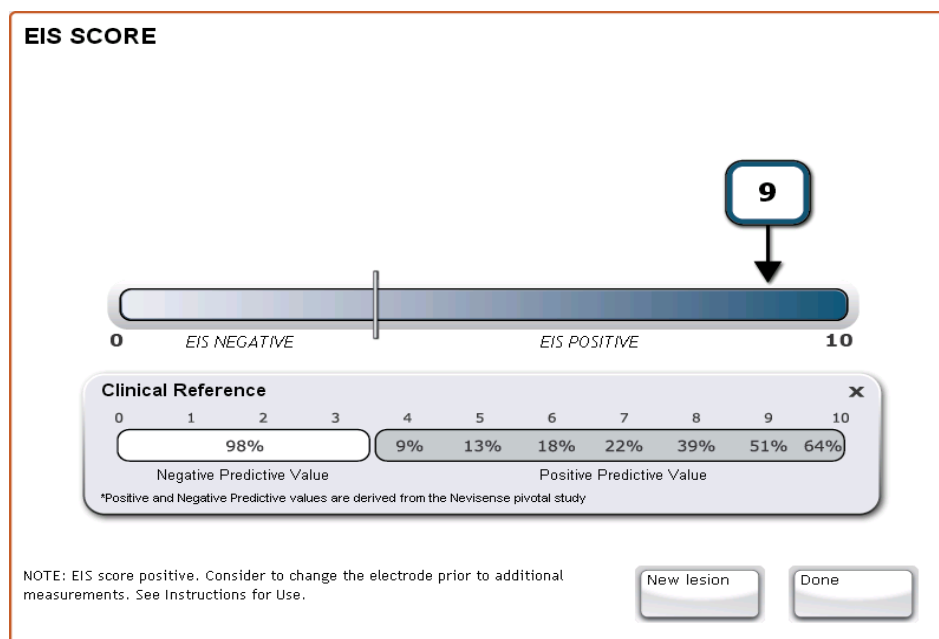


Abbildung 18: EIS-Score (<http://scibase.se/en/files/2012/11/Ny-Score-Nov-2013.jpg>)

Die erste, prospektive Studie, bei der insgesamt 2416 unterschiedliche gutartige und bösartige Hauttumoren untersucht wurden, berichtete über eine Sensitivität von 96,6% sowie einer Spezifität von 34,4% in der Melanomdiagnostik.(8)(38) Durch die Kombination der Ergebnisse der visuellen Untersuchung mit den zusätzlichen, objektiven Informationen von Nevisense kann somit eine besser fundierte, klinische Entscheidung getroffen und die Früherkennung von malignen Melanomen verbessert werden.(40)

Leider ist das invasive Melanom noch immer eine Krankheit mit einer gravierenden Prognose: Während superfizielle (in situ) Melanome ein 5-Jahres-Überleben von 100% aufweisen, überleben nur etwa 15% der PatientInnen mit Stadium IV de nächsten 5 Jahre.(41) Gerade deswegen ist eine umfassende Vorsorge inklusive Verwendung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden, sowie rechtzeitige Diagnose und Behandlung des malignen Melanoms in seinen frühesten Stadien (Tab. 7) von enormer Bedeutung für das Überleben der PatientInnen. (14)

Tabelle 7: Stadien des malignen Melanoms (AJCC 2009).(42)(43)

Stadium	Primärtumor, pT	Regionäre Lymphknotenmetastasen, N	Fernmetastasen, M
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥1	keine	keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	>4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten und/ oder In-transit-Metastasen	keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	keine
IV			Fernmetastasen

3 PatientInnen und Methoden

Hierbei handelt es sich um eine prospektive, klinische Studie gemäß MPG mit CE-Kennzeichnung. Ein positives Ethikvotum (Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz) ist vorhanden und die Studie wurde konform mit der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.1 Studiendesign

Konsequente PatientInnen über 18 Jahre mit sogenanntem dysplastischen Nävuszellnävus Syndrom (definiert anhand von mehr als 50, z.T. atypischen Nävi), die regelmäßig Vorsorge-Untersuchungen an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Anspruch nehmen, wurden im Jahr 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Einverständniserklärung an der Studienteilnahme erfolgte freiwillig und schriftlich. Alle Nävi wurden zunächst routinemäßig klinisch und dermatoskopisch von einem/einer Facharzt/ärztin (FA) untersucht und anschließend von einem erfahrenen (im Umgang mit dem Komplettsystem Fotofinder), diplomierten Pflegepersonal (DGKP) mittels digitaler Verlaufskontrolle (Fotofinder) dokumentiert. Das Routinemanagement wurde durch die Studie in keiner Weise beeinflusst.

Nach Abschluss der Routineuntersuchung erfolgten folgende studienspezifische Untersuchungen:

1. Der/die Facharzt/ärztin (FA) wählte die für ihn/sie am sichersten gutartige und die am meisten atypische, nicht aber exzisionswürdige Läsion, des/der PatientIn aus und vergab an beide Läsionen einen Score von 1 bis 10 (1 = sicher benigne, 5 = unklar, 10 = sehr atypisch).
2. In gleicher Weise wählte das diplomierte Pflegepersonal, ohne Kenntnisse der bereits vom FA gewählten Läsionen, ebenfalls die für sie am ehesten benigne und atypische Läsion aus und gab ihnen einen entsprechenden Score (1 = sicher gutartig, 5 = unklar, 10 = sehr atypisch). Läsionen bei denen das dipl. Pflegepersonal eine Beurteilung durch den Facharzt/ärztin in der Routineuntersuchung ersuchte, wurden automatisch als am meisten atypische Läsion für die Studie gewählt und entsprechend gewertet.
3. Anschließend wählte eine Studentin (STUD), ebenfalls ohne Kenntnis der Wahl der vom FA oder DGKP gewählten Läsionen, die für sie am sichersten gutartige und die am

meisten atypische Läsion, sowie eine „Random-Läsion“ (am ehesten interscapulär gelegener Nävus) aus und vergab an die 3 Läsionen die entsprechenden Scores. Die in dieser Weise ausgewählten Läsionen wurden, falls nicht bereits bei Routinevoruntersuchungen digital dokumentiert, für ein Follow up in 3 Monaten fotografiert und anschließend mittels Nevisense untersucht. Für die Messung der elektrischen Impedanz für die jeweiligen Läsionen wurde zuerst für 30 Sekunden eine Referenzstelle (gesunde Haut, nahe der Läsion) mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet, um danach die Messung mit einer abgefederten Messsonde vorzunehmen. Danach erfolgte dasselbe Prozedere an der ausgewählten Läsion. Da die Elektrode eine aktive Zone von ca. 5x5mm² aufweist, wurden größere Läsionen so oft gemessen, bis die ganze Fläche mit Messungen bedeckt war. Die Elektrode wurde bei jedem/r PatientIn gewechselt.

Ausschlusskriterien für die Untersuchung mit Nevisense:

- Läsionen kleiner als 2mm oder größer als 20mm im Durchmesser
- Läsionen an Handflächen/Fußsohlen
- Läsionen in Regionen von Narben, Krusten, Psoriasis, Ekzemen etc.
- Läsionen an behaarten Stellen (bei einzelnen Haaren wurden die Haare mit einer Schere entfernt.)
- Läsionen an Genitalien, Schleimhäuten
- Läsion/Referenz auf akutem Sonnenbrand
- Läsionen auf nicht intakter Haut
- Referenz nach 4 Messungen ohne ausreichende Qualität

Alle Scores der Untersucher (1-10), sowie die Ergebnisse der Messungen der automatischen Methoden mittels Nevisense (0-10) und Fotofinder (Tübingen-Score; Verwendung von 0-10 statt 0-1 um Vergleiche besser darzustellen) wurden pseudonymisiert und in einer Excel-Liste dokumentiert. Für alle untersuchten Läsionen wurde eine neuerliche Verlaufskontrolle und Nevisense-Untersuchung nach 3 Monaten geplant.

Ergab sich bei der Routinekontrolle der dringende Verdacht auf ein Melanom, wurde die Läsion zwar einmalig mit Nevisense untersucht, jedoch anschließend sofort exzidiert.

Die Messergebnisse (Scores) von Nevisense wurden anschließend mit den Scores des/der Facharztes/Fachärztin, des diplomierten Pflegepersonals, der Studentin und der automatischen Auswertung (Tübingen-Score) des Fotofinders verglichen.

