

Diplomarbeit

**Die Bedeutung der Ganzkörperdokumentation in
der präventiven Dermatoonkologie**

eingereicht von

Carina Michor

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Regina Fink-Puches

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

Graz, 02.05.2016

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 02.05.2016

Carina Michor eh.

Danksagungen

In erster Linie möchte ich meinen besonderen Dank meiner Hauptbetreuerin, Frau Univ. Doz.ⁱⁿ Regina Fink-Puches, für die freundliche Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit aussprechen. Zudem möchte ich Herrn Univ.-Prof. Rainer Hofmann-Wellenhof danken, der mir oftmals mit seinem fachmännischen Rat zur Seite stand. Überdies bedanke ich mich bei beiden Betreuern, dass mir im Rahmen der Diplomarbeit die Teilnahme am International Congress of Dermoscopy in Wien ermöglicht wurde.

Mein Dank gilt Frau Dr.ⁱⁿ Karin Schmid-Zalaudek und Herrn Dr. Helmut Lackner für die Hilfe bei der Ausarbeitung der statistischen Ergebnisse.

Der wohl größte Dank gilt meiner Familie, die mich während meiner Studienzzeit in jeder Hinsicht unterstützt hat. Euch, liebe Mama, lieber Papa und lieber Lukas, danke ich, dass ihr mich auf meinem Weg hierher begleitet habt. Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um mich auch bei meinen Großeltern zu bedanken.

Wenn Studienkolleginnen über die Jahre zu guten Freundinnen geworden sind und die gemeinsame Zeit innerhalb und außerhalb der Vorlesung in Erinnerung bleibt, endet die Studienzzeit mit einem weinenden und einem lachendem Auge. Danke dafür liebe Johanna, Kathrin und Sabine.

Abschließend danke ich meinem Freund Bernhard von ganzem Herzen, der mir durch seine Motivation viel Kraft und Mut über die letzten Jahre gegeben hat. Lieber Bernhard, ich danke dir für deine unendliche Geduld.

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungen.....	6
II. Zusammenfassung.....	7
III. Abstract.....	9
IV. Abbildungsverzeichnis.....	11
V. Tabellenverzeichnis.....	12
1 Einleitung	14
1.1 Allgemeines zu melanozytären Tumoren	14
1.1.1 Das Melanozytäre System	14
1.1.2 Melanozytärer Nävuszellnävus.....	14
1.1.3 Dysplastisches Nävussyndrom	15
1.1.4 Das Maligne Melanom	16
1.1.5 Epidemiologie.....	16
1.1.6 Einteilung der malignen Melanome	17
1.1.7 Ätiologie und Risikofaktoren	17
1.1.8 AJCC Klassifikation.....	18
1.1.9 Prävention.....	20
1.2 Methoden und Maßnahmen zur Früherkennung.....	21
1.2.1 Selbstuntersuchung der Haut	22
1.2.2 Ganzkörperuntersuchung.....	22
1.2.3 Die Dermatoskopie	23
1.2.4 Fotografie	30
1.2.5 Teledermatologie	36
2 Material und Methoden	38
2.1 Studiendesign.....	38
2.2 Auswahl des Patientenkollektivs	38

2.3	Datenerhebung und statistische Auswertung	38
2.4	Literaturrecherche	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Studienpopulation	41
3.1.1	Anzahl und Geschlecht der Studienpopulation	41
3.1.2	Alter der Studienpopulation	42
3.1.3	Risikofaktoren der Studienpopulation	42
3.1.4	Klinische Merkmale der Studienpopulation	45
3.2	Digital Follow-Up Untersuchungen mit dem FotoFinder®.....	45
3.2.1	Anzahl der Follow-Up Untersuchungen pro Patientin/Patient	45
3.2.2	Intervalle zwischen den einzelnen digitalen Follow-Up Untersuchungen	46
3.2.3	Dokumentierte Mikroaufnahmen	47
3.3	Exzidierte Läsionen	50
3.3.1	Histologie der Exzisionen.....	50
3.3.2	Grund zur Exzision.....	51
3.3.3	Exzidierte Melanome.....	52
3.3.4	Tumordicke und Stadien der malignen Melanome	52
3.3.5	Lokalisation der diagnostizierten malignen Melanome.....	53
3.3.6	Alter bei Diagnosestellung	53
4	Diskussion	54
5	Literaturverzeichnis.....	61

I. Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATBM	Automated Total Body Mapping
DFU	Digital Follow-Up
DNS	dysplastisches Nävussyndrom
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole and Melanoma
LDH	Laktatdehydrogenase
MIS	Melanoma in situ
MM	malignes Melanom
n	Anzahl
NZN	Nävuszellnävus
TBP	Total Body Photography
TD	Tumordicke nach Breslow

II. Zusammenfassung

Einleitung:

Da die Inzidenz des malignen Melanoms in den letzten Jahren zugenommen hat und die Prognose von Erkrankten vom Stadium des malignen Melanoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig ist, haben Prävention und Früherkennung einen wichtigen Stellenwert in der Dermatoonkologie. Vor allem Patientinnen und Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit ein malignes Melanom zu entwickeln müssen regelmäßig auf Veränderung bestehender Nävi und auf neuentstandene Läsionen untersucht werden. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem das Vorhandensein multipler Nävi im Rahmen eines dysplastischen Nävussyndroms sowie ein bereits diagnostiziertes Primärmelanom. In diesen Fällen stellt die Zwei-Schritte-Methode des digitalen Follow-Up, eine Kombination aus Ganzkörperfotografie und digitaler Dermatoskopie, ein hilfreiches diagnostisches Instrument dar.

Material und Methoden:

Im Rahmen dieser Studie wurde die Bedeutung des FotoFinders®, eines Geräts zur Durchführung der Zwei-Schritte-Methode, an der Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz in einem retrospektiven Zeitraum von rund 6 Jahren evaluiert. Anhand gespeicherter Bilder erfolgte eine Analyse klinischer und auflichtmikroskopischer Kriterien mit Fokus auf maligne Melanome, die unter Verwendung des FotoFinders® entdeckt wurden. Voraussetzung zum Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie waren mindestens 2 dokumentierte Untersuchungen im FotoFinder®-System.

Ergebnisse:

Die Studienpopulation umfasste 214 Teilnehmerinnen und Teilnehmer (43% weiblich, 57% männlich) mit einem durchschnittlichen Alter von 43,8 Jahren. 96% davon wiesen 100 oder mehr Nävi auf, während sich bei rund 60% die Risikofaktoren dysplastisches Nävussyndrom und/oder ein malignes Melanom in der Eigenanamnese zeigten. Im Mittel wurden Ganzkörperaufnahmen in einem 16,9-monatigen Intervall mit 2,4 Sitzungen pro Patientin/ pro Patient und Mikroaufnahmen in einem 9,9-monatigen Intervall mit 4,3 Sitzungen pro Patientin/ pro Patient durchgeführt. Unter den 51 durchgeführten Exzisionen wurden 11 Läsionen als maligne Melanome histologisch bestätigt (NNE = 4,6), welche

sich auf 7 Patientinnen und Patienten (2 Frauen, 5 Männer) verteilen. 7 maligne Melanome wurden am Stamm und 4 weitere an den Extremitäten diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung belief sich auf 58,6 Jahre. Der Exzisionsgrund wurde zu rund 69% aufgrund von Veränderung und rund 29% aufgrund von Neudokumentation angegeben (Prozentsätze berechnen sich für 50 Exzisionen – 1 Exzisionsgrund unauffindbar). Zudem wurden die 6020 Mikroaufnahmen der einzelnen Nävi anhand ihres dermatoskopischen Muster zu 30% retikulär-homogen, 20% homogen-retikulär, 18% homogen, 15% retikulär-globulär, 9% retikulär und 8% globulär beurteilt. Die Pigmentierung zeigte sich zu 39% fleckig, 24% gleichmäßig, 20% zentral hyperpigmentiert, 11% exzentrisch und 6% zentral hypopigmentiert.

Diskussion:

In Rahmen dieser Arbeit wurde bei allen diagnostizierten malignen Melanomen eine geringe Tumordicke festgestellt, welche für eine erfolgreiche Früherkennung unter Verwendung des FotoFinders® spricht. Zudem wurden auch unnötige Nävusbiopsien und Exzisionen benignen Läsionen niedrig gehalten. Demnach scheint das Monitoring von Risikopatientinnen und -patienten im Rahmen der Zwei-Schritte-Methode eine bedeutende Maßnahme in der präventiven Dermatookologie zu sein.

III. Abstract

Introduction:

Due to the rising incidence of malignant melanoma in the last years and the stage-dependant prognosis of malignant melanoma at time of diagnosis, prevention and early diagnosis play an important role in dermatooncology. Especially patients with high-risk of developing malignant melanoma have to undergo regular examination in order that changes of preexisting nevi and the development of emerging lesions are observed. Multiple nevi in the context of a dysplastic nevus syndrome as well as personal history of malignant melanoma are ranked among the risk factors. In this case the two-step-method of digital follow-up, consisting of total-body-photography and sequential digital dermoscopy, represents a helpful diagnostic tool.

Material and Methods:

Our study was performed to evaluate the significance of the FotoFinder®, a device applying the two-step-method, at the Dermatology and Venerology Department of the Medical University of Graz during a retrospective period lasting for about 6 years. Using stored images, we analyzed clinical and dermoscopic features with focus on malignant melanomas, detected by the device. A minimum of two documented examinations using the FotoFinder® was considered as inclusion criteria.

Results:

The study population consisted of 214 patients (43% female, 57% male) with a mean age of 43.8 years. 96% of these patients showed 100 or more nevi and almost 60% had an atypical mole syndrome and/or a personal history of malignant melanoma as risk factors. On average total-body-photography was performed in a 16.9-monthly interval with 2.4 sessions per patient, while digital dermoscopy images were taken every 9.9 months with 4.3 sessions per patient. Among the 51 performed excisions, 11 malignant melanomas were confirmed histologically (NNE = 4.6) and were found on 7 patients (2 women, 5 men). The mean age at time of diagnosis was 58.6 years. The reasons for excision were dermoscopic changes during the follow-up or the development of emerging lesions, which had not been detected in previous examinations. These were accounted for 69% and 29%, respectively (percentages were calculated for 50 excisions – reason for excision not found).

Moreover, 6020 digital dermoscopy images of nevi were analyzed according to their dermoscopic appearance, resulting in 30% of reticular-homogenous pattern, 20% of homogenous-reticular pattern, 18% of homogenous pattern, 15% of reticular-globular pattern, 9% of reticular pattern and 8% of globular pattern. Concerning the pigmentation 39% were considered patchy, 24% were uniform in colour, 20% were centrally hyperpigmented, 11% had an eccentric pigmentation and 6% had a central hypopigmentation.

Discussion:

In this study all diagnosed malignant melanomas showed a low tumor thickness, which is associated with a successfully performed early detection of malignant melanoma applying the FotoFinder® system. Furthermore, the number of nevus biopsies and excisions of benign lesions were minimized. Therefore monitoring of high-risk patients applying the two-step-method appears to be a significant method in preventive dermatooncology.

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Überlebensrate über 20 Jahre je nach Ausprägung des Primärtumors	21
Abbildung 2 - Überlebensrate über 20 Jahre der einzelnen klinischen Stadien	21
Abbildung 3 - Algorithmus zur Bestimmung von Pigmentläsionen	24
Abbildung 4 - retikuläres Muster.....	27
Abbildung 5 - globuläres Muster.....	27
Abbildung 6 - homogenes Muster	27
Abbildung 7 - retikulär-globuläres Muster.....	27
Abbildung 8 - retikulär-homogenes Muster	27
Abbildung 9 - Globulär-homogenes Muster.....	28
Abbildung 10 - zentrale Hyperpigmentierung.....	28
Abbildung 11 - exzentrische Hyperpigmentierung	28
Abbildung 12 - zentrale Hypopigmentierung.....	28
Abbildung 13 - multifokale Hyper- und Hypopigmentierung.....	29
Abbildungen 14, 15, 16 und 17 – ventrale Ansicht und Abbildungen 18, 19, 20 und 21 – rechtsseitige Ansicht des Ganzkörperfotographie-Moduls.....	32
Abbildungen 22, 23, 24 und 25 – dorsale Ansicht und Abbildungen 26, 27, 28 und 29 – linksseitige Ansicht des Ganzkörperfotographie-Moduls	33
Abbildungen 30 und 31 – Palmar- und Dorsalansicht der Hände und Abbildungen 32 und 33 – Ansicht der Fußsohlen des Ganzkörperfotographie-Moduls.....	34
Abbildung 34 - allgemeine Geschlechterverteilung der Studienpopulation.....	41
Abbildung 35 - Anzahl der Patientinnen und Patienten gruppiert in Altersklassen.....	42
Abbildung 36 - Geschlechtsspezifische Prozentanteile der entsprechenden Risikofaktoren	43
Abbildung 37 - prozentuales Vorkommen der Risikofaktoren in den Altersklassen	44
Abbildung 38 - Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der durchgeführten DFU pro Patientin/ pro Patient	46
Abbildung 39 - Diagramm über die Häufigkeiten der dermatoskopischen Muster in Prozent	48
Abbildung 40 - Diagramm über die Häufigkeiten der Pigmentierung in Prozent.....	49
Abbildung 41 – dokumentierte Veränderung (Regression) eines NZN über rund 4 Jahre .	51
Abbildung 42 - Geschlechterverteilung der diagnostizierten MM.....	52

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Risikoerhöhung bei Personen mit atypischen NZN in Anwesenheit und / oder Abwesenheit von MM in der Eigen- und Familienanamnese	17
Tabelle 2 - Klassifikation des Primärtumors (T)	18
Tabelle 3 - klinisches Staging anhand vom TNM Status	19
Tabelle 4 - verschiedene Muster in benignen melanozytären Läsionen mit dazugehörigen Beispielen	26
Tabelle 5 - dermatoskopische Muster von Clark-Nävi mit Beispielbildern aus unserem Patientengut	28
Tabelle 6 – Pigmentierung von Clark-Nävi mit Beispielbildern aus unserem Patientengut	29
Tabelle 7 - Unterschiede dermatoskopischer Strukturen benigner und maligner melanozytärer Läsionen.....	30
Tabelle 8 - ventrale und rechtsseitige Ansicht des Ganzkörperfotographie-Moduls mit Beispielbildern.....	32
Tabelle 9 - dorsale und linksseitige Ansicht des Ganzkörperfotographie-Moduls mit Beispielbildern.....	33
Tabelle 10 - Palmar- und Dorsalansicht der Hände und Plantaransicht des Ganzkörperfotographie-Moduls mit Beispielbildern.....	34
Tabelle 11 - Beispiele für mögliche Vor- und Nachteile der Teledermatologie	37
Tabelle 12 - Anzahl an Personen mit Risikofaktoren erweitert durch geschlechterspezifische Prozentanteile.....	43
Tabelle 13 - Prozentanteile der jeweiligen Altersklassen bezogen auf die Gesamtanzahl der einzelnen Diagnosen.....	43
Tabelle 14 - Anzahl der NZN pro Patientin/ pro Patient.....	45
Tabelle 15 - Häufigkeiten der verschiedenen dermatoskopischen Muster und Pigmentierungen.....	47
Tabelle 16 - Korrelationen hinsichtlich Alter und dermatoskopischen Muster.....	48
Tabelle 17 - Korrelationen hinsichtlich Alter und Pigmentierung	49
Tabelle 18 – histologische Ergebnisse der durchgeführten Exzisionen	50
Tabelle 19 - Grund zur Exzision; (1) Veränderung, (2) Neudokumentation.....	51
Tabelle 20 - Lokalisation der diagnostizierten MM (gesamte, weibliche und männliche Verteilung).....	53

Tabelle 21 - Vergleich der prozentualen Anteile dermatoskopischer Muster mit <i>Zalaudek et al.</i>	58
Tabelle 22 - Vergleich der prozentualen Anteile der Pigmentierung mit <i>Zalaudek et al.</i> .	59

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zu melanozytären Tumoren

1.1.1 Das Melanozytäre System

Melanozyten sind Zellen mit Ursprung aus der Neuralleiste, die im Rahmen der embryonalen Entwicklung ins Stratum basale der Epidermis wandern und sich dort ansiedeln. Sie bilden den Hautfarbstoff Melanin (1). Ein Melanozyt bildet gemeinsam mit den Keratinozyten in einem Verhältnis von in etwa 1:35 die sogenannte epidermale Melanineinheit und gibt Melanin über dendritische Ausläufer in Form von Melanosomen an die Keratinozyten ab (2). Der in den Keratinozyten abgegebene Hautfarbstoff ist für die Pigmentierung und gleichzeitigen Schutz der Haut verantwortlich (1).