➤ **Fragestellungen, die mit der Studie beantwortet werden sollen:**

1. Gibt es ein Interobserver Agreement bei der Einschätzung des Ugly Duck (die am meisten atypische Läsion bei einem/r PatientIn mit vielen Nävi) zwischen FA, DGKS und STUD?
2. Gibt es ein Interobserver Agreement bei der Einschätzung von Atypie (Scoring) zwischen FA, DGKS, untrainierter STUD, Tübingen- Score und Nevisense (automatische Methoden)?
3. Ändert sich das Intraobserver Agreement beim Scoring von Atypie zwischen Tübingen- Score und Nevisense nach 3 Monaten?

➤ **Zusammenfassung der Läsionen, die in die Studie eingeschlossen wurden:**

1. Läsionen, die vom FA, des DGKP sowie der STUD als am ehesten gutartig und atypisch gewertet wurden
2. Läsionen, die vom DGKP während des Follow up markiert wurden und vom FA nachkontrolliert werden sollen
3. Random-Läsion im Bereich des Rückens, interscapulär

➤ **Zusammenfassung der Untersuchungen:**

Baseline

1. Routine klinisch-dermatoskopische und digitale Verlaufsbeobachtung
2. Wurden Läsionen gewählt (von FA, dem DGKP oder der STUD), welche noch nicht digital dokumentiert waren, wurde eine Aufnahme dieser Läsionen mittels Fotofinder durchgeführt.
3. Analyse mittels Tübingen-Score
4. Messung mittels Nevisense

Kontrolle nach 3 Monaten

1. Routine klinisch-dermatoskopische und digitale Verlaufsbeobachtung
2. Analyse mittels Tübingen-Score
3. Messung mittels Nevisense

3.2 Nutzen-Risiko-Evaluierung

Vorteil für die eingeschlossenen StudienteilnehmerInnen war unter anderem die Möglichkeit auf eine umfassende Melanom-Vorsorge im Sinne von dermatoskopischer Auflichtmikroskopie, digitaler Verlaufskontrolle, sowie mikroelektrischer Impedanzmessung (Nevisense). Die mikroelektrische Impedanzmessung ist schmerzlos, führt zu keiner Gewebeschädigung und es waren keine Risiken oder Folgeschäden zu erwarten. Das Gerät ist für diese Untersuchung zugelassen. Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten, wurde durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Diplomarbeit erfolgte unter Anweisung/Anleitung von Magistra Karin Schmid (Institut für Physiologie) in anonymisierter Form. Die vorhandenen Daten wurden einer explorativen sowie deskriptiven Analyse unterzogen. Aufgrund des ordinalen Skalenniveaus der Beurteilung der Nävi (anhand von 10-fach gestuften Scores) wurden die genannten Hypothesen anhand Spearman's rho Korrelationen mit $\alpha = .05$ (zweiseitig) auf Signifikanz geprüft. Sämtliche Analysen wurden mit Microsoft Office Excel 2007 und IBM SPSS durchgeführt.

4 Ergebnisse - Resultate

4.1 Demographie

Insgesamt wurden 145 Läsionen (bis zu sieben pro Patient inklusive Übereinstimmung der Nävus-Wahl der verschiedenen BeurteilerInnen) für eine gesamte Kohorte von 23 PatientInnen für die digitale Verlaufskontrolle und Untersuchung mit Nevisense zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten eingeschlossen.

Fünf PatientInnen (22%) davon brachen diese vorzeitig ab und erschienen somit nicht zum geplanten Follow up-Termin nach 3 Monaten. Die bereits vorhandenen Daten der PatientInnen, welche die Studie vorzeitig abbrachen, wurden jedoch in die statistische Auswertung der Baseline Daten miteinbezogen.

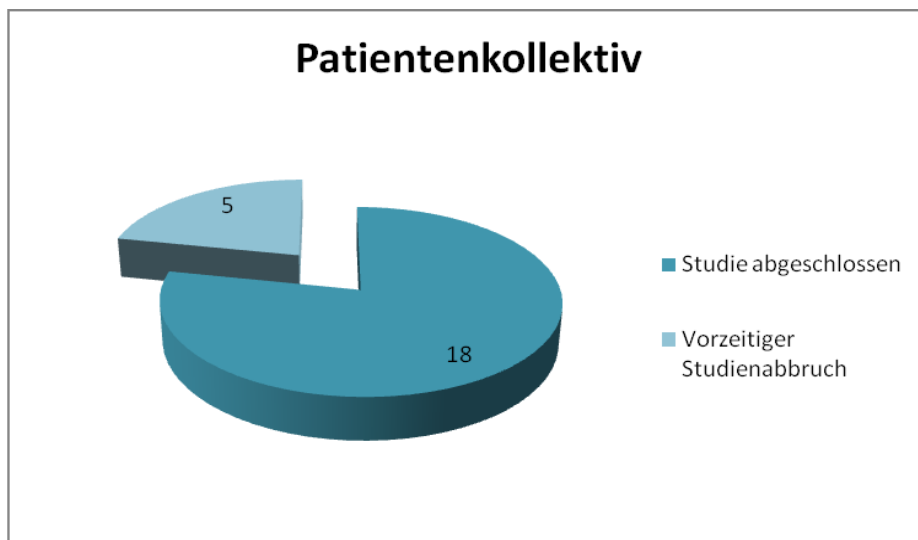


Abbildung 19: Übersicht über das Patientenkollektiv (n=23)

Für jede/n PatientIn wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnizität
- Geschätzte Anzahl aller melanozytärer Nävi
- Melanom in der Vorgeschichte
- Familienanamnese bezüglich Melanomen
- Hauttyp nach Fitzpatrick

Die PatientInnencharakteristik wird in Tabelle 8 genau dargestellt.

Tabelle 8: PatientInnencharakteristik

Charakteristika	Total	Prozentuell %
Geschlecht		
• Männlich	17	74
• Weiblich	6	26
Alter (Median, Min-Max)	45 (31-66)	
Ethnizität		
• Kaukasisch	23	100
Anzahl aller MN		
• 51-100	9	39
• 101-150	10	43,5
• 151-200	4	17,5
• >200	0	0
Melanom in der Vorgeschichte		
• Keines (oder in situ)	10	43,5
• 1 Melanom	8	35
• >1 Melanom	5	21,5
Familienanamnese		
• Positiv	2	9
• Negativ	21	91
Hauttyp nach Fitzpatrick		
• 1	1	4,5
• 2	14	61
• 3	7	30
• 4	1	4,5
• 5	0	0
• 6	0	0

Tabelle 9: Auswahl der Nävi

	DGKP/ Benigne	DGKP/ Atypisch	FA/ Benigne	FA/ Atypisch	STUD/ Benigne	STUD/ Atypisch	Random- Läsion	Total mögl./insg.
N	23	23	23	23	23	23	23	161/145

Jeder Beurteiler (DGKS, FA, STUD) hat an denselben 23 PatientInnen jeweils einen benignen und den am meisten atypischen Nävus ausgewählt und diese anhand einer 10-stufigen Ratingskala (1-10: 1=sicher gutartig und 10=sicher atypisch) beurteilt. Weiters wurde bei jedem/r PatientIn eine „Random-Läsion“ (der am ehesten interscapulär gelegene Nävus) ausgewählt und von der Studentin ebenfalls anhand dieser Ratingskala beurteilt (siehe Tab. 9).

Insgesamt wäre somit die Auswahl von 69 benignen, 69 atypischen, sowie 23 Random-Läsionen (=161 Nävi) möglich, wobei durch einige Übereinstimmungen (siehe „Interobserver Agreement“) insgesamt 145 unterschiedliche Nävi beurteilt wurden.

4.2 Analyse der Bewertungen

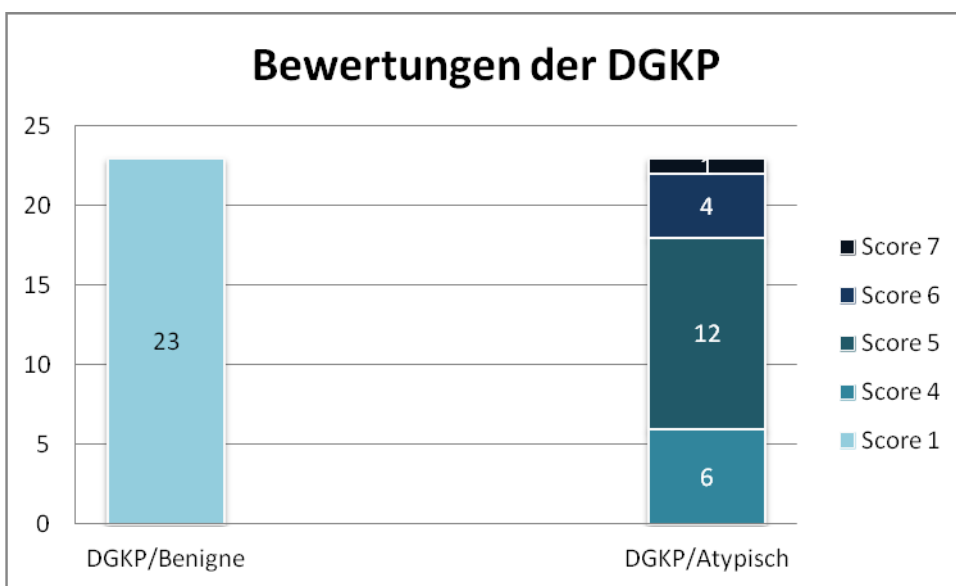


Abbildung 20: Bewertungen des diplomierten Pflegepersonals

Alle 23 benignen Nävi (100%) wurden vom diplomierten Pflegepersonal mit 1 beurteilt. Bei der Beurteilung der am meisten atypischen Nävi wurden 6 von 23 (26,1%) mit einem Score von 4 bewertet, 12 Nävi (52,2%) mit einem Score von 5, 4 Nävi (17,4%) mit einem Score von 6 und nur 1 Nävus (4,3%) wurde mittels der 10-stufigen Ratingskala mit einem Score von 7 bewertet.

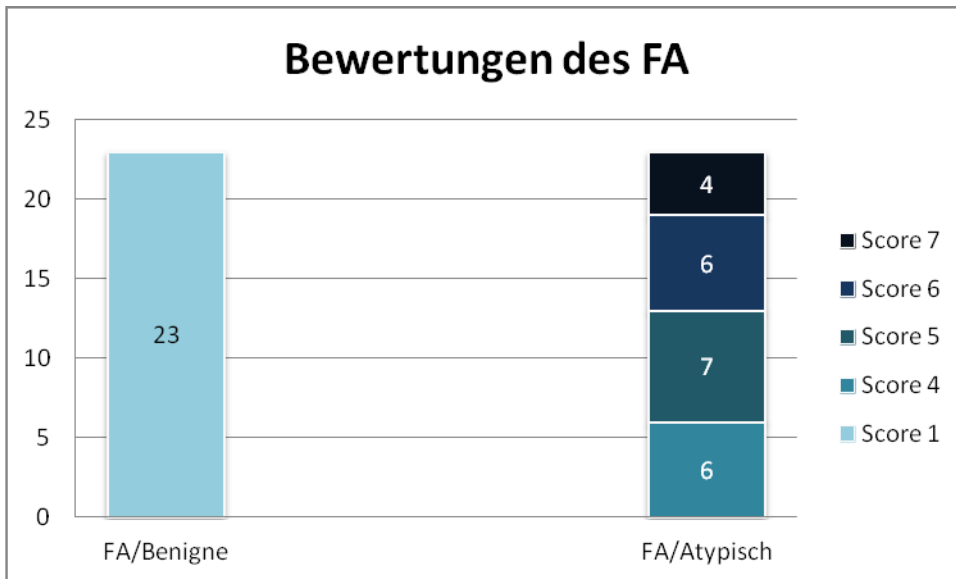


Abbildung 21: Bewertungen des/der Facharztes/ärztin

Alle benignen Nävi (100%) wurden vom Facharzt/von der Fachärztin mit 1 beurteilt.

Bei der Beurteilung der am meisten atypischen Nävi wurden insgesamt 6 von 23 Nävi (26,1%) mit einem Score von 4 bewertet, 7 Nävi (30,4%) mit einem Score von 5, 6 Nävi (26,1%) mit einem Score von 6 und immerhin 4 Nävi (17,4%) mit einem Score von 7 bewertet.

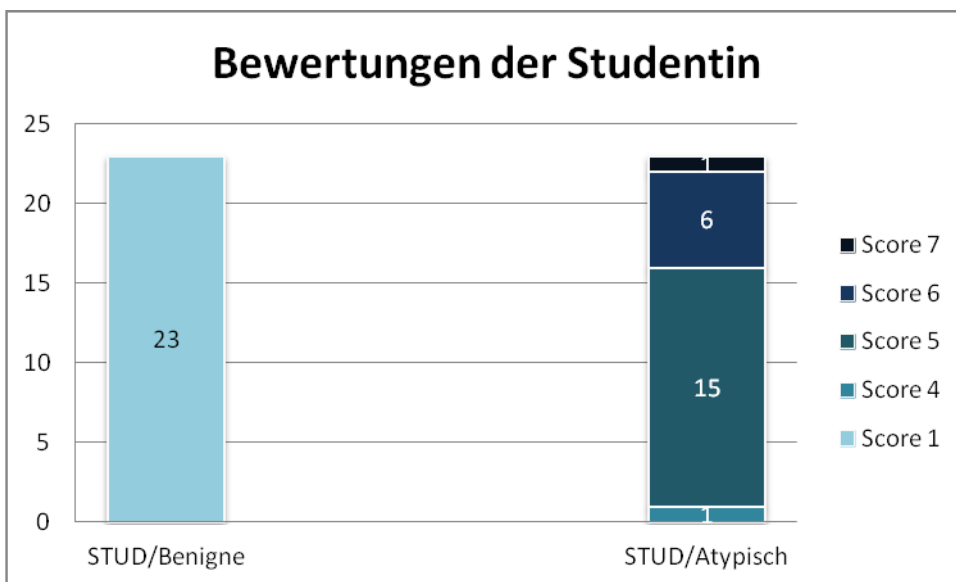


Abbildung 22 : Bewertungen der Studentin

Alle benignen Nävi (100%) wurden von der Studentin mit 1 beurteilt.

Bei der Beurteilung der am meisten atypischen Nävi wurde 1 von 23 Nävi (4,3%) mit einem Score von 4 bewertet, 15 Nävi (65,2%) mit einem Score von 5, 6 Nävi (26,1%) mit einem Score von 6 und nur ein Nävus (4,3%) mit einem Score von 7 bewertet.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich das diplomierte Pflegepersonal bei der Bewertung des am meisten atypischen Nävus ebenfalls wie die Studentin eher für eine mittlere Kategorie (Score 5) entscheidet, während der/die FachärztIn bei der Diagnose differenzierter vorgeht (Score 4-7 werden relativ gleichmäßig eingesetzt). Hier muss jedoch festgehalten werden, dass mehrheitlich (im Großteil der Fälle) unterschiedliche Nävi bewertet wurden und nur in 3 Fällen alle 3 Beurteiler den gleichen Nävus beurteilten (siehe „Interobserver Agreement“).

4.2.1 Interobserver Agreement

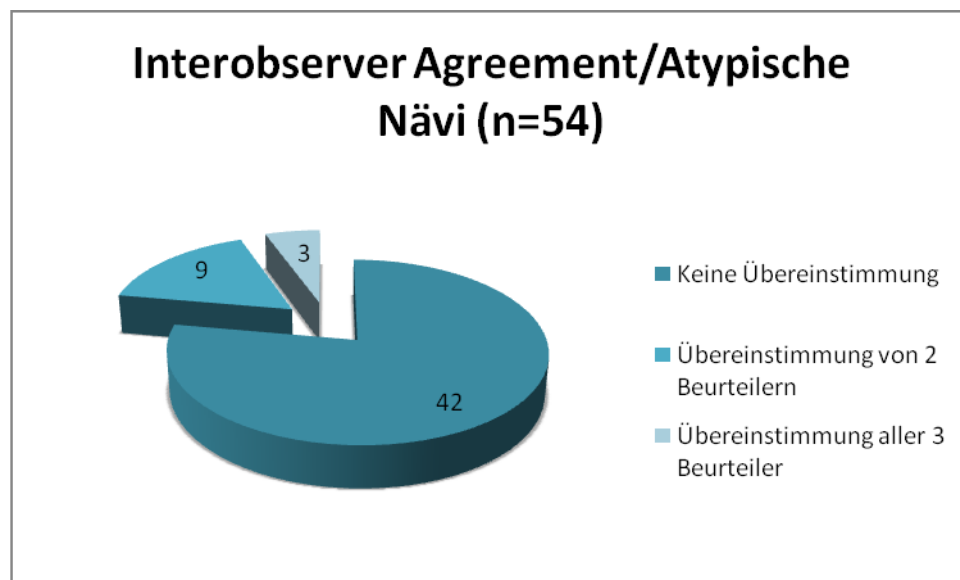


Abbildung 23: Interobserver Agreement der atypischen Nävi (n=54)

Die Graphik bildet die Übereinstimmung in der Auswahl der am meisten atypischen Nävi ab. Von den als verdächtig (am meisten atypisch) klassifizierten Nävi wurden nur in drei Fällen/Nävi derselbe Nävus von den drei Beurteilern ausgesucht.