Die Keratinozyten regulieren das Wachstum der Melanozyten durch parakrine Wachstumsfaktoren und Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle. Normalerweise herrscht ein Gleichgewicht und die Melanozyten erfüllen ihre Funktionen in geregelter Ausmaß. Kommt es aber zu einer durch eine Mutation ausgelösten Veränderung dieser Moleküle, wird die Hämostase gestört (3,4).

1.1.2 Melanozytärer Nävuszellnävus

Der melanozytäre Nävuszellnävus (NZN) besteht aus Nävuszellen, welche nach derzeitigem Kenntnisstand aus defekten Melanoblasten entstehen. Diese defekten Zellen wandern zusammen mit normalen Melanoblasten während der Embryogenese in die Epidermis ein. Entweder entstehen kongenitale NZN, wenn diese Zellen bereits vor der Geburt proliferieren oder es entstehen erworbene NZN, wenn diese defekten Melanoblasten zunächst in der Haut liegen bleiben und erst später proliferieren (5).

1.1.2.1 Kongenitaler Nävuszellnävus

Der kongenitale NZN ist eine gutartige melanozytäre Läsion, die bereits bei der Geburt vorzufinden ist bzw. kurz nach der Geburt auftritt. Anhand des Durchmessers wird dieser NZN-Typ in kleine (<1,5cm), mittlere (1,5-19,9cm) und große (≥ 20 cm) kongenitale NZN eingeteilt. Makroskopisch zeigen sie sich in runder bis ovaler Form mit scharf begrenzten Rändern. Die oberflächliche Beschaffenheit reicht von glatter Struktur bis hin zu Knötchen

und Lobuli. Farblich zeichnen sie sich durch ihre hell- bis dunkelbraune Pigmentierung aus (6).

1.1.2.2 Gewöhnlicher Nävuszellnävus

Der gewöhnliche NZN stellt die am häufigsten vorkommende melanozytäre Läsion dar und entsteht vorwiegend während der Pubertät. Die Anzahl an gewöhnlichen NZN pro Person variiert je nach Hauttyp – beispielsweise haben Kaukasier durchschnittlich mehr erworbene NZN als dunklere ethnische Gruppen. Auch eine hohe Exposition an UV-Strahlung korreliert mit einer größeren Anzahl an gewöhnlichen NZN. Die Form eines gewöhnlichen NZN ist rund bis oval, zeigt sich als Fleck bis hin zur flachen Papel. Verschiedene Brauntöne und schwarze Farbe sind möglich. Sonderformen des gewöhnlichen NZN stellen der Miescher Nävus, ein papillomatöser NZN des Gesichtsbereiches, und der Unna Nävus, ein papillomatöser NZN, welcher am Körper zu finden ist, dar (7).

1.1.2.3 Atypischer Nävuszellnävus

Der atypische oder dysplastische NZN wird auch oft als Clark-NZN bezeichnet. Dieser NZN-Typ ist gekennzeichnet durch einen Durchmesser von über 5 mm, meist ist er flach oder zeigt ein leicht erhabenes Zentrum, welches dunkler pigmentiert ist als der Rand. Durch den Gefäßreichtum zeigt sich oft eine rötliche Farbe, bei insgesamt verschieden gefärbten Anteilen. Die Begrenzung ist teils scharf, teils unscharf, manchmal polyzyklisch. Insgesamt der atypische NZN ein Bild, das von MM oft schwer zu unterscheiden ist (8).

1.1.3 Dysplastisches Nävussyndrom

Bekanntere Bezeichnungen aus der Literatur für das Vorhandensein vieler atypischer NZN sind das *Dysplastic Nevus Syndrome*, das *Atypical Mole Syndrome*, das *B-K Mole Syndrome* und das *Familial Atypical Multiple Mole and Melanoma Syndrome (FAMMM-Syndrom)*, die sich nicht nur in ihrem Namen sondern auch hinsichtlich ihrer Definition unterscheiden. Demnach dürfen diese Begriffe nicht als Synonyme verwendet werden. Per definitionem variiert jede Bezeichnung in der Angabe bezüglich der Gesamtanzahl gewöhnlicher NZN der betroffenen Person. Zudem wird das familiäre Auftreten von MM je nach Definition berücksichtigt oder vernachlässigt. Im Falle des *dysplastischen Nävussyndroms* (DNS) kann zusätzlich zwischen dem familiären und sporadischen Typ

unterschieden werden (9). Sicher ist jedoch die Tatsache, dass eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein mehrerer atypischer NZN und der Erkrankung an einem MM besteht (10). Die klinische Diagnose eines DNS kann gestellt werden, wenn ein Patient/ eine Patientin mehr als hundert NZN aufweist, von welchen einige über 8 mm im Durchmesser sind bzw. dysplastische Merkmale erfüllen (11).

Bei einem bekannten DNS ist nicht nur ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines MM bekannt, sondern auch eine 22-fach gesteigerte Wahrscheinlichkeit an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (12).

1.1.4 Das Maligne Melanom

Das MM ist ein maligner Tumor melanozytären Ursprungs, dessen Entwicklung im Wesentlichen durch zwei abwechselnde biologische Faktoren bedingt ist – einerseits durch die Instabilität seines Genoms mit Bildung zahlreicher Zellklone, andererseits durch seine starke Immunogenität. Letzteres löst zahlreiche Immunreaktionen aus, die wiederum auch durch viele Faktoren durchbrochen werden können. Es kommt dabei schrittweise zu einer Selektion von aggressiveren und therapieresistenten Zellklonen (13). Im Allgemeinen kann sich ein MM in allen Geweben mit Melanozyten manifestieren. Zumeist findet sich das MM an der Hautoberfläche. In seltenen Fällen kann es an extrakutanen Lokalisationen, beispielsweise an Strukturen des Auges, an den Meningen oder an der Mukosa entstehen. In der Regel ist das MM durch seine Pigmentierung gekennzeichnet. Seltener kann diese aber im Rahmen eines amelanotischen MM fehlen (14).

1.1.5 Epidemiologie

Die geschätzte Zahl an Neuerkrankungen des MM in Europa für beide Geschlechter im Jahr 2012 beläuft sich in etwa auf 100.300 Fälle. Davon waren mit einer knappen Mehrheit von rund 53% und 53.100 Neuerkrankung mehr Frauen betroffen. Die auf 22.200 geschätzten Todesfälle pro Jahr aufgrund der Folgen des schwarzen Hautkrebses werden allerdings mit knapp 55% von männlichen Melanomkranken dominiert (15). Laut dem Robert-Koch-Institut wird ein mittleres Erkrankungsalter bei Frauen mit 58 Jahren und bei Männern mit 66 Jahren angegeben (16). Aus einer schottischen Studie geht hervor, dass sowohl die Inzidenz des MM als auch die 5-Jahres-Überlebensrate in den letzten Jahren stark angestiegen sind. Letzteres beruht darauf, dass bei Erstdiagnose die Mehrzahl der MM eine dünnere Tumordicke aufweist, im Vergleich zu den Jahren davor. (17)

1.1.6 Einteilung der malignen Melanome

- 1) **Superfiziell spreitendes Melanom** – mit rund 70% aller MM stellt dieser Typ die häufigste Form des MM dar und imponiert durch horizontales Wachstum als Fleck. Zudem kann es sekundär knotige Anteile aufweisen.
- 2) **Noduläres Melanom** – exophytischer Typ des MM, welcher durch vertikales Wachstum charakterisiert ist und vorwiegend bei Männern auftritt.
- 3) **Lentigo-maligna-Melanom** – Subtyp, der über viele Jahre aus einer Lentigo maligna entsteht und gekennzeichnet durch das überwiegende Auftreten im Gesichtsbereich bei älteren Frauen ist.
- 4) **Akral-lentiginöses Melanom** – MM, welches an den Hand- und Fußinnenflächen lokalisiert ist, seltener auch im Bereich der Nagelplatte (14).

1.1.7 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung eines MM basiert auf einer multifaktoriellen Genese, die sowohl genetische als auch erworbene, exogene Risikofaktoren beinhaltet (18). Gewöhnliche NZN gelten sowohl als Biomarker als auch potentielle Vorläuferläsionen für ein MM. Allgemein gilt eine hohe Anzahl an gewöhnlichen NZN, gefolgt von dem Vorkommen atypischer NZN und aktinischer Keratose, als größter Risikofaktor zur Entwicklung eines MM (19). Personen mit mehr als 100 gewöhnlichen NZN sind einem 7-fach erhöhten Risiko verglichen mit Personen mit weniger als 15 NZN ausgesetzt, während Personen mit nur fünf atypischen NZN im Vergleich zu Personen mit keinem NZN dieser Art 6 mal so gefährdet sind (20). Aus einer Fall-Kontroll-Studie geht hervor, dass atypische NZN ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines nicht-familiären MM darstellen (21). *Halpern et al.* konnten den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein atypischer NZN, zusätzlicher Faktoren (MM in der Eigen- bzw. Familienanamnese) und dem Risiko zur Entwicklung eines MM feststellen (22). Eine Zusammenfassung darüber ist Tabelle 1 zu entnehmen.

MM in der Eigenanamnese (P) / Familienanamnese (F)	Risiko
P (-) / F (-)	x16
P (+) / F (-)	x100
P (-) / F (+)	x200
P (+) / F (+)	x1270

Tabelle 1 - Risikoerhöhung bei Personen mit atypischen NZN in Anwesenheit und / oder Abwesenheit von MM in der Eigen- und Familienanamnese (22)

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem MM zu erkranken ist vor allem bei rothaarigen und blonden Typen, sowie auch bei Menschen mit heller Haut zu beobachten (23). Übermäßige Sonnenexposition und schwere Sonnenbrände in der Kindheit korrelieren mit einer größeren Anzahl an NZN und somit in weiterer Folge mit einem höheren MM-Risiko(24) und stellen den wichtigsten exogenen Risikofaktor dar (19).

Kongenitale Riesen-NZN, die über 5% der Körperoberfläche bedecken, sind mit einem höheren MM-Risiko vergesellschaftet (25).

1.1.8 AJCC Klassifikation

Das *American Joint Committee on Cancer* publizierte im Jahr 2009 die aktuell gültige, überarbeitete Version zum Staging und zur Klassifikation des MM.

Klassifikation (T)	Dicke [mm]	Ulzeration/Mitosen
Tis	nicht anwendbar	nicht anwendbar
T1	≤ 1,00	a: ohne Ulzeration und <1 Mitose pro mm ² b: mit Ulzeration oder ≥ 1 Mitose(n) pro mm ²
T2	1,01-2,00	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,00	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,00	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tabelle 2 - Klassifikation des Primärtumors (T) (26)

Das TNM Staging bezieht sich auf folgende Eigenschaften:

- **T** – Eigenschaften des **Primärtumors** hinsichtlich Tumordicke und Vorhandensein von Ulzeration und Mitosen (siehe Tabelle 2)
- **N** – **Lymphknotenbefall** (N0-N3 Stadium) je nach Anzahl und Ausprägung (Mikro- oder Makrometastasen) etwaiger betroffener Lymphknoten
 - N0 – keine Lymphknotenmetastasen
 - N1 – 1 befallener Lymphknoten (N1a: Mikrometastasen, N1b: Makrometastasen)

- N2 – 2-3 befallene Lymphknoten (N2a: Mikrometastasen, N2b: Makrometastasen, N2c: in-transit Metastasen/Satellitenmetastasen ohne metastasierten Lymphknoten)
 - N3 – 4 oder mehr befallene Lymphknoten, in-transit Metastasen/Satellitenmetastasen mit Lymphknotenbeteiligung
 - **M – Fernmetastasen** (M0-M1c Stadium) umfassen das Vorhandensein von fernen Hautmetastasen, subkutanen Metastasen, Lungenmetastasen und/oder sonstigen viszeralen Metastasen. Zudem spielt eine Erhöhung von Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum einen prognostisch ungünstigen Parameter.
 - M0 – keine Fernmetastasen
 - M1a – ferne Haut-, Subkutan- oder Lymphknotenmetastasen ohne LDH-Erhöhung im Serum
 - M1b – Lungenmetastasen ohne LDH-Erhöhung im Serum
 - M1c – viszerale Metastasen ohne LDH-Erhöhung im Serum oder eine der anderen oben genannten Metastasen mit einer LDH-Erhöhung im Serum
- (26)

Das klinische Stadium ergibt sich aus der Kombination der Eigenschaften des Primärtumors (T), des Lymphknotenstatus (N) und der Fernmetastasen (M) und wird wie nachstehend, in Tabelle 3, klassifiziert.

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Unabhängig vom Primärtumor	N > N0	M0
IV	Unabhängig vom Primärtumor	Unabhängig vom N-Status	M1

Tabelle 3 - klinisches Staging anhand vom TNM Status (26)

1.1.9 Prävention

1.1.9.1 Primäre Prävention

Nach Empfehlung der S3-Leitlinie *Prävention von Hautkrebs* gibt es drei grundlegend wichtige Verhaltensregeln in der Primärprävention. Diese sollen in nachstehender Reihenfolge eingehalten werden: direkte Sonnenexposition so gut wie möglich vermeiden, durch geeignete Kleidung die Körperoberfläche bestmöglich bedecken und schließlich, sollten die ersten beiden Punkte nicht eingehalten werden können, soll die Haut mit Sonnenschutzmitteln eingecremt werden (27). Allerdings werden die beiden ersten Punkte eher ungern angenommen, während von allen Altersgruppen Sonnencreme am häufigsten angewandt wird. Frauen verwenden im Gegensatz zu Männern in ihrer Altersgruppe häufiger Sonnencreme, allerdings tendieren sie auch eher dazu Sonnenbäder zu nehmen (28).

1.1.9.2 Sekundäre Prävention

Die Sekundärprävention in der Melanomvorsorge ist eine Maßnahme bei der es darum geht, durch Früherkennung Mortalität und Morbidität zu senken und dadurch die Lebensqualität zu verbessern (27). Bereits aus den ersten Studien auf diesem Gebiet geht hervor, dass die Prognose eines MM mit der Tumordicke und der Invasionstiefe korreliert (29). Betrachtet man die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen und Patienten mit einem Primärtumor im Stadium T1aN0M0 (97% bzw. 93%), welches einem klinischen Stadium IA entspricht, mit einem Primärtumor im Stadium T4bN0M0 (53% bzw. 39%), welches einem klinischen Stadium IIC entspricht, so ist die Notwendigkeit der Früherkennung zu erkennen. Neben der Tumordicke stellen Befall der Lymphknoten und der Fernmetastasierungstatus insgesamt wichtige prognostische Faktoren dar. Die 5 Jahre Überlebensrate für Stadium-III-MM reicht von 70% (T1-4N1aM0) bis 39% (T1-4N3M0). Liegen bereits Fernmetastasen (Stadium IV) vor, so wird die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit nach nur einem Jahr bei M1a-MM mit 62%, M1b-MM mit 53% und M1c-MM mit 33% angegeben. Somit ist eine zunehmende Verschlechterung mit steigendem Tumorstadium, anhand der Stadium-spezifischen Überlebensraten, zu erkennen (26).

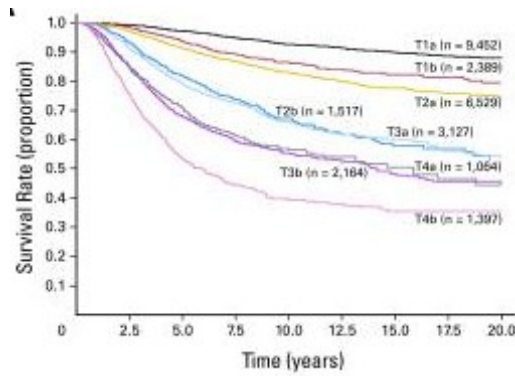


Abbildung 1 - Überlebensrate über 20 Jahre je nach Ausprägung des Primärtumors (26)

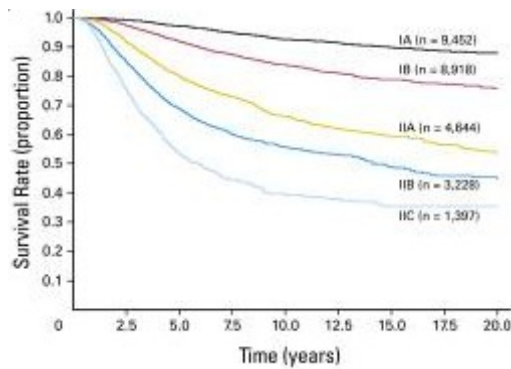


Abbildung 2 - Überlebensrate über 20 Jahre der einzelnen klinischen Stadien (26)

1.2 Methoden und Maßnahmen zur Früherkennung

Maßnahmen, um durch Früherkennung die Prognose des MM zu verbessern, umfassen (27):

- Untersuchung der Haut durch den Patienten selbst
- Ganzkörperuntersuchung von einem Experten (Dermatologe, Hausarzt mit speziellen Fachkenntnissen, Gynäkologe, etc.)
- die Dermatoskopie unter Zuhilfenahme spezieller Algorithmen
- (Ganzkörper-)Fotographie
- Teledermatologie
- weitere: Spektralphotometrie, Nahinfrarotspektroskopie, konfokale Laserscanningmikroskopie, etc.

1.2.1 Selbstuntersuchung der Haut

Es wird empfohlen, dass die Patientin/ der Patient sich regelmäßig mithilfe von Hilfsmaterialien (u.a. einem Ganzkörperspiegel, einem Handspiegel) völlig entkleidet selbst untersucht (30).

1.2.2 Ganzkörperuntersuchung

Dieses Verfahren stellt die klinische Untersuchung von melanozytären Läsionen dar. Hierbei soll die Haut von einem Experten auf suspektere Läsionen inspiziert werden. Ein individueller Algorithmus des Untersuchers wird vorausgesetzt, um die gesamte Hautoberfläche, einschließlich der Intertrigines, Finger- und Zehenzwischenräume, dem Nagelapparat, der Kopfhaut und dem retroaurikulären Hautbereich zu erfassen. Mögliche diagnostische Methoden zur klinischen Beurteilung von Pigmentläsionen umfassen die *ABCDE-Regel*, die *drei Cs* und die *Glasgow 7-point checklist* (30).

1.2.2.1 ABCDE-Regel

- **A – Asymmetrie** – sowohl die Form der Läsion als auch die Pigmentierung innerhalb der Läsion werden auf ihre Symmetrie überprüft.
- **B – Begrenzung** – die Ränder der Läsion werden auf (Un-)Regelmäßigkeiten beurteilt und man betrachtet ob es sich um einen scharfen bzw. unscharfen Übergang zur normalen Haut handelt.
- **C – Colorit** – eine gleichmäßige, einheitliche Pigmentierung ist bei benignen Tumoren vorzufinden, während vielfarbige Läsionen auf Malignität hinweisen.
- **D – Durchmesser** – der Durchmesser von $> 6\text{mm}$ kann ein Zeichen von Malignität sein. Allerdings ist bei dieser Regel Vorsicht zu wahren, da es auch MM mit einem kleineren Durchmesser als 6mm gibt.
- **E – Evolution** – starke Veränderung der Läsion spricht eher für einen bösartigen Tumor (30)

1.2.2.2 Die drei Cs

Diese stellen ein weiteres Hilfsmittel in der makroskopischen Beurteilung dar. Diese stehen für *colour, contour and change* – zu Deutsch *Farbe, Umriss und Veränderung* (30).

1.2.2.3 Glasgow 7-point checklist

Mittels dieser Methode werden folgende Punkte abgeklärt: Größenveränderung, unregelmäßige Form, unregelmäßige Farbe, Mindestdurchmesser von 7 mm, Inflammation, Nässen und Blutung der Läsion, Veränderung der Empfindung (30).

1.2.3 Die Dermatoskopie (syn. Auflichtmikroskopie, Epilumineszenz-mikroskopie)

1.2.3.1 Allgemeine und physikalische Grundlagen

Diese Methode ist eine wichtige und zielführende nicht-invasive Untersuchung in der Melanomvorsorge, da diese die diagnostische Treffsicherheit erhöht. Für diese Untersuchung wird die am Dermatoskop angebrachte Glasplatte auf die Haut aufgelegt. Sowohl dieses Glasmedium als auch eine aufgesprühte Kontaktflüssigkeit (z.B. Desinfektionsspray, Immersionsöl, Glyzerin) auf der Epidermis bewerkstelligen eine Glättung der Hautoberfläche und bieten somit eine optimale Voraussetzung für den auftreffenden Lichtstrahl. Durch dieses physikalische Prinzip der Angleichung der Brechungsindices werden die Lichtstrahlen kaum reflektiert und auch tieferliegende Strukturen in der oberen Dermis werden sichtbar (31).

Mittels polarisiertem Licht und der Polarisationsfilter-Funktion des Dermatoskops kann das System der oben genannten Elemente, der Glasplatte und der Flüssigkeit, umgangen werden (32).

1.2.3.2 Ablauf der dermatoskopischen Untersuchung

Aufgrund der mannigfaltigen Morphologie von Pigmentläsionen sind die standardisierte Beurteilung und Nomenklatur unerlässlich. Infolgedessen legte ein internationales Expertenteam einen Algorithmus fest, um Reproduzierbarkeit und Gültigkeit dermatoskopischer Kriterien zu schaffen. In der Dermatoskopie ist dieser Algorithmus von großer Relevanz um die richtige Diagnose unbekannter Pigmentläsionen und deren Dignität herauszufinden (33).

Abbildung 3 gibt einen Überblick über den Algorithmus bestehend aus zwei nacheinander folgenden Entscheidungen am Weg zur richtigen Diagnose.

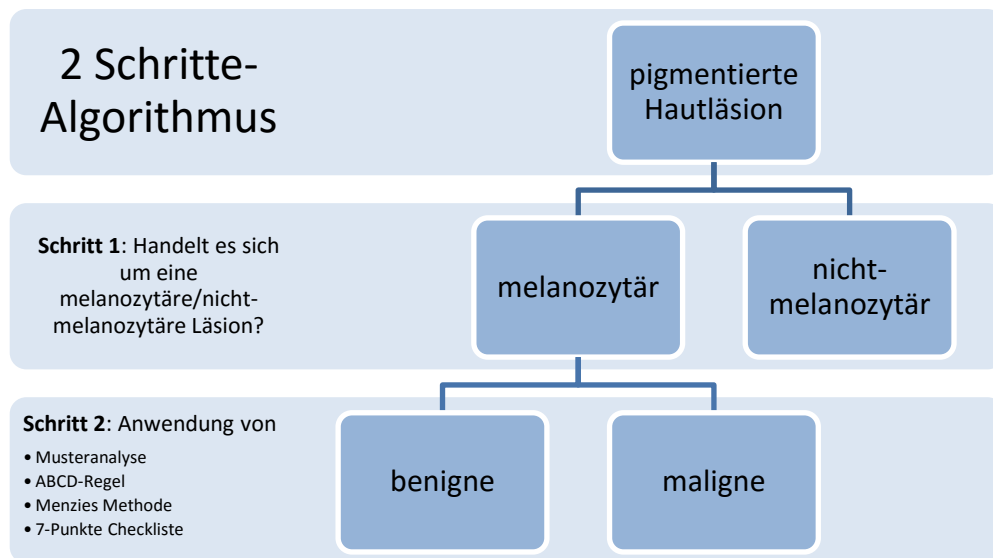


Abbildung 3 - Algorithmus zur Bestimmung von Pigmentläsionen (33)

1. Während **Schritt 1** wird die grundsätzliche Entscheidung getroffen, ob die untersuchte pigmentierte Läsion melanozytären oder nicht-melanozytären Ursprungs ist. Um in diesem Punkt die richtige Entscheidung zu treffen, wird wiederum eine genaue Schritt-für-Schritt-Analyse vorausgesetzt. Merkmale für melanozytäre Läsionen sind:

- **Pigmentnetzwerk (syn. retikuläres Muster) bzw. Pseudo-Pigmentnetzwerk** – davon abzugrenzen sind Lentiginos solares, Seborrhoische Keratosen und pigmentierte aktinische Keratosen, die auch eben solche Muster aufweisen können, aber durch andere Kriterien von melanozytären Läsionen wiederum unterschieden werden können
- **Globuläres Muster** – dieses ist gekennzeichnet durch rund bis oval geformte Strukturen, die in variablen Größen und Farben (bräunlich bis grau-schwarz) vorkommen
- **Streifen** – dieser Begriff inkludiert sowohl Pseudopodien als auch radiale Streifen in den Farben bräunlich bis schwarz
- **Homogene blaue Pigmentierung** – Kriterium für einen blauen NZN
- **Paralleles Muster** – typische Pigmentierung bei akralen NZN (Handinnenflächen und Fußsohlen) sowie bei NZN an der Schleimhaut

- Schließlich muss der Vollständigkeit halber erwähnt werden, dass wenn die Kriterien für
 - eine seborrhoische Keratose (z.B. Pseudohornzysten, pseudofollikuläre Öffnungen, fingerabdruckartiges Muster),
 - ein Basaliom (z.B. ahornblattartige Strukturen, blau-graue Globuli, baumartig-verzweigte Gefäße) oder
 - eine vaskuläre Läsion (z.B. rot-blaue Lakunen, homogene rot-bläuliche Areale) nicht erfüllt sind, wiederum eine melanozytäre Läsion in Betracht gezogen werden muss.

2. Sofern sich der Untersucher im ersten Schritt auf eine melanozytäre Läsion festgelegt hat, kann im **Schritt 2** mittels einer von vier verschiedenen Methoden zwischen benignen und malignen Läsionen unterschieden werden. Zu diesen Methoden zählen die *Musteranalyse*, die *ABCD-Regel der Dermatoskopie*, die *Menzies Methode* und die *7-Punkte Checkliste*.

In diesem Expertenkonsens wird beschrieben, dass im Schritt 2 von den meisten Dermatologen die Musteranalyse zur Bestimmung der Dignität einer melanozytären Läsion herangezogen wird (33).

Die Entwicklung der Musteranalyse geht auf *Pehamberger et al.* im Jahre 1987 zurück, wobei die Autoren im Zuge der Untersuchung von 3000 pigmentierten Läsionen spezielle morphologische Muster beschrieben (34). Im Laufe der Jahre haben sich neben den herkömmlichen Termini dermatoskopischer Muster auch metaphorische Bezeichnungen entwickelt. Namen von Muster wie beispielsweise *starburst pattern*, *comedo-like openings* und *leaf-like structures* wurden aufgrund ihrer Ähnlichkeiten zu Erscheinungen aus Medizin und Alltag eingeführt. In einer Expertenumfrage waren allerdings viele dieser Begrifflichkeiten für die Befragten unbekannt (35).

Der Tabelle 4 sind die wichtigsten dermatoskopisch sichtbaren Strukturen von benignen melanozytären Läsionen zu entnehmen.

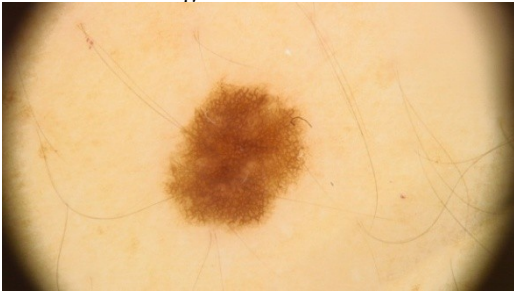


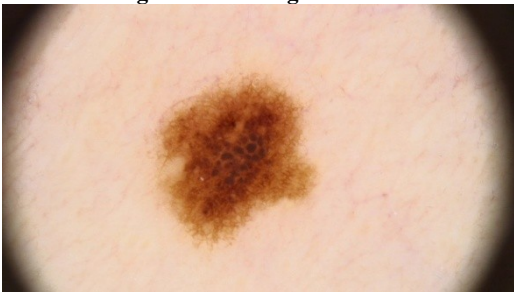
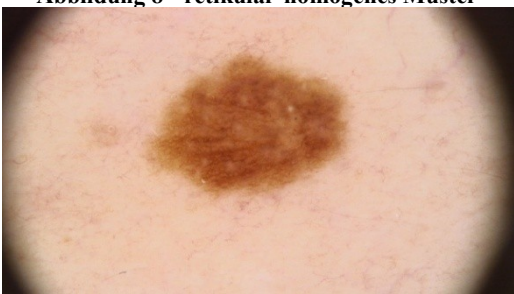
Struktur	Definition	Vorkommen (Beispiele)
Retikuläres Muster	Netzwerk-Muster; Häufigstes Muster in melanozytären Läsionen	Melanozytärer NZN – junctionaler Anteil
Globuläres Muster	Globuli in verschiedenen Brauntönen	Oberflächlicher kongenitaler NZN; Sonderform: Pflasterstein-Muster in papillomatösen melanozytären NZN
Homogenes Muster	Diffuse, strukturlose Pigmentierung	Melanozytärer NZN wenn Reteleisten kurz sind bzw. deren Pigmentierung vermindert ist
Strahlenkranz Muster	Radiale Streifen, die v.a. in der Peripherie der Läsion sichtbar werden	Spitz Nävus
Paralleles Muster	Parallel angeordnete Linien	NZN an Handinnenflächen und Fußsohlen

Tabelle 4 - verschiedene Muster in benignen melanozytären Läsionen mit dazugehörigen Beispielen (31,36,37)

Für gewöhnlich kommen die in Tabelle 4 genannten Strukturelemente nicht nur isoliert vor, sondern es sind auch Musterkombinationen innerhalb einer Läsion möglich. Sind allerdings drei oder mehr dermatoskopische Strukturen sichtbar, muss eine maligne Läsion in Betracht gezogen werden (37).




1.2.3.3 Dermatoskopische Klassifikation von atypischen Nävuszellnävus

Die Klassifikation von atypischen NZN nach *Hofmann-Wellenhof et al.* berücksichtigt die drei Grundmustertypen retikulär, globulär und homogen und wendet diese sowohl als isolierte Musterbeschreibungen als auch deren Kombinationen zur Charakterisierung dermatoskopischer Muster an. Insgesamt, mit Ergänzung eines nicht klassifizierbaren Typs, ergeben sich durch dieses Konzept 7 verschiedene dermatoskopische Muster. Zudem werden Clark-NZN in 5 verschiedene Pigmentierungstypen gegliedert (38).