In 42 von 54 (77,8%) untersuchten, atypischen Nävi gab es keine Übereinstimmung in der Auswahl. In 9 Fällen (16,7%) wurde ein- und derselbe Nävus von zwei Beurteilern ausgewählt und wie oben bereits erwähnt, entscheiden sich nur in 3 Fällen (5,6%) alle drei Beurteiler für denselben Nävus (jedoch nicht für dieselbe Bewertung hinsichtlich des Scorings, siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: PatientInnencharakteristika und Details jener Nävi, die von allen Beurteilern als am meisten atypisch gewertet wurden

Pat./Nävus	Alter	Sex	Hauttyp	Anz. Nävi	Melanom-Anamnese	Lok.	Größe	Scores FA/STUD/DGKP	Nevisense	Fotofinder
8/20	48	m	3	101-150	positiv	Rücken	7x4	5/6/5	6	--
19/01	31	w	3	51-100	negativ	Brust	6x5	4/5/5	4	3,8
21/15	37	m	2	101-150	negativ	Abdomen	6x4	6/5/7	4	7,3

Tabelle 10 zeigt die PatientInnencharakteristika sowie Details jener 3 Nävi, welche von allen 3 Beurteilern als am meisten atypisch gewertet wurden. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Hauttyp, Anzahl der Nävi, sowie Lokalisation waren keine eindeutigen Übereinstimmungen zu erkennen. Als gemeinsames Merkmal konnte der größte Durchmesser, welcher bei allen 3 Nävi mindestens 6 mm betrug, ausgemacht werden.

Die Scores der Beurteiler variierten zwischen 4 und 7 und der nicht vorhandene FF-Score ist auf eine nicht ausreichende Qualität der Aufnahme zurück zu führen.

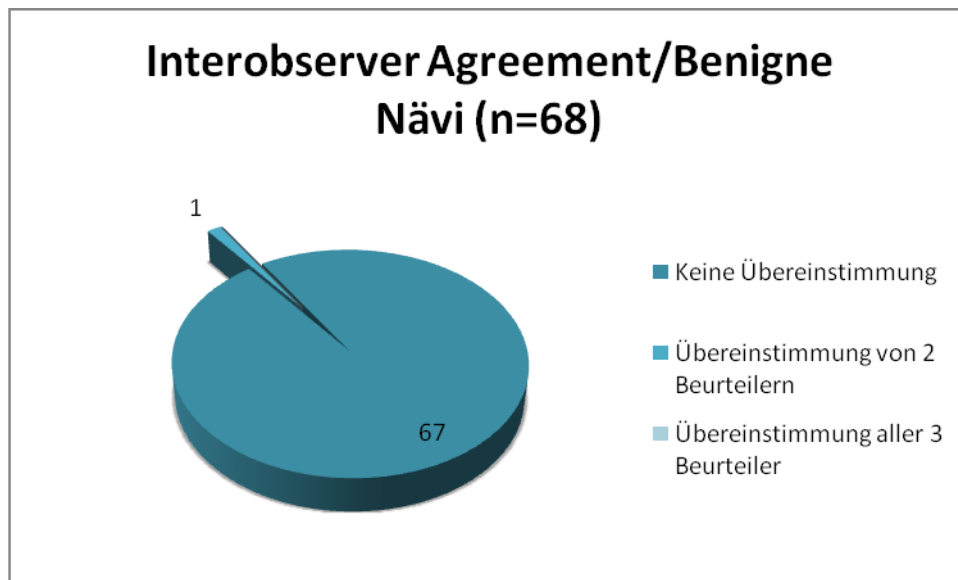


Abbildung 24 : Interobserver Agreement der benignen Nävi (n=68)

In 67 (99%) von 68 benignen Nävi gab es keine Übereinstimmung in der Auswahl. Nur in einem Fall (1%) wurde von 2 Beurteilern derselbe Nävus ausgewählt. Eine Übereinstimmung von allen 3 Beurteilern hinsichtlich eines benignen Nävus liegt nicht vor.

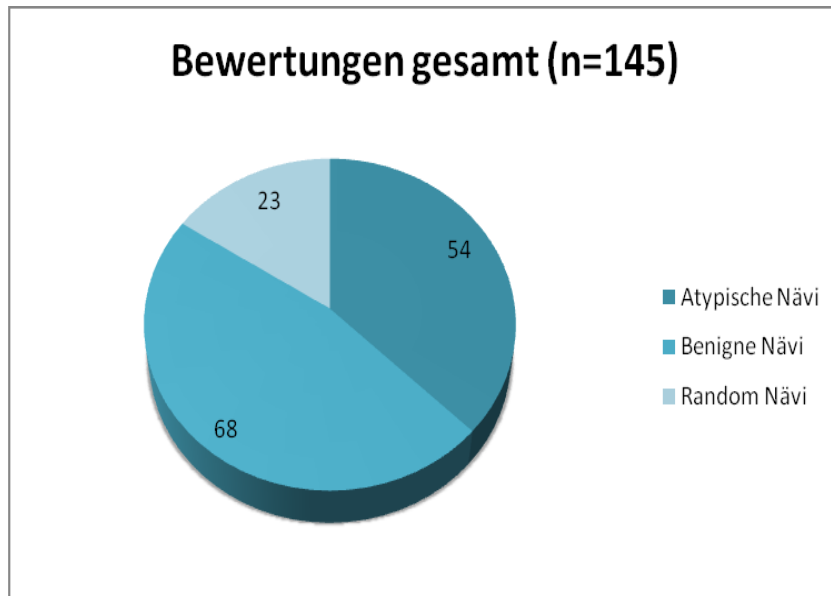


Abbildung 25: *Bewertungen gesamt (n=145)*

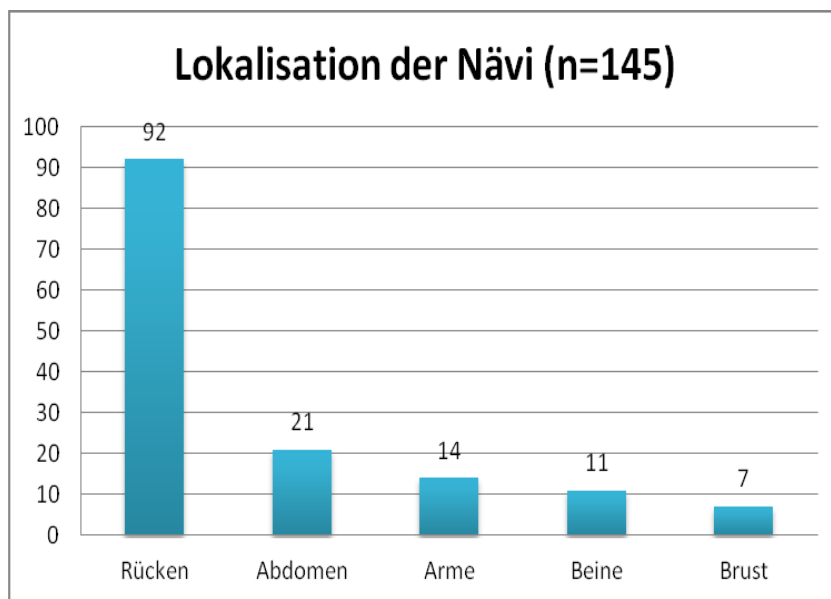


Abbildung 26: *Lokalisation der Nävi (n=145)*

Insgesamt wurden somit 145 Nävi mit einer Größe zwischen 2x2 mm und 14x7 mm bewertet. Davon 68 benigne Nävi, 54 atypische Nävi, sowie 23 Random-Nävi (Abb. 25). Wie aus Abb. 26 ersichtlich, befand sich der Großteil der bewerteten Nävi am Rücken (n=92, 63,5%). Die restlichen Nävi verteilten sich folgendermaßen: 21 Nävi (14,5%) am Abdomen, 14 Nävi (9,5%) an den Armen, 11 Nävi (7,5%) an den Beinen und 7 Nävi (5%) auf der Brust.