Dermatoskopisches Muster	Definition	Beispielbilder (Abbildungen 4-9)
Retikulär	Pigmentnetzwerk	<p>Abbildung 4 - retikuläres Muster</p> 
Globulär	Mehrere Globuli	<p>Abbildung 5 - globuläres Muster</p> 
Homogen	Gleichmäßige braune Pigmentierung	<p>Abbildung 6 - homogenes Muster</p> 
Retikulär-globulär	≥ 3 Gitter eines Pigmentnetzwerks mit ≥ 3 Globuli	<p>Abbildung 7 - retikulär-globuläres Muster</p> 
Retikulär-homogen	≥ 3 Gitter eines Pigmentnetzwerks mit gleichmäßiger brauner Pigmentierung in mind. einem Viertel der Läsion	<p>Abbildung 8 - retikulär-homogenes Muster</p> 

Globulär-homogen	≥ 3 Globuli mit gleichmäßiger brauner Pigmentierung in mind. einem Viertel der Läsion	Abbildung 9 - Globulär-homogenes Muster 
Nicht klassifizierbar	Kein spezifisches Muster	

Tabelle 5 - dermatoskopische Muster von Clark-NZN mit Beispielbildern aus unserem Patientengut (38)

Pigmentierung	Definition	Beispielbild (Abbildungen 10-13)
Zentrale Hyperpigmentierung	Mittig hyperpigmentierter Bereich (dunkler als die restliche Läsion) umgeben von helleren Anteilen	Abbildung 10 - zentrale Hyperpigmentierung 
Exzentrische Hyperpigmentierung	Hyperpigmentierter Bereich (dunkler als die restliche Läsion) in der Peripherie bis hin zur Außengrenze der Läsion	Abbildung 11 - exzentrische Hyperpigmentierung 
Zentrale Hypopigmentierung	Mittig hypopigmentierter Bereich (heller als die restliche Läsion) umgeben von dunkleren Anteilen	Abbildung 12 - zentrale Hypopigmentierung 


Exzentrische Hypopigmentierung	Hypopigmentierter Bereich (heller als die restliche Läsion) in der Peripherie bis hin zur Außengrenze der Läsion	Kein Beispielbild verfügbar.
Multifokale Hyper- und Hypopigmentierung	Fleckige Pigmentierung mit hyper- und hypopigmentierten Bereichen	Abbildung 13 - multifokale Hyper- und Hypopigmentierung 

Tabelle 6 – Pigmentierung von Clark-NZN mit Beispielbildern aus unserem Patientengut (38)

1.2.3.4 Dermatoskopische Merkmale eines malignen Melanoms

Die typischen dermatoskopischen Strukturen von MM ähneln jenen benigner melanozytärer Läsionen, allerdings erscheinen die eines MM in ungleichmäßiger, asymmetrischer Anordnung. Zudem spricht die Kombination von mehr als 3 dermatoskopischen Strukturen in einer Läsion für Malignität (37). Das Erscheinungsbild eines MM hängt sehr vom Ort des Primärtumors ab und zeigt entsprechend lokalisationstypische Muster (39).

	Benigne melanozytäre Läsionen	Maligne melanozytäre Läsionen
Punkte	Zentral angeordnet oder direkt am Netzwerk verteilt	Ungleichmäßig verteilt und in der Peripherie konzentriert
Globuli	Gleichmäßig in Größe, Form und Farbe, symmetrische Anordnung in der Peripherie, im Zentrum oder gleichmäßig als <i>cobblestone pattern</i>	Ungleichmäßige Verteilung und rötliche Farbe
Streifen	Radiäres Ausströmen oder Pseudopodien symmetrisch und gleichmäßig in der Peripherie	Konzentriertes radiäres Ausströmen und irregulär in der Peripherie
Blau-weißer Schleier (<i>blue-white veil</i>)	Eher zentral lokalisiert	Asymmetrische Anordnung oder diffus über den Großteil der Läsion
Fleck (<i>blotch</i>)	Zentral lokalisiert oder diffus hyperpigmentierter Bereich beinahe bis zur Peripherie der Läsion	Asymmetrische Lokalisation oder häufig auch multiple asymmetrische Flecken
Netzwerk	Gleichmäßige hell- bis dunkelfarbige Linien und hypopigmentierte Löcher	Ungleichmäßige schwarze bis braune oder graue verdickte Linien und Löcher unterschiedlicher Größe und Form
Ränder des Netzwerks	Verblässen an der Peripherie oder symmetrisch scharf begrenzt	Ungleichmäßig, fokal scharf begrenzt

Tabelle 7 - Unterschiede dermatoskopischer Strukturen benigner und maligner melanozytärer Läsionen (37)

In seltenen Fällen kann die Pigmentierung von MM fehlen. In diesen Fällen werden Gefäße innerhalb der Läsion zur Beurteilung der Dignität herangezogen. Vor allem bei der dermatoskopischen Diagnosestellung von amelanotischen und hypomelanotischen MM ist die genaue Betrachtung der Blutgefäße von Bedeutung (40).

1.2.4 Fotografie

Die Fotodokumentation in der präventiven Dermatookologie ist ein wichtiges Verfahren, durch welches sowohl Veränderungen von bereits dokumentierten Läsionen als auch neu entstandene Läsionen erfasst und gespeichert werden können. Vor allem bei Patientinnen und Patienten mit multiplen NZN, insbesondere wenn es sich um atypische NZN handelt, wird diese Methode angewandt (36). Der Vorteil besteht darin, dass atypische NZN, die

oftmals dermatoskopisch kaum von MM zu unterscheiden sind, durch regelmäßige digitale Follow-Ups (DFU) im Verlauf beobachtet werden können. Dadurch wird der Schwellenwert zur Exzision einer Läsion optimiert. Im Idealfall wird das zu häufige unnötige, in der Praxis nicht durchführbare Exzidieren von benignen bzw. das Übersehen von malignen Läsionen vermieden. Einer der Hauptnutzen der Fotodokumentation ist die Erhöhung der Sensitivität der Entdeckung eines MM (41). Durch die regelmäßigen DFU werden bereits minimale Veränderung entdeckt, die durch andere Methoden nicht als maligne erkannt werden, da sie auf den ersten Blick nicht eindeutige Kriterien eines MM aufweisen. Kommt es folglich zur Exzision dieser minimal veränderten Läsionen, so wird bei einem Teil die Diagnose eines MM gestellt. Zusätzlich wird die Anzahl an Exzisionen von eigentlich benignen Läsionen durch die Fotodokumentation vermindert (42).

In Neuseeland konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination von Ganzkörperfotografie, der sogenannten *Total Body Photography* (TBP), mit ausgewählten Mikroaufnahmen und den entsprechenden DFU die Tumordicke der MM bei Zeitpunkt der Diagnosestellung deutlich dünner war als die Tumordicke jener MM, die durch andere Methoden entdeckt wurden (43).

1.2.4.1 FotoFinder®

FotoFinder bodystudio ATBM® (Automatisches Total Body Mapping) ist ein spezielles Gerät zur Fotodokumentation in der präventiven Dermatoonkologie. In zwei Schritten erfolgt die Untersuchung an der Patientin bzw. am Patienten.

1. **Ganzkörperaufnahmen (Total Body Mapping Modul)** – In diesem ersten Schritt wird die gesamte Hautoberfläche der Patientin/ des Patienten durch eine Software-gesteuerte Spiegelreflexkamera erfasst. Der Abstand zwischen dem Gerät und dem Patienten/ der Patientin ist standardisiert und kann mithilfe eines Laserstrahls an die Vorgabe angepasst werden. Eine speziell entwickelte Software ermöglicht eine automatisierte Bewegung der Kamera, die ständig mit dem FotoFinder® in Verbindung steht und eben dort angebracht ist. Durch die vertikale Bewegung der Kamera wird jede der vier Körperansichten (vorne, hinten, links und rechts) jeweils von cranial nach caudal an vier vorgegebenen Positionen fotografiert. Diese vier Segmente pro Ansicht ergeben daher gemeinsam mit vier weiteren Aufnahmen der Handinnen- und Außenflächen sowie den Fußsohlen zwanzig Fotos pro Patientin bzw. Patient.

Abbildungen 14-33 zeigen Beispielbilder durchgeführter Ganzkörperaufnahmen eines Teilnehmers unseres Patientenguts von allen vier Körperseiten und der zusätzlichen Aufnahmen von Palmar- und Plantarflächen.


ventrale Ansicht (Abbildungen 14-17)	rechtsseitige Ansicht (Abbildungen 18-21)
	
	
	
	

Tabelle 8 - ventrale und rechtsseitige Ansicht des Ganzkörperfotographie-Moduls mit Beispielbildern (Abbildungen 14, 15, 16 und 17: ventrale Ansicht; Abbildungen 18, 19, 20 und 21: rechtsseitige Ansicht)

dorsale Ansicht (Abbildungen 22-25)	linksseitige Ansicht (Abbildungen 26-29)
	
	
	
	

Tabelle 9 - dorsale und linksseitige Ansicht des Ganzkörperfotographie-Moduls mit Beispielbildern (Abbildungen 22, 23, 24 und 25: dorsale Ansicht; Abbildungen 26, 27, 28 und 29: linksseitige Ansicht)

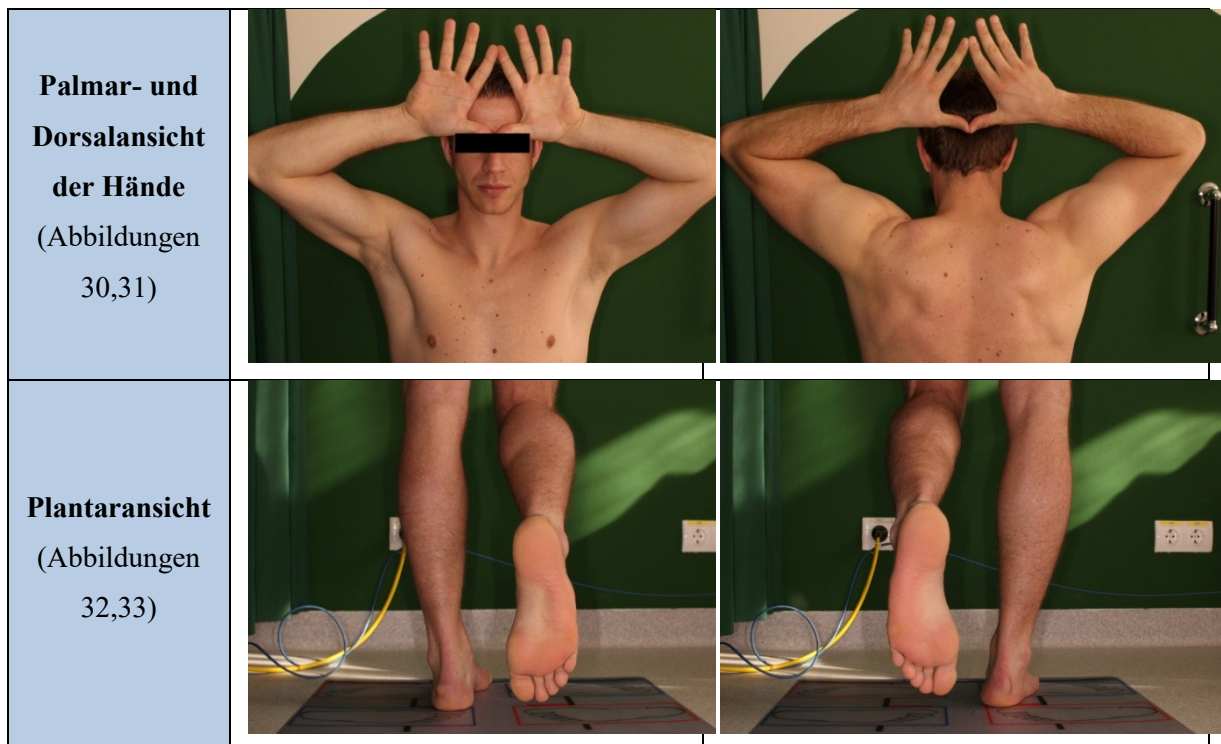


Tabelle 10 - Palmar- und Dorsalansicht der Hände und Plantaransicht des Ganzkörperfotographie-Moduls mit Beispielbildern (Abbildungen 30 und 31: Ansicht Hände; Abbildungen 32 und 33: Ansicht der Fußsohlen)

- **Weitere Funktionen:**

Ghost Funktion – Zu Beginn jedes neuen DFU der TBP erscheint ein Umriss des Patienten/ der Patientin von der Erstuntersuchung am Bildschirm, um den Patienten/ die Patientin wieder in die annähernd gleiche Position zu bringen.

Bodyscan ATBM – Diese Softwarefunktion ermöglicht einen automatischen Bildvergleich der aktuellen Ganzkörperaufnahmen mit denen der Voruntersuchung. Neu aufgetretene sowie auch veränderte NZN werden durch das Computerprogramm farblich markiert.

2. **Mikroaufnahmen (Dermatoskopiemodul)** – Während Schritt zwei folgt die Ergänzung der Ganzkörperaufnahmen durch auflichtmikroskopische Mikrobilder. Dazu werden ausgewählte, auffällige Läsionen in der Übersichtsaufnahme markiert und mithilfe der sogenannten *medicam 800 (HD)* abgelichtet. Zur Optimierung der dermatoskopischen Bildqualität wird Desinfektionsspray (z.B. Kodan®Spray) als Kontaktmedium zwischen Haut und dem Glaszylinder an der *medicam* empfohlen. Zu jeder Mikroaufnahme wird die Lokalisation der Läsion in den

Bildinformationen automatisch angegeben und es können auch zusätzliche Kommentare und der geplante Verlauf für jedes einzelne Mikrobild beigefügt werden. Es können bei der digitalen Fotodokumentation der NZN die Bilder der aktuellen mit den vorherigen Aufnahmen verglichen werden.

- Moleanalyzer

Optional kann dieses System zur Vermessung der Pigmentierung von ausgewählten NZN angewendet werden. Dazu berechnet die Software einen speziellen Score anhand von verschiedenen Parametern. Zu diesen Größen zählen z.B. Farbe, Größe, Symmetrie, Randbeschaffenheit der NZN etc. Nach Auswertung des individuellen Score wird die Einschätzung der Dignität der Läsion anhand von Farben dargestellt (*weiß* = unauffällig; *gelb* = auffällig; *rot* = kontrollbedürftig) (44).

1.2.4.2 Patientinnen und Patienten für Digital-Follow-Up Untersuchungen

Da die Erfassung der Haut durch die TBP zeitaufwendig ist, ist diese Methode nicht als Screening für die Gesamtbevölkerung geeignet (41). *Salerni et al.* definierten gewisse Kriterien für die Patientinnen und Patienten, welche für den Einschluss in diese Untersuchung notwendig sind. Dazu zählen nur Hochrisikopatientinnen und -patienten mit beispielsweise einem DNS, einem MM in der Eigen- oder Familienanamnese, Träger von Genmutationen und einer somit erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein MM, etc. (45). In einer länderübergreifenden Metaanalyse (34 Richtlinien aus 20 Ländern) sind die Risikofaktoren zusammengefasst, bei welchen regelmäßiges DFU sich nützlich erweist. Dazu zählen eine hohe Anzahl an gewöhnlichen melanozytären NZN, atypischen NZN, MM in der Familiengeschichte, große kongenitale NZN und die Hauttypen I und II nach Fitzpatrick (46).

1.2.4.3 Digitale Follow-Up Untersuchungen

Hochrisikopatientinnen und -patienten profitieren von einem langfristigen, regelmäßigen Screening. Insgesamt gibt es aber keine klar definierte Empfehlung über die exakte Dauer der Intervalle zwischen zwei DFU. Ein 6 bis 12-monatiges Intervall wird für Patientinnen und Patienten mit DNS empfohlen (46).