Tabelle 11: Deskriptive Analyse der Scores von benignen und atypischen Läsionen

	Persönlicher Score	Nevisense	FotoFinder (Tübingen-Score)
DGKP/Benigne	Md=1; SD=0 (1)	Md=4; SD=1,67 (0-6)	Md=2,9; SD=1,29 (0,1-5,3)
DGKP/Atypisch	Md=5; SD=0,8 (4-7)	Md=5; SD=1,19 (3-7)	Md=4,3; SD=1,78 (1,9-7,9)
FA/Benigne	Md=1; SD=0 (1)	Md=3; SD=2,33 (0-8)	Md=3,2; SD=1,5 (0,1-7,2)
FA/Atypisch	Md=5; SD=1,07 (4-7)	Md=5,5; SD=1,67 (2-9)	Md=5,3; SD=1,61 (3,7-8,9)
STUD/Benigne	Md=1; SD=0 (1)	Md=3; SD=1,82 (0-6)	Md=2,7; SD=1,02 (0,2-4,6)
STUD/Atypisch	Md=5; SD=0,64 (4-7)	Md=5; SD=1,95 (2-9)	Md=5,9; SD=1,95 (3,4-9,3)

In Tabelle 11 werden Median, Standardabweichung (SD), sowie Minimum und Maximum Range zwischen der menschlichen und der technischen Analyse folgend dargestellt:

Median=, SD= (Min.-Max.). Da es sich um rangskalierte Daten handelt, wurde der Median anstelle des Mittelwerts zur Interpretation herangezogen.

Da bei den von allen 3 Beurteilern als eindeutig benigne bewerteten Nävi ausschließlich ein Score von 1 verwendet wurde, ergeben sich hier keine Unterschiede in den oben beschriebenen Parametern - Median, sowie Minimum und Maximum belaufen sich somit auf 1. Auch bei den am meisten atypischen Nävi sind Median (5), Min. und Max. (4-7) bei allen 3 Beurteilern ident und nur die größere SD bei der Beurteilung des FA deutet auf eine differenziertere Einschätzung hin.

Bei den automatisierten Scores von Nevisense (NS) und Fotofinder (FF) fällt besonders auf, dass bei den eindeutig als benigne beurteilten Nävi der Median ca. bei 3 liegt, obwohl diese von allen Beurteilern einen Score von 1 erhielten. Diese Ergebnisse könnten auf eine erhöhte Sensitivität der automatisierten Diagnoseverfahren hindeuten. Auch der Abstand zwischen Minimum und Maximum (NS: 0-8; FF:0,1-7,2), sowie die Werte für die Standardabweichung (NS: bis zu 2,33; FF: bis zu 1,5) fallen deutlich größer aus. Die höchsten Maximumwerte der benignen Läsionen (NS: 8; FF: 7,2) sind durch denselben Nävus bedingt, welcher papillomatöse Eigenschaften aufwies und vermutlich deshalb von beiden Methoden zu hoch eingestuft wurde.

Der Median der atypischen Nävi hingegen liegt auch bei den automatisierten Methoden ca. bei 5, wobei die SD höhere Werte aufweist (NS: bis zu 1,95; FF: bis zu 1,95) und Minimum und Maximum deutlich stärker variieren (NS: 2-9; FF: 1,9-9,3).

4.3 Non-parametrische Korrelationsverfahren

Die Prüfung der Zusammenhänge bzw. der Übereinstimmungen zwischen den Methoden und Bewertungen erfolgte mittels Spearman's rho, da die Bewertungen der BeurteilerInnen, der Nevisense-Score (NS) als auch der Fotofinder/Tübingen-Score (FF) rangskalierten Daten entsprechen.

Korrelationen zwischen FA (Facharzt/ärztin), STUD (Studentin) und DGKP (diplomierte Pflegekraft) waren nicht möglich, da Großteils unterschiedliche Nävi bewertet wurden.

Auch Korrelationen anhand der Beurteilung der benignen Nävi waren nicht möglich, da diese ausschließlich mit 1 gescorred wurden und daher nicht variierten.

Die unterschiedliche Stichprobengröße (N) bei den Korrelationen mit Nevisense- und Fotofinder-Score entsteht einerseits durch nicht messbare Bedingungen bei NS und nicht verwertbare Aufnahmen durch den FF, sowie durch fehlende Messungen und Aufnahmen beim Follow up bedingt durch StudienabbrecherInnen (n=5).

-Korrelationen zwischen dem Score von FA, STUD, DGKP, Random-Läsion und den automatischen Methoden (Nevisense/Fotofinder)

Tabelle 12: Korrelationen zwischen dem Score von FA, STUD, DGKP, Random-Nävi, Nevisense und Fotofinder

			Nevisense	FF-Score
Spearman's-rho	FA/Atypisch	Correlations-Coefficient	0,538**	0,536*
		Sig. (2-tailed)	0,010	0,015
		N	22	20
	STUD/Atypisch	Correlations-Coefficient	0,489*	0,509*
		Sig. (2-tailed)	0,018	0,022
		N	23	20
	DGKP/Atypisch	Correlations-Coefficient	0,006	0,412
		Sig. (2-tailed)	0,978	0,080
		N	22	19
	Random-Nävi	Correlations-Coefficient	0,215	0,241
		Sig. (2-tailed)	0,324	0,321
		N	23	19

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabelle 12 zeigt die Korrelationen zwischen den Scores von FA, STUD, DGKP, Random-Läsion und den Scores der automatisierten Methoden (NS und FF) zu Beginn.

Signifikante Korrelationen finden sich zwischen FA-Beurteilung und NS ($r_s=0.538$, $n=22$), sowie zwischen FA-Beurteilung und FF ($r_s = 0.536$, $n=20$). Die Höhe der Korrelation ist als mittelgradig zu bezeichnen. Je höher der/die Facharzt/ärztin eine Nävus klassifiziert, desto höher auch die Bewertungen durch NS oder FF.

Weitere signifikante Korrelationen finden sich zwischen STUD-Beurteilung und NS ($r_s=0.489$, $n=23$) sowie zwischen STUD-Beurteilung und FF ($r_s = 0.509$, $n=20$). Die Höhe der Korrelation ist ebenfalls als mittelgradig zu werten und wie oben zu interpretieren.

Zwischen der DGKP- Beurteilung und NS ($r_s = 0.001$, $n=22$) gibt es hingegen keine Korrelation und auch zum FF ($r_s = 0.412$, $n=19$), ist der Zusammenhang deutlich geringer und nicht signifikant.

In der Beurteilung der Random-Nävi besteht weder zu NS ($n=23$) noch zum FF ($n=19$) ein bedeutsamer Zusammenhang (siehe Tabelle 12).

Insgesamt muss angemerkt werden, dass der Signifikanzwert bei kleineren Stichproben ($n=19-23$) an Aussagekraft verlieren könnte.

-Korrelationen zwischen Nevisense, Fotofinder und Follow up (FUP)

Tabelle 13: Korrelationen zwischen den Scores von Nevisense, Fotofinder und Follow up.

			Nevisense	FF-Score	FUP/NS	FUP/FF
Spearman's rho	Nevisense	Correlation Coefficient	1,000	0,117	0,334*	0,097
		Sig. (2-tailed)		0,444	0,035	0,590
		N	52	45	40	33
	FF-Score	Correlation Coefficient	0,117	1,000	0,438**	0,758**
		Sig. (2-tailed)	0,444		0,010	0,000
		N	45	47	34	33

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabelle 13 zeigt die Korrelationen zwischen Nevisense und Fotofinder-Score zu Beginn, sowie den Messergebnissen beim Follow up nach 3 Monaten.