Salerni et al. setzten im Rahmen der Methode der Kombination aus Ganzkörperfotografie und digitaler Dermatoskopie die DFU in einem 3-monatigen Intervall (*short-term*) an, wenn eine melanozytäre Läsion verdächtige Merkmale aufwies und beobachtet werden sollte. Anhand der Berücksichtigung der Risikofaktoren wurden ansonsten entweder 6- oder 12 monatige Intervall vereinbart (*medium-term* und *long-term*). Dabei konnte gezeigt werden, dass ein sogenanntes *long-term* DFU beim langsam wachsenden MM ratsam ist (45).

Aus einer Meta-Analyse auf dem Gebiet des DFU geht hervor, dass die Hälfte aller analysierten Studien ebenfalls ein 3- (*short-term*), ein 6- (*medium-term*) und ein 12-monatiges Intervall (*long-term*) je nach Risikofaktoren empfiehlt. Zwei weitere Studien empfehlen 3- und 6-monatige Abstände. Eine Studie legt 6 und 12 Monate als Abstand zwischen den einzelnen DFU fest, während eine weitere Studie 12 Monate für jede Untersuchte und jeden Untersuchten festlegt. Lediglich zwei Arbeiten berichten über noch kürzere Intervalle mit 3 Monaten bzw. 1,5 und 3 Monaten (47).

1.2.5 Teledermatologie

Die Teledermatologie ist ein Bereich der Telemedizin und wird definiert als *Medizin auf Distanz* (48). Diese Methode bietet die relativ neue Möglichkeit mittels Kommunikation über technische Medien mit Kollegen weltweit in Verbindung zu stehen. Dabei werden Meinungen bzw. mögliche Diagnosen unklarer Läsionen eingeholt. Möglichkeiten zur Informationsübertragung umfassen einerseits live-Konferenzen und andererseits *store-and-forward-Systeme*, durch welche abgespeicherte Informationen (z.B. Fotos) über verschiedene Medien weitergeleitet werden (36).

Durch die technischen Fortschritte der Möglichkeit der digitalen Bildspeicherung und der weltweiten Vernetzung wurden v.a. in den letzten Jahren zahlreiche Studien zu diesem Thema publiziert. Dieser internationale Austausch von Expertenratschlägen ist sowohl durch Vor- als auch Nachteile gekennzeichnet (49).

Vorteile	Nachteile
Planung für weitere Vorgehensweise erzielt gleich gute Ergebnisse wie bei konventioneller Konsultation	Tendenz, dass die Patientin/ der Patient nicht als ganzes sondern nur die Läsion an sich betrachtet wird
Kostenminderung für die Patientin/ den Patienten (z.B. wegfallende Anreisekosten)	Manche Patientinnen und Patienten benötigen dennoch einen Ambulanztermin
Kürzere Wartelisten als bei konventioneller Konsultation möglich	Unsicherheit/ falsche Diagnose
Zugang zu abgelegenen Gebieten	Problemstellung Datensicherheit

Tabelle 11 - Beispiele für mögliche Vor- und Nachteile der Teledermatologie (49)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit dem Votum 27-421 ex 14/15 bewilligt wurde. Die Auswahl der Patientinnen und Patienten erfolgte anhand des Programms des FotoFinders®, einem medizinischen Gerät, welches in der Melanomvorsorge und -früherkennung an der dermatoonkologischen Abteilung der Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz eingesetzt wird. In diesem Programm sind alle Patientinnen und Patienten aufgelistet, die Rahmen der Melanomvorsorge mittels dieses Programms fotografisch erfasst wurden. Es wurden alle Untersuchungen von Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 07.11.2008 bis zum 27.01.2015 berücksichtigt, welcher einer Beobachtungsdauer von 6,2 Jahren entspricht. Die Gesamtzahl von 361 Patientinnen und Patienten wurde durch bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien eingeschränkt.

2.2 Auswahl des Patientenkollektivs

Vorerst wurden die Stammdaten (Geschlecht, Alter, Anzahl an FotoFinder® Untersuchungen etc.) von insgesamt 361 Patientinnen und Patienten aus der FotoFinder®-Datenbank erfasst. Diese wurden aufgrund der Anzahl ihrer Untersuchungen mit dem Gerät entweder in die Studie aufgenommen bzw. ausgeschlossen. Einschlusskriterium war das Vorhandensein von entweder mindestens zwei Ganzkörper- oder mindestens zwei Mikroaufnahmen in einem gewissen zeitlichen Abstand. Umgekehrt ergibt sich daher das Ausschlusskriterium, dass jede Patientin und jeder Patient mit nur einer Ganzkörper- und nur einer Mikroaufnahme aufgrund fehlender Verlaufskontrolle aus der Studie ausgeschlossen wurde. Auch Patientinnen und Patienten mit unvollständigen Aufnahmen (z.B. das Fehlen von Teilen mehrerer Ganzkörperaufnahmen) wurden nicht für die weitere Auswertung miteinbezogen. Nachdem das Patientenkollektiv durch diese Voraussetzungen gefiltert wurde, ergab sich eine endgültige Zahl von 214 Patientinnen und Patienten.

2.3 Datenerhebung und statistische Auswertung

Zur Datenerhebung standen zwei Quellen zur Verfügung. Ein Teil davon erfolgte aus der gespeicherten Patientenliste im Programm des **FotoFinders®**. Die weiteren Patientendaten wurden aus der Ambulanzkarte über das **MEDOCS** ergänzt.

Folgende **Parameter aus dem FotoFinder®** wurden in einer Excel-Tabelle erfasst:

- Geburtsdatum/Alter
- Geschlecht
- Anzahl der FotoFinder® Untersuchungen
 - Anzahl Ganzkörperaufnahmen
 - Anzahl Mikroaufnahmen

Durch das **Anwenden der Ein-/Ausschlusskriterien** wurden folgende Parameter für die endgültigen 214 Patientinnen und Patienten angewendet:

- Taggenaue Datierung der einzelnen FotoFinder® Untersuchungen zur Ermittlung des Mittelwerts der Abstände von einem DFU zum nächsten:
 - Datum der einzelnen Ganzkörperaufnahmen
 - Datum der einzelnen Mikroaufnahmen
- Mithilfe eines selbst gefertigten Patientenblatts wurden folgende Parameter bei allen Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FotoFinder® Untersuchungen bestimmt:
 - Beurteilung **klinischer Kriterien** anhand der **Ganzkörperaufnahmen**:
 - Anzahl der NZN
 - Beurteilung **dermatoskopischer Kriterien** anhand der **Mikroaufnahmen**:
 - Anzahl der Mikroaufnahmen
 - Struktur (retikulär, globulär, homogen, homogen-globulär, retikulär-globulär, retikulär-homogen) – Klassifizierung atypischer NZN nach *Hofmann-Wellenhof et al.* mit leichter Modifizierung (Weglassen des *nicht klassifizierbaren* Typs)
 - Pigmentierung (gleichmäßig, zentral hyperpigmentiert, zentral hypopigmentiert, fleckig, exzentrisch) – Klassifizierung atypischer NZN nach *Hofmann-Wellenhof et al.* mit leichter Modifizierung (Umbenennung *multifokale Hyper- und Hypopigmentierung* zu fleckig, Zusammenfassung *exzentrische Hyperpigmentierung* und *exzentrische Hypopigmentierung* zu *exzentrisch*, Erweiterung durch den Begriff *gleichmäßig*)

Die Daten der 214 ausgewählten Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich durch nachstehende **Informationen des MEDOCS** erweitert:

- malignes MM in der Eigenanamnese
- Vorhandensein eines dysplastischen NZN-Syndroms (kongenital oder sporadisch)
- Dokumentation über die FotoFinder® - Untersuchungen (z.B. neu erfasste Läsionen)
- Histologie-Ergebnisse der entfernten Läsionen, die durch die DFU mit dem FotoFinder® auffällig wurden

Die genannten Parameter wurden in Excel-Tabellen kategorisiert. Mithilfe von *IBM SPSS Statistics Version 23* wurde die Auswertung durchgeführt. Zur Anwendung kamen deskriptive Statistik, der verallgemeinerte Chi Quadrat Test, die Pearson und die Spearman Korrelation.

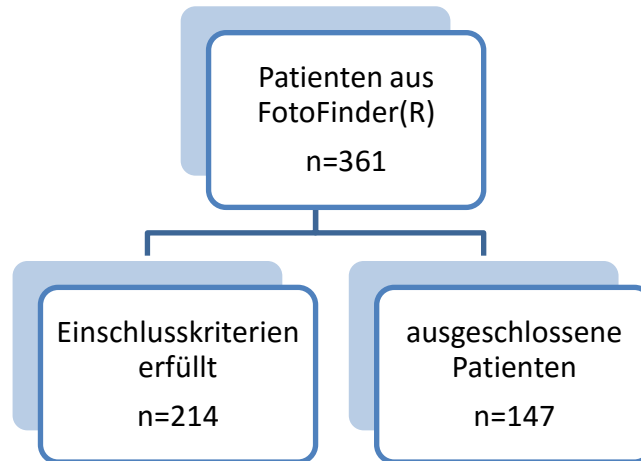
2.4 Literaturrecherche

Die relevanten Quellen wurden mithilfe der Online-Datenbanken *PubMed* und *GoogleScholar* ermittelt. Zusätzlich wurden theoretische Grundlagen aus dermatologischen Fachbüchern ergänzt. Für die technischen Details über den FotoFinder® stand dessen Benutzerhandbuch zur Verfügung.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Anzahl und Geschlecht der Studienpopulation



Die vorläufige Zahl von 361 Patientinnen und Patienten wurde durch die Ein- bzw. Ausschlusskriterien aufgrund der Notwendigkeit des Vorhandenseins der Verlaufskontrollen auf 214 Personen beschränkt. Diese wiederum gliederten sich in 92 weibliche Patientinnen und 122 männliche Patienten. Die weiteren Ergebnisse dieser Diplomarbeit beziehen sich ausschließlich auf die ausgewählten 214 Personen.

Geschlechterverteilung

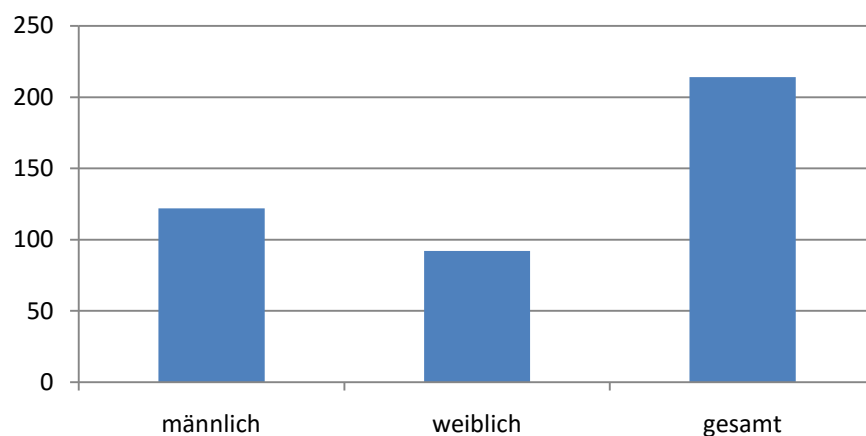


Abbildung 34 - allgemeine Geschlechterverteilung der Studienpopulation

Somit zeigte sich eine nicht ganz ausgeglichene Verteilung zwischen männlichen (57%) und weiblichen (43%) Patientinnen und Patienten.

3.1.2 Alter der Studienpopulation

Das durchschnittliche Patientenalter wurde auf den jeweiligen Zeitpunkt der Erstuntersuchung mit dem FotoFinder® bezogen. Der Mittelwert des Alters aller Untersuchten belief sich auf 43,8 ($\pm 11,8$) Jahre. Das durchschnittliche Alter der teilnehmenden Patientinnen war mit 42,8 ($\pm 9,7$) Jahren etwas geringer als das durchschnittliche Alter der Männer mit 44,6 ($\pm 13,2$) Jahren. Die Altersspanne reichte von einem Alter von 13 Jahren des jüngsten Patienten bis hin zum ältesten Patienten, der zum Zeitpunkt der Auswertung 78 Jahre alt war. In nachstehender Abbildung sind alle Patientinnen und Patienten in drei willkürlich gewählte, jedoch sinnvoll scheinende, Altersklassen kategorisiert.

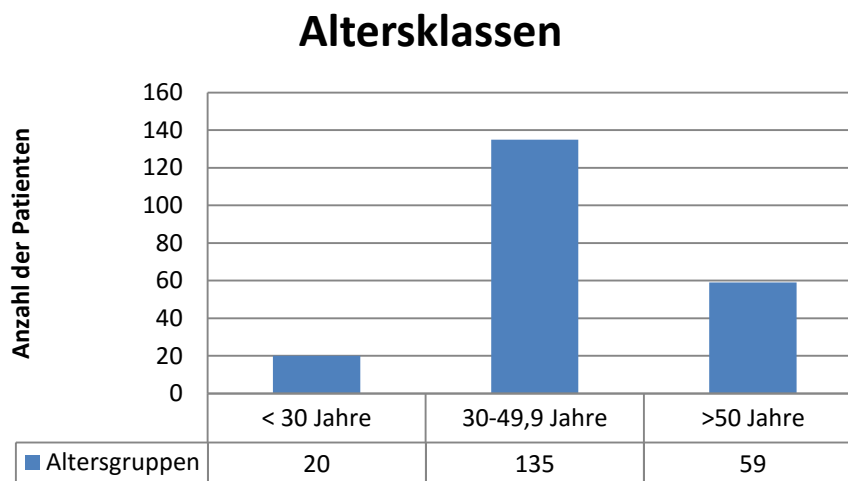


Abbildung 35 - Anzahl der Patientinnen und Patienten gruppiert in Altersklassen

3.1.3 Risikofaktoren der Studienpopulation

Als Risikofaktoren der Studienpopulation gelten

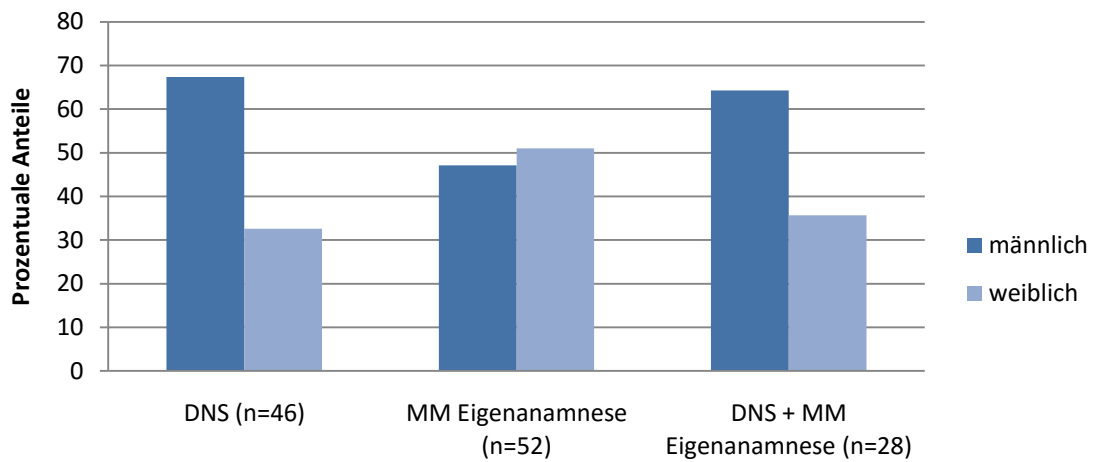
- Ein DNS,
- ein MM in der Eigenanamnese,
- ein DNS in Kombination mit einem MM in der Eigenanamnese.

Insgesamt trafen bei 58,9% (n=126) der gesamten Studienpopulation (n=214) einer der obengenannten Risikofaktoren zu. In den nachstehenden Tabellen und Abbildungen ist die dazugehörige Statistik zusammengefasst.