Zwischen NS und FF besteht bei den von allen 3 Beurteilern als atypisch beurteilten Nävi so gut wie kein Zusammenhang ($r_s = 0.117$ bei $n = 45$). Zwischen NS und FUP/NS besteht

ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang von $r_s = 0.334$ und zum FUP/FF überhaupt kein Zusammenhang ($r_s = 0,097$).

Zwischen FF und NS/FUP beträgt der Zusammenhang $r_s = 0.438$, signifikant.

Der stärkste Zusammenhang besteht aber eindeutig zwischen FF-Score zu Beginn und dem FF-Score nach 3 Monaten (FUP/FF), der mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s=0.758$ als relativ stark bezeichnet werden kann (Abbildung 27).

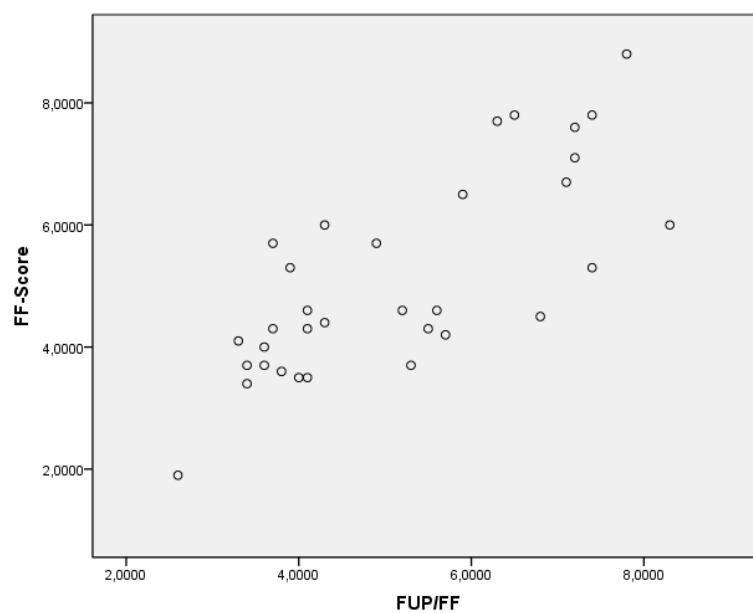


Abbildung 27: Korrelation zwischen FF-Score und FF-Follow up nach 3 Monaten

-Weitere Korrelationen:

Tabelle 14: Korrelationen zwischen den Scores von FA, STUD, DGKP, Random-Nävi und Follow up-Untersuchungen.

			FUP/NS	FUP/FF
Spearman's rho	FA/Atypisch	Correlation Coefficient	0,252	0,239
		Sig. (2-tailed)	0,329	0,454
		N	17	12
	ST/Atypisch	Correlation Coefficient	0,303	0,303
		Sig. (2-tailed)	0,221	0,292
		N	18	14
	DGKP/Atypisch	Correlation Coefficient	0,071	0,092
		Sig. (2-tailed)	0,781	0,754
		N	18	14
	Random-Nävi	Correlation Coefficient	0,159	0,367
		Sig. (2-tailed)	0,515	0,147
		N	19	17

Tabelle 14 zeigt die Korrelationen zwischen den Beurteilungen der atypischen Nävi von FA, STUD, DGKP zu Beginn und den Follow up-Untersuchungen mit Nevisense (FUP/NS) und Fotofinder (FUP/FF) nach 3 Monaten.

Zwischen der Beurteilung des FA am Beginn und dem FUP nach 3 Monaten besteht weder zu NS ($r_s = 0,252$) noch zum FF ($r_s = 0,239$) ein bedeutsamer Zusammenhang. Dasselbe gilt für die Bewertungen der STUD und den Follow up-Untersuchungen ($r_s = 0,303$).

Zwischen der Beurteilung der DGKP zu Beginn und dem FUP nach 3 Monaten besteht gar kein Zusammenhang zu NS ($r_s = 0,071$) oder FF ($r_s = 0,092$).

Da zwischen den Bewertungen der Random-Nävi und NS/FF bereits zu Beginn keine Zusammenhänge festzustellen waren, sind diese auch analog im Follow up ausständig.

4.4 Exzisionen

Während dieser Studie wurden insgesamt 6 Exzisionen von klinisch atypisch imponierenden Nävi von den 23 in die Studie eingeschlossenen PatientInnen vorgenommen, da das Vorhandensein eines Melanoms nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte.

Von diesen 6 exzidierten Nävi wurden 3 durch die Histologie als atypische melanozytäre Nävi (compound als auch junktional) bestätigt. Bei einem Nävus konnte das Vorliegen eines nävoiden Melanoms nicht ausgeschlossen werden (Tab. 14, Nr. 1) und 2 von den 6 exzidierten Nävi präsentierten sich histologisch als oberflächliche Melanome. (Tab. 14, Nr. 2/3)

Table 15: *Bewertungen der histologisch bestätigten Melanome*

	Score der Beurteiler	Nevisense	Fotofinder	Histologie
1.)	FA: 7	7	7,7	TD < 0,2 mm, Mitoserate < 1, AJCC T1a
2.)	FA: 7 STUD: 6	9	4,6	TD 0,5mm, Mitoserate < 1/mm ² , AJCC T1a
3.)	FA: 6	5	7,2	TD < 0,25 mm, Mitoserate < 1/mm ² , AJCC T1a

Alle 3 Melanome (AJCC: Stadium T1a) wurden vom FA mit einem hohen atypischen Score gewertet (inklusive einer Übereinstimmung mit der Studentin, Nr.2).

Nevisense errechnete Werte von 5,7 und 9 womit alle 3 Melanome als EIS-positiv (Score über 3) eingestuft wurden. Auch die Bewertungen des Fotofinders mit 4,6 (=atypisch/dysplastischer melanozytärer Nävus) und 7,2/7,7 (= höchst atypisch/dysplastisch, malignitätsverdächtig) sollten als richtig suspekt gewertet werden.

5 Diskussion

In Rahmen dieser einjährigen, prospektiven Studie wurden insgesamt 145 unterschiedliche Nävi bei 23 PatientInnen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz mit dysplastischem Nävus-Syndrom untersucht und bewertet. Unsere Studie erlaubt neue Erkenntnisse über die diagnostischen und technischen Möglichkeiten und Limitationen im Routine-Management von Hoch-Risiko-PatientInnen und bietet somit die Basis, weitere Schritte zur Verbesserung der Diagnose des Melanoms und dessen Abgrenzung von atypischen NZN zu planen.

Die große Herausforderung in Bezug auf dysplastische Nävi liegt sicherlich in der Kontroversität bezüglich der Nomenklatur, der klinischen Diagnose, den dermatoskopischen Kriterien, der histopathologischen Diagnose, der tatsächlichen Biologie, sowie der molekularen Aspekte.(4)(9)

Bereits im Jahre 1992 sprach sich die NIH klar gegen die Verwendung des Begriffes „Dysplastischer Nävus“ aus (5) und auch der wohl größte Kritiker dieses Terminus, AB. Ackerman, verließ mit seiner Aussage “The so-called dysplastic nevus has had thirty-one synonyms over the past thirty years, and thus this term should be relegated to the scrap heap”(44) seiner Meinung deutlich Ausdruck. Trotzdem bleibt die breite Verwendung des Begriffes „Dysplastischer Nävus“ im klinischen Alltag eindeutig aufrecht erhalten.