	DNS	MM in Eigenanamnese	DNS + MM in Eigenanamnese
Patienten mit RF (n=126)	46	52	28
Davon männlich [%]	67,4	47,1	64,3
Davon weiblich [%]	32,6	51,0	35,7

Tabelle 12 - Anzahl an Personen mit RF erweitert durch geschlechterspezifische Prozentanteile

Risikofaktoren - Unterschied m:w



mögliche Risikofaktoren (n = jeweilige Anzahl der Patientinnen und Patienten)

Abbildung 36 - Geschlechtsspezifische Prozentanteile der entsprechenden Risikofaktoren

	DNS	MM in Eigenanamnese	Dysplastisches NZN- Syndrom + MM in Eigenanamnese
Patienten mit RF (n=125)	46	52	28
Alter <30 Jahre [%]	6,5	0	3,6
Alter 30-50 Jahre [%]	82,6	50	50
Alter >50 Jahre [%]	10,9	50	46,4

Tabelle 13 - Prozentanteile der jeweiligen Altersklassen bezogen auf die Gesamtanzahl der einzelnen Diagnosen

Risikofaktoren - Unterschied Altersklassen

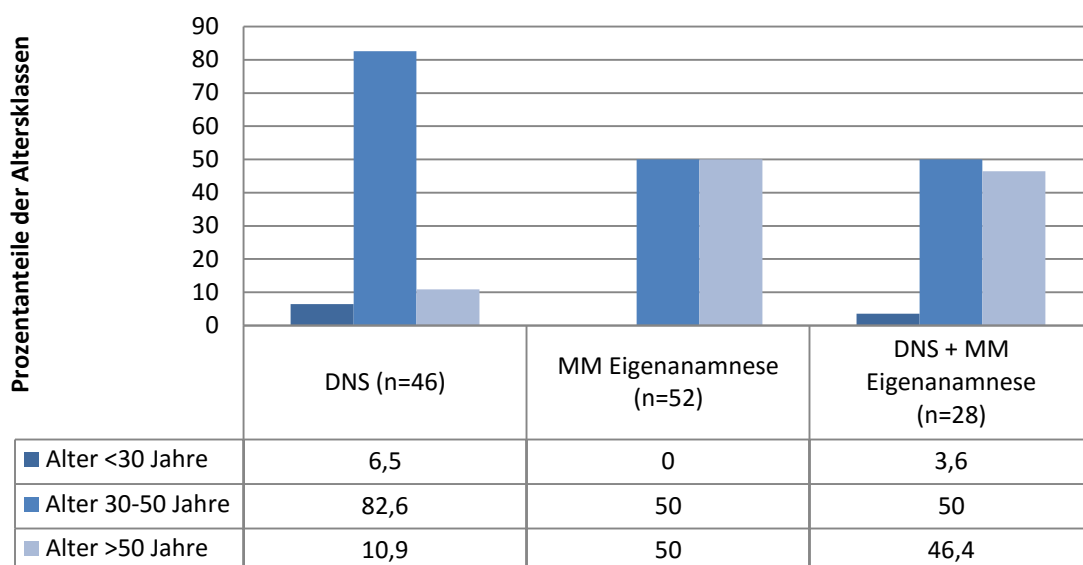


Abbildung 37 - prozentuales Vorkommen der Risikofaktoren in den Altersklassen

Insgesamt zeigten sich 74 Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit der Diagnose eines DNS (Summe aus isoliert betrachteter Fälle [n=46] und Fälle der Kategorie *Kombination mit einem MM in der Eigenanamnese* [n=28]). Mithilfe des verallgemeinerten Chi Quadrat Tests konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des DNS und den Altersklassen festgestellt werden.

Bei der Gesamtzahl von 80 Fällen eines MM in der Eigenanamnese, berechnet durch die Addition der Anzahl isolierter Fälle (n=52) und den Fällen in Kombination mit dem DNS (n=28), ergab sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0.001$ hinsichtlich dieses Risikofaktors und den Altersklassen. Dieser Risikofaktor ist auch der Grund für die Verschiebung der drei Risikofaktoren innerhalb der einzelnen Altersklassen.

3.1.4 Klinische Merkmale der Studienpopulation

Anhand der Ganzkörperaufnahmen wurden die einzelnen Patientinnen und Patienten anhand der Anzahl ihrer NZN beurteilt.

	Alle Patienten (n=214)	Männer (n=122)	Frauen (n=92)
Anzahl der NZN			
<20	0	0	0
20-50	1	1	0
50-100	7	1	6
100-150	16	10	6
150-200	34	13	21
>200	156	97	59

Tabelle 14 - Anzahl der NZN pro Patientin/ pro Patient

3.2 Digital Follow-Up Untersuchungen mit dem FotoFinder®

3.2.1 Anzahl der Follow-Up Untersuchungen pro Patientin/Patient

Die Ergebnisse der durchschnittlichen Anzahl der DFU pro Patientin bzw. pro Patient wurden separat für Ganzkörperaufnahmen bzw. Mikroaufnahmen ermittelt.

3.2.1.1 Ganzkörperaufnahmen

Die 214 ausgewählten Patientinnen und Patienten hatten im Durchschnitt 2,4 DFU bei denen Ganzkörperaufnahmen durchgeführt wurden. Die Anzahl der DFU der Ganzkörperaufnahmen pro Patientin bzw. Patient reichte von 1 bis maximal 11 Aufnahmesitzungen.

3.2.1.2 Mikroaufnahmen

Der Mittelwert bei den Mikroaufnahmen belief sich auf 4,3 Aufnahmesitzungen pro Patientin bzw. Patient, wobei die Minimal- bzw. Maximalanzahl der DFU der Mikroaufnahmen 1 bzw. 21 betragen.

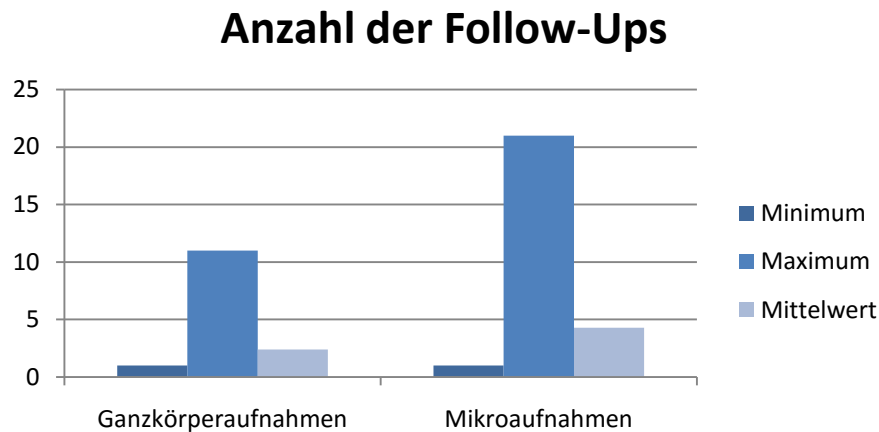


Abbildung 38 - Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der durchgeführten DFU pro Patientin/ pro Patient

3.2.2 Intervalle zwischen den einzelnen digitalen Follow-Up Untersuchungen

Zur Berechnung des Durchschnitts der mittleren Intervalle von einem DFU zum nächsten wurden auch hier die Ganzkörper- von den Mikroaufnahmen getrennt beurteilt.

3.2.2.1 Ganzkörperaufnahmen

Nach Ermittlung der einzelnen, taggenauen Datierungen der Untersuchungen jeder Patientin bzw. jedes Patienten, wurde ein durchschnittliches Intervall zwischen den Follow-Ups der Ganzkörperaufnahmen von 16,9 Monaten ermittelt.

3.2.2.2 Mikroaufnahmen

Der durchschnittliche Abstand von einer Sitzung zur nächsten, bei welchen Mikroaufnahmen dokumentiert wurden, ergab ein 9,9-monatiges Intervall.

3.2.3 Dokumentierte Mikroaufnahmen

Die digitalen Mikroaufnahmen wurden hinsichtlich ihres

- **dermatoskopischen Musters** (retikulär, globulär, homogen, homogen-globulär, retikulär-globulär, retikulär-homogen)
- und der **Pigmentierung** (gleichmäßig, zentral hyperpigmentiert, zentral hypopigmentiert, fleckig, exzentrisch)

nach den Regeln der Dermatoskopie beurteilt.

Durchschnittlich wurden 28,1 Mikroaufnahmen pro Patientin bzw. pro Patient dokumentiert. Aus nachstehender Tabelle ist die Verteilung von 6020 bewerteten Läsionen ersichtlich.

	Alle Patienten (n=214)	Männer (n=122)	Frauen (n=92)
Muster			
Retikulär	544	308	236
Globulär	508	248	260
Homogen	1070	545	525
Homogen-globulär	1222	662	560
Retikulär-globulär	876	459	417
Retikulär-homogen	1800	1078	722
Pigmentierung			
Gleichmäßig	1433	697	736
Zentral hyperpigmentiert	1199	702	497
Zentral hypopigmentiert	389	239	150
Fleckig	2353	1295	1058
exzentrisch	646	367	279

Tabelle 15 - Häufigkeiten der verschiedenen dermatoskopischen Muster und Pigmentierungen

Häufigkeiten der Muster

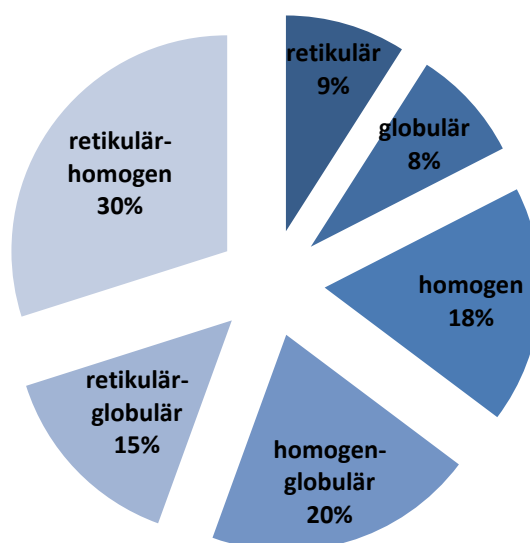


Abbildung 39 - Diagramm über die Häufigkeiten der dermatoskopischen Muster in Prozent

In nachstehender Tabelle (Tabelle 16) sind die Korrelationen zwischen dem Alter und dem dermatoskopischen Muster aller erhobenen Muster der 6020 Läsionen zusammengefasst.

		retikulär	globulär	homogen	Homogen-globulär	Retikulär-globulär	Retikulär-homogen
Alter	Pearson-Korrelation	0,95	-0,342**	0,169*	-0,14*	-0,009	0,167*
	Sig. (2-seitig)	0,166	0,000	0,013	0,04	0,893	0,014

Tabelle 16 - Korrelationen hinsichtlich Alter und dermatoskopischen Muster

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Daraus geht hervor, dass das globuläre Muster ($p < 0,001$) mit steigendem Alter negativ korreliert. Eine schwächer ausgeprägte negative Korrelation gibt es zwischen dem Alter und dem homogen-globulären Muster ($p < 0,05$). Das retikulär-homogene Muster zeigt eine positive Korrelation mit dem Alter ($p < 0,05$).

Häufigkeiten der Pigmentierung

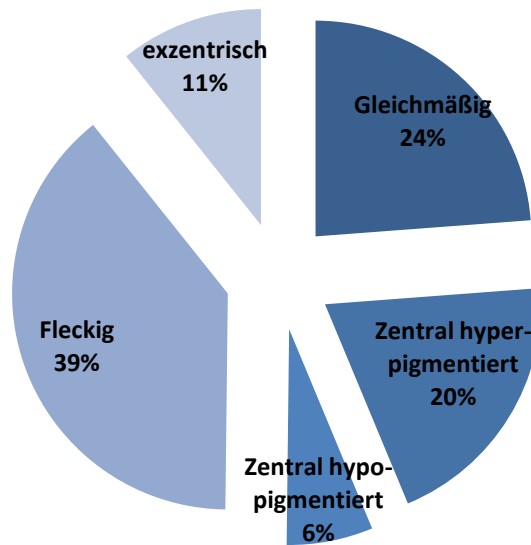


Abbildung 40 - Diagramm über die Häufigkeiten der Pigmentierung in Prozent

		Gleichmäßig	Zentral hyperpigmentiert	Zentral hypopigmentiert	fleckig	exzentrisch
Alter	Pearson-Korrelation	-0,106	-0,199**	0,134	0,260**	0,134
	Sig. (2-seitig)	0,123	0,004	0,051	0,000	0,051

Tabelle 17 - Korrelationen hinsichtlich Alter und Pigmentierung

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Hinsichtlich der Pigmentierung gibt es mit zunehmendem Alter eine negative Korrelation bei dem Pigmentierungstyp zentral hyperpigmentiert ($p < 0,01$) und eine positive Korrelation mit dem Pigmentierungstyp fleckig ($p < 0,001$).

3.3 Exzidierte Läsionen

Im Rahmen der DFU mit dem FotoFinder® wurden insgesamt 51 auffällige Läsionen bei 33 Patientinnen und Patienten exzidiert. Die etwas größere Anzahl an Exzisionen im Vergleich zu den behandelten Patientinnen und Patienten ergibt sich dadurch, dass bei insgesamt 12 der 33 Patientinnen und Patienten je 2 bis 4 Läsionen exzidiert wurden.

3.3.1 Histologie der Exzisionen

Aus nachstehender Tabelle können die histologischen Ergebnisse der 51 exzidierten Läsionen entnommen werden.

Histologie	Anzahl der Exzisionen
Maligne Melanome	11
Melanoma in situ (MIS)	1
T1a-Melanome	9
T1b-Melanome	1
NZN	37
Melanozytäre NZN	10
Kongenitale NZN	1
Dysplastische NZN	26
Weitere Läsionen:	3
Zystisch dilatierter Haarfollikel mit Entzündungsinfiltraten	1
Narbengewebe mit Entzündungsinfiltraten	1
Kollisionsläsion: Junktionsnävus+Angiom+Lymphangiom	1

Tabelle 18 – histologische Ergebnisse der durchgeführten Exzisionen

Für die weitere Statistik werden alle Stadien der MM unter *Maligne Melanome*, alle NZN-Typen unter *NZN* und die übrigen als *weitere Läsionen* zusammengefasst. Die jeweiligen Anteile der 3 Gruppen entsprechen 21,6%, 72,5% bzw. 5,9% der Gesamtanzahl der Läsionen.

Unter den NZN zeigten sich bei 3 dysplastischen NZN fokale regressive Veränderungen.

Aus dem Verhältnis zwischen Gesamtzahl an exzidierten Läsionen und diagnostizierten MM ergibt sich die sogenannte *number needed to excise* (NNE). Unter den insgesamt 51 Exzisionen wurden 11 MM histologisch bestätigt (NNE = 4,6).

Die sogenannte *number needed to monitor* (NNM) gibt das Verhältnis zwischen dokumentierten Läsionen und diagnostizierten MM an. Da unter 6020 Läsionen 11 MM

entdeckt wurden beläuft sich die NNM auf 547,3. Das bedeutet, dass 1 MM auf rund 548 dokumentierte Läsionen kommt.

3.3.2 Grund zur Exzision

Eine Exzision der beobachteten Läsionen wurde aus einem von zwei möglichen Gründen durchgeführt. Dazu zählten bereits bestehende Läsionen, welche sich im Laufe des DFU veränderten [Grund (1) - Veränderung] oder suspekter, neudokumentierte Läsionen im Rahmen des DFU [Grund (2) - Neudokumentation]. Letzterer Grund umfasst Läsionen die erst im Verlauf entdeckt wurden oder solche, die bereits vorhanden waren, aber noch nicht dokumentiert worden waren, und auf Entscheidung des Experten im Rahmen dieser Neuentdeckung aufgrund suspekter Merkmale exzidiert wurden. In nachstehender Tabelle sind die Exzisionsgründe zusammengefasst.