Da es keine klaren Richtlinien und Definitionen von atypischen/dysplastischen Nävuszellnävi gibt bzw. die Definition sehr stark vom Beobachter und dessen Erfahrung abhängt, entsteht bereits bei der Auswahl einer „atypischen“ Läsion eine gewisse Problematik, wenn die zu untersuchende Läsion subjektiv vom Untersucher gewählt wird. Dies wird in unserer Studie deutlich gezeigt. Von insgesamt 54 untersuchten, atypischen Läsionen entschieden sich nur in 3 Fällen/Nävi (5,6%) alle 3 Beurteiler (Facharzt/ärztin, DGKP, StudentIn) für denselben Nävus; in 9 Fällen (16,7%) wählten immerhin 2 Beurteiler denselben Nävus. Unsere Studie erlaubt somit den Rückschluss, dass das sogenannte Ugly Duckling Sign nicht für PatientInnen mit multiplen, teils atypischen NZN anwendbar ist. Dieses relativ schwache „Interobserver Agreement“ bezüglich des UD-Signs bei PatientInnen mit multiplen atypischen Nävi konnte in einer anderen Studie von

Scope et. al nicht nachgewiesen werden. Scope et al. ließ Experten und Laien anhand von 145 Bildern (5 Melanome und 140 benigne Läsionen) andersartig imponierende Läsionen herausfiltern. Hierbei wurden alle 5 histologisch bestätigten Melanome vom Großteil aller Gruppen als Ugly Duck erkannt.(6) Diese beiden Studien können aber nur bedingt miteinander verglichen werden, da in der einen Studie nur mit Bildern und in unserer Studie mit echten PatientInnen gearbeitet wurde und die Designs der Studien sich nur teilweise ähneln. Die Beobachtungen unserer Studie lassen sich eher mit dem Konzept von Mascaró und Mascaró erklären, welche die Tatsache unterstreichen, dass besonders bei high-risk PatientInnen mit multiplen, atypisch-erscheinenden Nävi maligne Melanome nicht unbedingt komplett anders imponieren. Darum sind gerade bei diesen PatientInnen exakte Untersuchungen von enormer Wichtigkeit, um subtile Unterschiede zu den restlichen Nävi auszumachen.(45)(46) Gachon et al zeigte in seiner Studie, dass sich Personen mit größeren Erfahrungswerten in Bezug auf klinischer Detektion von Melanomen unbewusst eher auf kognitive (overall pattern) sowie komparative Prozesse (ugly duckling sign) verlassen. Die Analyse von morphologischen Kriterien (ABCD) scheint eher zweitrangig zu sein. Da diese zwei Konzepte also effizienter erscheinen als andere, sollte sowohl bei der Ausbildung von AllgemeinmedizinerInnen als auch bei der allgemeinen Population besonders auf diese zwei zurückgegriffen werden.(47)

Hinsichtlich der Bewertungen von atypischen Nävi zeigte sich bei den Experten (Facharzt/ärztin) eine differenziertere Vorgehensweise. Während die Laien (DGKS/STUD) sich größtenteils für eine mittlere Kategorie mit einem Score von 5 entschieden, fällt bei den Experten die stärker variierende Verwendung der Scores von 4 bis 7 auf. Dies legt die Vermutung nahe, dass sich Laien nicht gerne aus ihrer Komfortzone herausbegeben und sich eindeutiger bzw. schwerwiegender Diagnosen nicht zutrauen. Benvenuto-Andrade et al. berichtete in seiner Studie bereits davon, dass das Level der Zuversicht (level of confidence) einen wichtigen Faktor in der Diagnosestellung von Pigmentläsionen ausmacht und bereits nach einer einstündigen Trainingseinheit (in diesem Fall in Bezug auf Dermatoskopie) deutlich gesteigert werden kann.(48)

Vergleicht man nun die Bewertungen der verschiedenen BeurteilerInnen mit den automatisierten Methoden (Nevisense und Tübingen-Score) fällt auf, dass bei den eindeutig als benigne beurteilten Nävi der Median beider Methoden ca. bei 3 liegt, obwohl diese von allen Beurteilern einen Score von 1 erhielten. Diese Ergebnisse könnten auf eine erhöhte Sensitivität der automatisierten Diagnoseverfahren hindeuten, besonders im

Bereich von eindeutig benignen Pigmentläsionen. Da das Nevisense-System relativ neu ist und laut Hersteller für Läsionen mit mindestens einem Malignitätskriterium vorgesehen ist, fehlen Studiendaten hinsichtlich eindeutig benigner Nävi um dementsprechende Vergleiche darlegen zu können.

Der Median der atypischen Nävi hingegen liegt auch bei den automatisierten Methoden ca. bei 5, was sowohl dem Median der Experten, als auch dem der Laien entspricht. Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit jenen der weltweit größten Pivotalstudie im Bereich der Melanomerkennung, wobei das Nevisense-System hier für dysplastische Nävi Ergebnisse mit einem Median von 4-6 (milde bis schwere Dysplasie) errechnete.(8)

Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Beurteilern und den automatisierten Methoden wurden nur Ergebnisse der atypischen Nävi in Korrelation gestellt. Für die benignen Nävi war dies nicht möglich, da alle mit 1 gescorert wurden und daher nicht variierten. Die signifikanten und eindeutig stärksten Korrelationen finden sich zwischen Experten-Bewertung und Nevisense ($r_s=0.538$, $n=22$), sowie zwischen Experten-Bewertung und Tübingen-Score ($r_s = 0.536$, $n=20$). Die Höhe der Korrelation ist als mittelgradig zu bezeichnen. Je höher der/die Facharzt/ärztin eine Nävus klassifiziert, desto höher sind also auch die Bewertungen durch Nevisense oder den Moleanalyser (Tübingen-Score), wobei die geringe Anzahl an PatientInnen Limitationen über die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse aufzeigt.

Auch zwischen den Bewertungen der Studentin und den automatisierten Methoden lassen sich signifikante Korrelationen feststellen, wenn auch mit einem geringeren Korrelationskoeffizienten. Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass es sich bei der Bewerterin um eine Studentin mit einigen praktischen Erfahrungen im Bereich der Dermatoonkologie handelte. Ob die Korrelationen durch BewerterInnen aus einer durchschnittlich interessierten StudentInnenpopulation von gleichem Ausmaß wäre, müsste evaluiert werden.

Interessanterweise lässt zwischen den Bewertungen des diplomierten Pflegepersonals weder zu den Ergebnissen von Nevisense, noch zum Tübingen-Score ein relevanter Zusammenhang feststellen. Dies legt die Vermutung nahe, dass dieses trotz täglicher Arbeit mit dysplastischen Nävus-PatientInnen zu wenig „Skills“ und „Know-How“ an den Tag legt, um atypische Nävi adäquat einschätzen zu können. Natürlich gilt auch hier, dass die geringe Anzahl an PatientInnen Limitationen über die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse aufzeigt. Trotzdem könnten eventuell kleine Trainingseinheiten mit

Experten behilflich sein, um das diplomierte Pflegepersonal selbstsicherer und somit noch wertvoller beim Management von Hochrisiko-PatientInnen zu machen. Denn besonders bei diesen PatientInnen gilt, dass vier Augen mehr sehen als zwei.

Betrachtet man nun die Korrelationen zwischen den von der Studentin ausgewählten „Random“-Läsionen (am ehesten interscapulär gelegener Nävus) und den beiden automatisierten Diagnoseverfahren, wird auch hier deutlich, dass keine signifikanten Zusammenhänge vorhanden sind. Da diese Läsionen meist benigne imponierten, deckt sich diese Feststellung mit der Tatsache, dass die beiden Verfahren in Bezug auf benigne Läsionen höhere Werte produzieren, als das reine Auge annehmen würde (vgl. Mediane).

Bezüglich des „Intraobserver Agreements“ beider automatisierter Methoden zwischen den Baseline-Messungen zum Zeitpunkt 0 und den Follow up-Messungen nach 3 Monaten konnten beide Male signifikante Korrelationen festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Nevisense-Systems, welche nur knapp signifikant korrelierten, zeigte sich zwischen den Ergebnissen der Fotofinder-Analysen (Tübingen-Score) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten ein eindeutiger Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s=0.758$, welcher als relativ stark bezeichnet werden kann. Die Messung der elektrischen Impedanz mittels Nevisense eignet sich laut Malvey et al. zwar als adjuvante Methode zur Melanomdetektion (bei einer Sensitivität von 96,6%) (8), die Daten dieser Studie lassen jedoch darauf schließen, dass sie sich nur bedingt dazu eignet, um atypische Läsionen auf subtile Veränderungen zu kontrollieren. Durch dessen Handhabung ist diese Untersuchungsmethode doch sehr vom Untersucher abhängig und die Resultate zeigen, dass die Ergebnisse zwischen zwei Untersuchungen häufiger variieren. Im Gegensatz zur Methode der Computer gestützten Bildanalyse mittels Moleanalyzer, welche sich als äußerst stabil erwies.

Abgesehen davon, dass die Aussagekraft der statistischen Auswertungen durch das kleine Patientenkollektiv limitiert wurde, konnten aber doch Tendenzen in Richtung einer moderaten Korrelation zwischen den Bewertungen von Experten bezüglich atypischen Nävi und den Ergebnissen der automatisierten Methoden (Nevisense, Tübingen-Score) ausgemacht werden. Um diese Trends zu untermauern, müsste ein umfangreicheres Patientenkollektiv auf die gleiche Fragestellung hin untersucht werden, denn zurzeit gibt es nicht genügend Studiendaten, welche entsprechende Vergleiche erlauben würden. Zusammenfassend eignen sich sowohl die computergestützte Bildanalyse mittels Moleanalyzer (Tübingen-Score) als auch die elektrische Impedanzmessung mittels

Nevisense als komplementäre Werkzeuge im Rahmen der Melanom-Früherkennung. Besonders bei PatientInnen mit multiplen atypischen/dysplastischen Nävi sollten erfahrene Dermatologen diese beiden diagnostischen Methoden nutzen, da durch die Verwendung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden die diagnostische Treffgenauigkeit erheblich verbessert werden kann.

Limitationen

Das ohnehin kleine Patientenkollektiv wurde durch die “Drop-Out“- Rate weiter verkleinert. Aufgrund der geringen Anzahl an StudienteilnehmerInnen ist die Aussagekraft der Arbeit beeinträchtigt. Da die Untersuchungsmethode mittels Nevisense noch relativ neu ist, fehlen derzeit Studiendaten, welche entsprechende Vergleiche erlauben würden. Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

6 Literaturverzeichnis

1. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc.* Juni 2003;16(3):297–306.
2. Salerni G, Terán T, Puig S, Malvehy J, Zalaudek I, Argenziano G, u. a. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* Juli 2013;27(7):805–14.
3. Rigel DS, Herausgeber. *Cancer of the skin.* Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2005. 711 S.
4. Rezze GG, Leon A, Duprat J. Dysplastic nevus (atypical nevus). *An Bras Dermatol.* Dezember 2010;85(6):863–71.
5. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol.* Juli 2012;67(1):1.e1–16; quiz 17–8.
6. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, u. a. The „ugly duckling“ sign: agreement between observers. *Arch Dermatol.* Januar 2008;144(1):58–64.
7. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* März 2002;3(3):159–65.
8. Malvehy J, Hauschild A, Curiel-Lewandrowski C, Mohr P, Hofmann-Wellenhof R, Motley R, u. a. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol.* November 2014;171(5):1099–107.
9. Riker AI, Zea N, Trinh T. The epidemiology, prevention, and detection of melanoma. *Ochsner J.* 2010;10(2):56–65.
10. Slade J, Marghoob AA, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol.* März 1995;32(3):479–94.
11. Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SKT. Dysplastic nevus: Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol.* September 2015;73(3):507–12.
12. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, u. a. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol.* Juli 2012;67(1):54–9.
13. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol.* April 2010;49(4):362–76.

14. Nathansohn N, Orenstein A, Trau H, Liran A, Schachter J. Pigmented lesions clinic for early detection of melanoma: preliminary results. *Isr Med Assoc J IMAJ*. Oktober 2007;9(10):708–12.
15. Geller AC, Swetter SM, Brooks K, Demierre M-F, Yaroch AL. Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol*. Oktober 2007;57(4):555–72; quiz 573–6.
16. Edman RL, Wolfe JT. Prevention and early detection of malignant melanoma. *Am Fam Physician*. 15. November 2000;62(10):2277–85.
17. de Snoo FA, Kroon MW, Bergman W, ter Huurne JAC, Houwing-Duistermaat JJ, van Mourik L, u. a. From sporadic atypical nevi to familial melanoma: risk analysis for melanoma in sporadic atypical nevus patients. *J Am Acad Dermatol*. Mai 2007;56(5):748–52.
18. Mesters I, Jonkman L, Vasen H, de Vries H. Skin self-examination of persons from families with familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM). *Patient Educ Couns*. Mai 2009;75(2):251–5.
19. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol*. Juli 2008;47(7):712–9.
20. Argenziano G, Ferrara G, Francione S, Di Nola K, Martino A, Zalaudek I. Dermoscopy--the ultimate tool for melanoma diagnosis. *Semin Cutan Med Surg*. September 2009;28(3):142–8.
21. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, u. a. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol*. Mai 2003;48(5):679–93.
22. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension of the ABCD rule for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. April 1999;40(4):558–62.
23. Blum A, Rassner G, Garbe C. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol*. Mai 2003;48(5):672–8.
24. Rajpara SM, Botello AP, Townend J, Ormerod AD. Systematic review of dermoscopy and digital dermoscopy/ artificial intelligence for the diagnosis of melanoma. *Br J Dermatol*. September 2009;161(3):591–604.
25. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. September 2008;159(3):669–76.
26. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, u. a. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol*. Dezember 2001;137(12):1575–80.
27. Blum A, Soyer HP, Garbe C, Kerl H, Rassner G, Hofmann-Wellenhof R. The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to

- discriminate benign from malignant melanocytic lesions. *Br J Dermatol*. Dezember 2003;149(6):1159–64.
28. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. Januar 2005;152(1):87–92.
29. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annesse P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*. August 2008;159(2):331–6.
30. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, u. a. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol*. September 2006;142(9):1113–9.
31. Risser J, Pressley Z, Veledar E, Washington C, Chen SC. The impact of total body photography on biopsy rate in patients from a pigmented lesion clinic. *J Am Acad Dermatol*. September 2007;57(3):428–34.
32. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, u. a. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy („two-step method of digital follow-up“) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. Juli 2012;67(1):e17–27.
33. FotoFinder BodyScan - 150213120057783~141023012244649_MoleAnalyzer - Prospeprt.pdf [Internet]. [zitiert 5. November 2015]. Verfügbar unter: http://www.medicalsintl.com/Content/uploads/Division/150213120057783~141023012244649_MoleAnalyzer%20-%20Prospeprt.pdf
34. Software Moleanalyzer: FotoFinder [Internet]. [zitiert 5. November 2015]. Verfügbar unter: <http://www.fotofinder.de/produkte/software/software-moleanalyzer/>
35. Blum A, Luedtke H, Ellwanger U, Schwabe R, Rassner G, Garbe C. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol*. November 2004;151(5):1029–38.
36. Mohr P, Birgersson U, Berking C, Henderson C, Trefzer U, Kemeny L, u. a. Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI*. Mai 2013;19(2):75–83.
37. | DAS NEVISENSE-PRODUKT [Internet]. [zitiert 5. November 2015]. Verfügbar unter: <http://scibase.se/de/the-nevisense-product/>
38. | DAS EIS-VERFAHREN [Internet]. [zitiert 5. November 2015]. Verfügbar unter: <http://scibase.se/de/the-nevisense-product/the-eis-method/>
39. Ny-Score-Nov-2013.jpg (BMP-Grafik, 800 × 600 Pixel) - Skaliert (0%) [Internet]. [zitiert 5. November 2015]. Verfügbar unter: <http://scibase.se/en/files/2012/11/Ny-Score-Nov-2013.jpg>

40. | ANWENDUNG [Internet]. [zitiert 5. November 2015]. Verfügbar unter:
<http://scibase.se/de/the-nevisense-product/how-its-used/>
41. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. Dezember 2014;7(4):572–6.
42. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, u. a. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Dezember 2009;27(36):6199–206.
43. S3 Leitlinie Melanom-Kurzfassung - 032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf [Internet]. [zitiert 5. November 2015]. Verfügbar unter:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf
44. Hurwitz RM, Tavel ME. The mythical concept and untoward consequences of a diagnosis of dysplastic nevus: an overdue tribute to A. Bernard Ackerman, MD. *Dermatol Pract Concept*. Januar 2015;5(1):31–4.
45. Mascaro JM, Mascaro JM. The dermatologist's position concerning nevi: a vision ranging from „the ugly duckling“ to „little red riding hood“. *Arch Dermatol*. November 1998;134(11):1484–5.
46. Marghoob AA, Scope A. The complexity of diagnosing melanoma. *J Invest Dermatol*. Januar 2009;129(1):11–3.
47. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, u. a. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol*. April 2005;141(4):434–8.
48. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Hay JL, Agero ALC, Halpern AC, Kopf AW, u. a. Level of confidence in diagnosis: clinical examination versus dermoscopy examination. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. Mai 2006;32(5):738–44.