	Exzisionsgrund	
	(1) Veränderung	(2) Neudokumentation
Alle Läsionen	35 (68,6%)	15 (29,4%)
MM	9 (81,8%)	2 (18,2%)
NZN	25 (67,6%)	11 (29,7%)
Weitere Läsionen	1 (33,3%)	2 (66,7%)

Tabelle 19 - Grund zur Exzision; (1) Veränderung, (2) Neudokumentation

Von insgesamt 51 Exzisionen wurden 68,6% der Läsionen aufgrund von (1) Veränderung und 29,4% weitere Läsionen wegen (2) Neudokumentation im FotoFinder® System exzidiert. Der Grund für eine durchgeführte Exzision (Histologie: atypischer NZN) war unauffindbar.

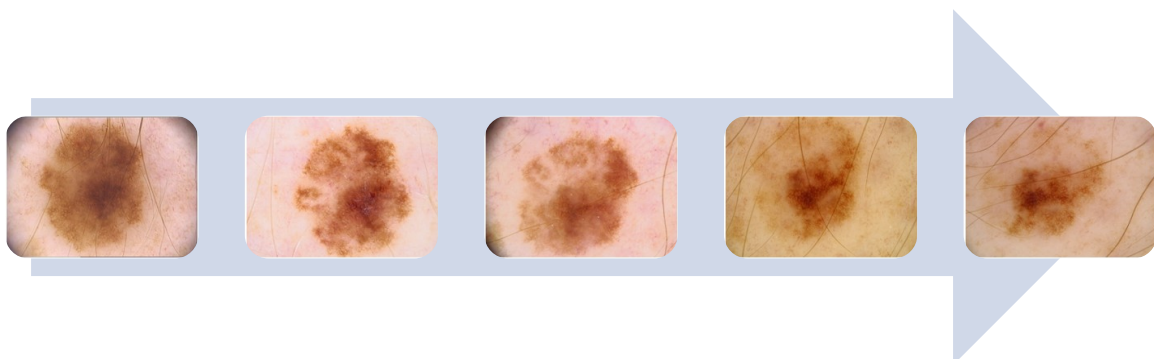


Abbildung 41 – dokumentierte Veränderung (Regression) eines NZN über rund 4 Jahre

3.3.3 Exzidierte Melanome

Die 11 MM wurden bei insgesamt 7 Patientinnen und Patienten (2 Frauen und 5 Männer) diagnostiziert. Davon fielen jeweils 2 MM auf je 4 Patientinnen und Patienten (insgesamt 8 MM verteilt auf 3 Männer und 1 Frau) und jeweils 1 MM auf je drei weitere Patientinnen und Patienten (3 MM verteilt auf 2 Männer und 1 Frau). Zusammenfassend wurden 3 MM bei weiblichen Patientinnen und 8 MM bei männlichen Patienten diagnostiziert. Aufgrund der geringen Anzahl von Exzisionen kann keine statistisch signifikante Aussage bezüglich Korrelationen zu Alter, Geschlecht etc. getroffen werden.

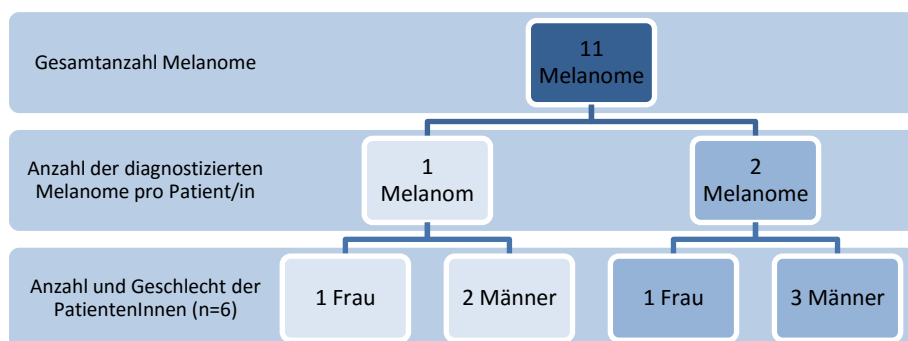


Abbildung 42 - Geschlechterverteilung der diagnostizierten MM

3.3.4 Tumordicke und Stadien der malignen Melanome

In den histologischen Befunden zeigten sich ein MIS und 10 invasive MM mit Tumordicken nach Breslow (TD) zwischen <0,2mm bis 0,6mm. Die durchschnittliche Tumordicke der invasiven MM (n=10, MIS bei Mittelwert nicht berücksichtigt) ergab einen Mittelwert von 0,44mm.

Nach der AJCC-Klassifikation 2009 wurden folgende klinische Stadien bei den 11 diagnostizierten MM festgestellt:

- Stadium 0 – (1 MIS)
- Stadium IA – (9 MM)
- Stadium IB – (1 MM)

3.3.5 Lokalisation der diagnostizierten malignen Melanome

	Gesamt (n=11)	MM der weiblichen Patientinnen (n=3)	MM der männlichen Patienten (n=8)
Stamm	7	3	4
Obere Extremität	2	0	2
Untere Extremität	2	0	2

Tabelle 20 - Lokalisation der diagnostizierten MM (gesamte, weibliche und männliche Verteilung)

Von den 11 exziierten MM befanden sich 7 MM am Stamm und 4 MM an den Extremitäten. Die 3 MM der weiblichen Patientinnen waren ausschließlich am Stamm zu finden, während die 8 MM der männlichen Patienten sich in gleicher Anzahl auf Stamm (4 MM) und Extremitäten (4 MM) verteilten.

3.3.6 Alter bei Diagnosestellung

Der jüngste Patient mit einem diagnostizierten MM hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Alter von 44,7 Jahren. Der älteste Patient war 73,6 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der 7 Patientinnen und Patientin belief sich auf 58,6 Jahre.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es die Bedeutung des FotoFinders® zur Früherkennung von MM an der dermatoonkologischen Abteilung der Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz zu evaluieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass im Rahmen des DFU insgesamt 11 MM bei 7 Patientinnen und Patienten während eines Zeitraums von etwas mehr als 6 Jahren exzidiert wurden. Alle diagnostizierten MM zeigten sich in einem frühen klinischen Stadium mit einer geringen Tumordicke.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Untersuchung waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durchschnittlich 43,8 Jahre alt. Über 96% von diesen waren mit 100 oder mehr NZN am Integument versehen. Dieser große Anteil an Personen mit multiplen NZN im DFU-Programm erklärt sich durch die Tatsache, dass multiple NZN den wichtigsten Risikofaktor zur Entstehung eines MM darstellen (19) und daher laufend kontrolliert werden müssen. Verglichen mit der Normalbevölkerung haben diese 96% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein 7-fach erhöhtes Risiko an einem MM zu erkranken (20). Zudem zeigten knapp 60% aller teilnehmenden Personen das DNS und/oder ein MM in der Eigenanamnese. Eine exakte Empfehlung zur Länge des Intervalls zwischen zwei DFU lässt sich aufgrund der Datenlage nicht sicher festlegen. Grundsätzlich empfehlen sich kürzere Abstände von etwa 3 Monaten (*short-term*) zur klinischen Kontrolle einzelner suspekter Läsionen, während *medium-term* und *long-term* DFU sich zur Beobachtung unauffälliger Läsionen eignen. Eine höhere Rate an MM-Diagnosen konnten allerdings jene Studien mit den längeren DFU-Intervallen erzielen (47). Im Review von *Watts et al.* geht hervor, dass die regelmäßige Kontrolle von NZN mithilfe von Monitoring bei Hochrisikopatientinnen und -patienten durchgeführt werden soll. Ein 6- bis 12-monatiges DFU-Intervall wird für Patientinnen und Patienten mit DNS empfohlen. Für Patientinnen und Patienten, welche bereits ein MM hatten, gilt auch die Notwendigkeit eines regelmäßigen DFU, jedoch wird hierbei kein konkretes Untersuchungsintervall vorgegeben (46). An unserer Abteilung zeigte sich die durchschnittliche Zeitspanne zwischen den einzelnen Aufnahmesitzungen für Ganzkörperaufnahmen und für Mikroaufnahmen mit 16,9 bzw. 9,9 Monaten. Verglichen mit der Daten aus der Literatur (46) lässt sich für uns somit ein zufriedenstellendes Ergebnis hinsichtlich des durchschnittlichen Intervalls für Mikroaufnahmen verzeichnen. Die unterschiedliche Dauer der Intervalle zwischen den beiden Möglichkeiten der Bilddokumentation resultiert aus der Tatsache, dass bei jeder Untersuchung Mikroaufnahmen durchgeführt wurden, während die Ganzkörperaufnahmen

in etwa für jede zweite Aufnahmesitzung vorgesehen waren. Dies resultiert aus dem noch größeren zeitlichen Aufwand der Durchführung beider Module während einer Untersuchung. Im Allgemeinen wird an unserer Abteilung eine Anpassung des Intervalls auf 6 Monate angestrebt. Dabei stellen die hohen Patientenzahlen im FotoFinder® Programm und die zum Teil fehlenden Personalressourcen ein Hindernis zur exakten Termineinhaltung dar, da eine Untersuchung einen großen zeitlichen Aufwand birgt.

Obwohl die Dermatoskopie, von Experten durchgeführt, durch eine hohe diagnostische Treffsicherheit zur Erkennung eines MM gekennzeichnet ist (50), kann es gelegentlich vorkommen, dass MM nicht die typischen dermatoskopischen Kriterien von Malignität erfüllen und fälschlicherweise für benigne Läsionen gehalten werden (51). Hingegen konnte gezeigt werden, dass unauffällige MM im Verlauf mit Hilfe des DFU als solche identifiziert werden können (52).

Die Exzisionen (n=51) in unserer Arbeit wurden entweder aufgrund von Veränderung bestehender oder der Dokumentation neuer, suspekter Läsionen durchgeführt. Hinsichtlich der Dokumentation neuer Läsionen sei erwähnt, dass unter diesem Begriff Läsionen zusammengefasst sind, welche einerseits tatsächlich von einem DFU zum nächsten neu aufgetreten sind und andererseits jene Läsionen, die zum Zeitpunkt vorheriger DFU bereits vorhanden waren und noch nicht im Rahmen von Mikroaufnahmen dokumentiert worden sind. Das bedeutet jedoch nicht, dass automatisch jede Neudokumentation exzidiert wurde, sondern nur jene, die bei Entdeckung suspekter dermatoskopische Merkmale aufwiesen. Die Exzisionsgründe in unserer Arbeit zeigten sich im ähnlichen Verhältnis zur Studie von *Salerni et al.*, die auch exzidierte Läsionen im Rahmen einer zwei Schritte-Methode (Ganzkörperaufnahmen und Mikroaufnahmen) evaluierten und die Exzisionsgründe gleich wie jene in unserer Arbeit definierten. Die Gründe *Veränderung* und *Neudokumentation* zeigten sich in unserer Arbeit mit einem prozentualen Anteil von 68,6% bzw. 29,4% (Begründung einer durchgeführten Exzision unauffindbar), während das Ergebnis bei *Salerni et al.* die Werte 67,6% bzw. 32,4% ergab (53).

Die Relation zwischen MM und gutartigen exzidierten Läsionen zeigte in unseren Ergebnissen eine NNE von 4,6. Verglichen mit der Arbeit von *Argenziano et al.*, in welcher die NNE in mehreren Dermatoskopie-spezialisierten Zentren untersucht wurde und ein Ergebnis von 6,8 erzielt werden konnte (54), war die NNE dieser Arbeit deutlich geringer. Unser Ergebnis spricht daher für eine noch höhere diagnostische Treffsicherheit

durch weniger Exzisionen benigner Läsionen im Verhältnis zu einem diagnostizierten MM. Dass die NNE ein wichtiges Maß ist, geht auch aus der Fachliteratur hervor. Darin wird beschrieben, wenn es im Zuge des MM-Screenings zu unnötigen Exzisionen benigner Läsionen kommt, dass dies auch mit Komplikationen, einer erhöhten Morbidität und hohen Kosten für das Gesundheitssystem vergesellschaftet sein kann (55). Aus diesem Grund empfiehlt es sich, ein DFU bei Risikopatientinnen und -patienten durchzuführen, um die Exzisionen von benignen Läsionen niedrig zu halten (47,56). Zusätzlich aber erweist sich diese Methode sich auch als gute Diagnosemaßnahme zur Entdeckung eines MM (42). Daraus könnte man ableiten, dass unsere Patientinnen und Patienten, die mithilfe des FotoFinders® untersucht werden, davon profitieren.

Aus unseren berechneten NNM geht hervor, dass rund 548 Läsionen dokumentiert wurden um ein MM zu entdecken. Diese Zahl ist größer verglichen mit dem Durchschnitt aus einer Metaanalyse von *Salerni et al.*, die ein Ergebnis von rund 348 erzielten (47). Das bedeutet, dass bei uns mehr Läsionen dokumentiert werden mussten um ein MM zu entdecken. Dennoch scheinen wir mit unserem Ergebnis im Mittelfeld der verschiedenen Studien aus der genannten Metaanalyse zu liegen, welche eine große Spannbreite für die NNM, schwankend von einem Minimum von 31 bis zu einem Maximum von 1008, angab (47).

In unserer Arbeit stellten sich die übrigen 40 Exzisionen nach histologischer Beurteilung mit einer Anzahl von 37 Läsionen als NZN (atypische, gewöhnliche und kongenitale NZN) und 3 weitere als nicht-melanozytäre Läsionen (ein zystisch dilatierter Haarfollikel, Narbengewebe mit Entzündungsinfiltraten und eine Kollisionsläsion aus einem Junktionsnävus, Hämangiom und einem Lymphangiom) heraus. Die hohe Anzahl an exzidierten atypischen NZN, die etwas mehr als die Hälfte aller Exzisionen ausmachte, könnte sich natürlich aufgrund der leicht verwechselbaren, sehr ähnlichen dermatoskopischen Eigenschaften zu denen eines MM begründen (11,37). Durch das Vorhandensein der gespeicherten Aufnahmen könnte man eventuell auch retrospektiv Rückschlüsse auf die Unterschiede klinischer und dermatoskopischer Kriterien atypischer NZN und MM schließen. Fraglich ist hierbei ob dies mit der geringen Anzahl unserer entdeckten MM möglich ist. Aus der Tatsache, dass sich vermeintlich benigne Läsionen wie beispielsweise Narben als amelanotische MM herausstellen können (14), sollte eventuell bei Unsicherheit seitens des Untersuchers eine Exzision erfolgen. Damit könnten die drei Exzisionen der nicht-melanozytären Läsionen unserer Arbeit erklärt werden.

Auffällig war die Tatsache, dass alle der 11 diagnostizierten MM in einem Anfangsstadium, dem Stadium 0 (1 MIS), IA (9 MM) bzw. IB (1 MM), entdeckt und exzidiert wurden. Daraus geht hervor, dass in diesen Stadien die Wahrscheinlichkeit Lymphknoten- und Fernmetastasen zu entwickeln äußerst gering bis vernachlässigbar ist. Bei Diagnosestellung der 10 invasiven MM zeigte sich die TD mit einem Mittelwert von 0,44mm. Im Vergleich mit einer jahrzehntelangen Beobachtung in den USA von *Shaikh et al.*, die von 1989 bis 2009 über eine Verringerung der medianen Tumordicke von 0,73mm auf 0,58mm von knapp 100.000 invasiven MM berichteten, befindet sich unser durchschnittlicher Wert unterhalb der genannten 0,58mm.(57) Die mittlere Tumordicke bei *Salerni et al*, die ebenfalls ein zwei-Schritte-DFU evaluierten, belief sich auf 0,53mm (53). Die Prognose der 7 Melanompatientinnen und -patienten unserer Studie, ist aufgrund der geringen Tumordicke laut den Berichten der 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten des *American Joint Committee on Cancer* als sehr gut zu werten (26).

In vorliegender Arbeit zeigte sich die anatomische Lokalisation der einzelnen MM teilweise gegensätzlich zu den typischen geschlechterspezifischen Lokalisationen, die aus aktueller Literatur bekannt sind (58). Von 7 MM am Stamm fielen 4 MM auf männliche Patienten, während 3 MM bei weiblichen Patientinnen entdeckt wurden. Alle diagnostizierten MM an den Extremitäten fielen auf männliche Patienten, 2 davon an der oberen und 2 weitere an der unteren Extremität. Allgemein ist bekannt, dass MM an der unteren Extremität zum Großteil bei Frauen vorgefunden werden, während MM am Stamm bei Männern überwiegen (58). Die Aussagekraft unseres Ergebnisses könnte vermutlich an der geringen Fallzahl scheitern und ist als statistische Erkenntnis weniger bedeutend.

Das durchschnittliche Patientenalter beider Geschlechter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MM durch den FotoFinder® entsprach 58,6 Jahre. Laut dem Robert-Koch-Institut wird das durchschnittliche Erkrankungsalter für Frauen und Männer mit 58 bzw. 66 Jahren angegeben (16). Der Mittelwert des Patientenalters bei der Erstuntersuchung von 43,8 Jahren liegt unterhalb des angegebenen Erkrankungsgipfels. Es ist allerdings durchaus empfehlenswert auch jüngere Hochrisikopatientinnen und -patienten mit einem DNS mithilfe von Ganzkörperfotographie und Dermatoskopie in regelmäßigen Intervallen zu untersuchen, da diese einer höheren Wahrscheinlichkeit ausgesetzt sind, bereits im jungen Alter ein MM zu entwickeln (59). Während der eine Risikofaktor, das DNS, bei unseren Patientinnen und Patienten keinerlei Zusammenhänge mit dem Alter aufwies, zeigte das Vorhandensein eines MM in der eigenen

Krankengeschichte eine deutliche Korrelation ($p < 0,001$) mit steigendem Alter. Alter und Diagnose eines MM könnten in direkter Verbindung aufgrund des Erkrankungsgipfels ab Ende des 5. Lebensjahrzehnts stehen (16). Aus diesem Grund ist ein höherer prozentualer Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem bereits diagnostizierten MM im höheren Alter zu finden. Die Unabhängigkeit des DNS vom Alter liegt vermutlich daran, dass atypische NZN bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten (60) und somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen entstehen.

Neben diesen Parametern wurden auch alle 6020 dokumentierten NZN hinsichtlich ihres dermatoskopischen Musters und der Pigmentierung überprüft. Dabei zeigte sich das retikulär-homogene Muster mit 30% am häufigsten, gefolgt von den homogen-globulären NZN mit 20%, den homogenen NZN mit 18% und den retikulär-globulären NZN mit 15%. Am seltensten wurden das retikuläre (9%) und das globuläre (8%) Muster gezählt. *Soyer et al.* erklärten die retikulär-globulären NZN als häufigsten Typen. Allerdings sei erwähnt, dass das Vorkommen der dermatoskopischen Muster in jener Arbeit nur anhand von dysplastischen NZN ausgewertet wurde(39), während wir alle NZN-Typen (gewöhnliche, atypische und kongenitale NZN) bewerteten. Daher könnte sich möglicherweise die leichte Abweichung der Ergebnisse voneinander erklären.

In nachstehenden Tabellen (Tabellen 21 und 22) werden die Häufigkeiten der dermatoskopischen Muster und der Pigmentierung dieser Arbeit mit der Auswertung melanozytärer NZN von von *Zalaudek et al.* verglichen (61).

	Ergebnis dieser Arbeit	Ergebnis von <i>Zalaudek et al.</i> (61)
Retikulär	9%	16%
Globulär	8%	4%
Homogen	18%	21%
Homogen-globulär	20%	16%
Retikulär-globulär	15%	7%
Retikulär-homogen	30%	36%

Tabelle 21 - Vergleich der prozentualen Anteile dermatoskopischer Muster mit *Zalaudek et al.* (61)

In Korrelation mit steigendem Alter war eine Zunahme des retikulär-homogenen Musters ($p < 0,05$) zu beobachten, während die Häufigkeit des globulären ($p < 0,001$) und homogen-globulären ($p < 0,05$) Musters bei den älteren Patientinnen und Patienten abnahm. Auch *Zalaudek et. al* berichteten über das Vorkommen vom globulären Typ vor

allem bei Kindern und Jugendlichen und einen Rückgang dieses Musters im Alter (61). Somit scheint unser Ergebnis gut mit Erkenntnissen aus der Literatur übereinzustimmen.

Bei der Pigmentierung fiel eine Abnahme der zentral hyperpigmentierten NZN ($p < 0,01$) und eine Zunahme der fleckigen Pigmentierung ($p < 0,001$) mit zunehmenden Alter auf. Das Phänomen der hyperpigmentierten NZN im jungen Alter ist bereits beschrieben und wird vor allem bei 16-30 Jährigen am häufigsten vorgefunden (61). Auch hier scheinen unsere Berechnungen den Daten aus der Literatur zu entsprechen.

	Ergebnis dieser Arbeit	Ergebnis von <i>Zalaudek et al.</i> (61)
gleichmäßig	24%	38%
zentral hyperpigmentiert	20%	26%
zentral hypopigmentiert	6%	10%
fleckig*	39%	19%
exzentrisch**	11%	7%

Tabelle 22 - Vergleich der prozentualen Anteile der Pigmentierung mit *Zalaudek et al.* (61)

* Die multifokale Hyper- und Hypopigmentierung bei *Zalaudek et al* wurde auf den Begriff *fleckig* umgeändert.

**Die *periphere Hyperpigmentierung* und *periphere Hypopigmentierung* bei *Zalaudek et al.* wurden hier zum Vergleich unter dem Begriff *exzentrisch* zusammengefasst.

Die leichten Schwankungen der Prozentsätze hinsichtlich der dermatoskopischen Muster und der Pigmentierung zwischen dem Ergebnis dieser Arbeit, in welcher gewöhnliche, atypische und kongenitale NZN evaluiert wurden, und jenen von *Soyer et. al* und *Zalaudek et. al.*, könnten damit begründet werden, dass die beiden anderen Auswertungen lediglich anhand von atypischen (39) bzw. gewöhnlichen melanozytären NZN (61) erfolgten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das FotoFinder®-System mit TBP-Modul und Dermatoskopie-Modul als diagnostisches Hilfsmittel in der Früherkennung von MM für gefährdete Patientengruppen einen wichtigen Stellenwert einnimmt. Besonders wichtig ist, dass MM im Rahmen des DFU in besonders frühen und damit heilbaren Stadien entdeckt werden können, was auch durch unsere Studie bestätigt werden konnte (11 MM mit einer maximalen TD von 0,6 mm).

Zudem zeigen unsere Ergebnisse eine hohe diagnostische Treffsicherheit bezüglich der Exzision von benignen Läsionen im Verhältnis zu einem diagnostizierten MM, was in weiterer Folge zu weniger postoperativen Komplikationen und damit auch zu niedrigeren Kosten für das Gesundheitssystem führen könnte. Daher dient das DFU mittels

FotoFinder®-System auch dazu, die Zahl der Exzisionen benigner Läsionen niedrig zu halten, was gerade bei Patientinnen und Patienten mit DNS durch die ohnehin häufiger notwendigen Exzisionen von großer Bedeutung ist.

Die durchschnittliche Dauer des Intervalls von 9,9 Monaten zwischen zwei Untersuchungen mit DFU der Mikroaufnahmen unserer Patientinnen und Patienten entspricht in etwa den Angaben in der Literatur mit Empfehlungen eines 6- bis 12-monatigen DFU-Intervalls.

Weiters sei noch zu erwähnen, dass durch die digitale Fotodokumentation mittels FotoFinder®-System auch retrospektiv die hervorragende Möglichkeit besteht, NZN hinsichtlich unterschiedlichster Merkmale zu klassifizieren, um evtl. Zusammenhänge zwischen verschiedenen klinischen und dermatoskopischen Kriterien und der eventuellen Melanomentwicklung bei Vorhandensein gewisser Kriterien evaluieren zu können. Dazu muss natürlich die Zahl der entdeckten MM größer sein als in vorliegender Arbeit.

Aufgrund der geringen Anzahl der entdeckten MM kann auch keine allgemein gültige Aussage über deren Eigenschaften getroffen werden. Weitere limitierende Faktoren sind neben den vielen Vorteilen eines DFU mittels FotoFinder®-System, dass zahlreiches geschultes fotografierendes und damit auch Kosten im Gesundheitssystem verursachendes Personal vorhanden sein muss. Daher kann das DFU mittels FotoFinder®-System derzeit nur für ausgewählte Risikopatientinnen und -patienten empfohlen werden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Yaar M, Gilchrist BA. Human melanocyte growth and differentiation: a decade of new data. *J Invest Dermatol* 1991;97(4):611-617.
- (2) Lee JT, Herlyn M. Microenvironmental influences in melanoma progression. *J Cell Biochem* 2007;101(4):862-872.
- (3) Haass NK, Smalley KS, Herlyn M. The role of altered cell–cell communication in melanoma progression. *Journal of molecular histology* 2004;35(3):309-318.
- (4) Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445(7130):851-857.
- (5) Fritsch P. Kapitel 18 Tumoren der Haut. In: Fritsch P, editor. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas. 2. Auflage*; Springer-Verlag; 2013. p. 619.
- (6) Scope A, Benvenuto-Andrade C, Marghoob A. Kapitel III.8 Congenital Melanocytic Nevi. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Johr R, editors. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin. 1st ed.*: Springer Science & Business Media; 2007. p. 106-118.
- (7) Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Kapitel III.7 Common Nevus. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Johr R, editors. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin. 1st ed.*: Springer Science & Business Media; 2007. p. 102-105.
- (8) Fritsch P. Kapitel 18 Tumoren der Haut. In: Fritsch P, editor. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas. 2. Auflage*; Springer-Verlag; 2013. p. 626.
- (9) Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SKT. Dysplastic nevus: Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(3):507-512.
- (10) Hauschild A, Egberts F, Garbe C, Bauer J, Grabbe S, Hamm H, et al. Melanocytic nevi. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2011;9(9):723-734.
- (11) Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Kapitel III.5 Atypical (Dysplastic) Nevus. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Johr R, editors. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin. 1st ed.*: Springer Science & Business Media; 2007. p. 87-96.
- (12) Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zemetkin DP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16 INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995;333(15):970-975.
- (13) Fritsch P. Kapitel 18 Tumoren der Haut. In: Fritsch P, editor. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas. 2. Auflage*; Springer-Verlag; 2013. p. 632.

- (14) Cummins D, Cutaneous malignant melanoma. Mayo Clinic Proceedings: Elsevier; 2006.
- (15) Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-1403.
- (16) Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, et al. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
- (17) MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *The Lancet* 2002;360(9333):587-591.
- (18) Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49(4):362-376.
- (19) Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment cell research* 2003;16(3):297-306.
- (20) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28-44.
- (21) Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Clark WH, Synnestvedt M, Norman S, et al. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma: a case-control study. *Arch Dermatol* 1991;127(7):995-999.
- (22) Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M. A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J Invest Dermatol* 1993;100(3):346-349.
- (23) BERAL V, EVANS S, SHAW H, Milton G. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1983;109(2):165-172.
- (24) Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, et al. Sun exposure and number of nevi in 5-to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol* 2002;55(11):1075-1081.
- (25) Swerdlow A, English J, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(4):595-599.
- (26) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009 Dec 20;27(36):6199-6206.
- (27) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs. AWMF Langversion 1.1, 2014;Registernummer: 032/052OL(<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>):Zugriff am 26.7.2015.

- (28) Stanton WR, Janda M, Baade PD, Anderson P. Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. *Health Promot Int* 2004 Sep;19(3):369-378.
- (29) Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970 Nov;172(5):902-908.
- (30) Kopf AW. Kapitel I.2 Clinical Examination of Melanocytic Neoplasms Including ABCDE Criteria. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Jhr R, editors. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. 1st ed.: Springer Science & Business Media; 2007. p. 3-6.
- (31) Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WH, Cagnetta AB. *Color atlas of dermatoscopy*. : Wiley-Blackwell; 2002.
- (32) Blum A, Kreuzsch J, Bauer J, Garbe C. *Dermatoskopie von Hauttumoren*. Steinkopff, Darmstadt 2003.
- (33) Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):679-693.
- (34) Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(4):571-583.
- (35) Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2016.
- (36) Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R, Jhr RH. *Color atlas of melanocytic lesions of the skin*. : Springer Science & Business Media; 2007.
- (37) Braun R, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A, Saurat J, Thomas L. Kapitel I.3 Dermoscopic Examination. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Jhr R, editors. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. 1st ed.: Springer Science & Business Media; 2007. p. 7-22.
- (38) Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol* 2001;137(12):1575-1580.
- (39) Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, Ruocco V. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *EJD* 2001;11(3):270-276.
- (40) Zalaudek I, Kreuzsch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):361-374.

- (41) Halpern AC. The use of whole body photography in a pigmented lesion clinic. *Dermatol Surg* 2000 Dec;26(12):1175-1180.
- (42) Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol* 2004;150(4):706-714.
- (43) Rademaker M, Oakley A. Digital monitoring by whole body photography and sequential digital dermoscopy detects thinner melanomas. The requirement to respect autonomy ends where harm to others begins 2010;2(4):267.
- (44) FotoFinder Systems GmbH, Aichner-Schmied-Str.3 D-84364 Bad Birnbach. Handbuch (Software- und Technisches Handbuch) des FotoFinder (R) Systems GmbH/ Automatisches Total Body Mapping (ATBM) und Dermatoskopie. 2015 17.03.2015.
- (45) Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. 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* 2012;67(1):e17-e27.
- (46) Watts C, Dieng M, Morton R, Mann G, Menzies S, Cust A. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015;172(1):33-47.
- (47) Salerni G, Terán T, Puig S, Malveyh J, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013;27(7):805-814.
- (48) Wootton R. Telemedicine: a cautious welcome. *BMJ* 1996 Nov 30;313(7069):1375-1377.
- (49) Eedy D, Wootton R. Teledermatology: a review. *Br J Dermatol* 2001;144(4):696-707.
- (50) Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The lancet oncology* 2002;3(3):159-165.
- (51) Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Palou J, Massi D, et al. Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. *Dermatologic Surgery* 2007;33(10):1262-1273.
- (52) Salerni G, Teran T, Alonso C, Fernandez-Bussy R. The role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up in the clinical diagnosis of melanoma: clinical and dermoscopic features of 99 consecutive primary melanomas. *Dermatol Pract Concept* 2014 Oct 31;4(4):39-46.
- (53) Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Martí-Laborda RM, Isern G, Palou J, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):836-845.

- (54) Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(1):54-59. e1.
- (55) Baade PD, Youl PH, Janda M, Whiteman DC, Del Mar CB, Aitken JF. Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer: a study of primary care physicians in Queensland, Australia. *Arch Dermatol* 2008;144(11):1468-1476.
- (56) Truong A, Strazzulla L, March J, Boucher KM, Nelson KC, Kim CC, et al. Reduction in nevus biopsies in patients monitored by total body photography. *J Am Acad Dermatol* 2016.
- (57) Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989 to 2009. *J Natl Cancer Inst* 2015 Nov 12;108(1):10.1093/jnci/djv294. Print 2016 Jan.
- (58) Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, et al. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *Br J Dermatol* 2014;171(3):595-601.
- (59) Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(3):395-407.
- (60) Haley JC, Hood AF, Chuang T, Rasmussen J. The frequency of histologically dysplastic nevi in 199 pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2000;17(4):266-269.
- (61) Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob A, Blum A, Richtig E, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2006;154(2):299-304.