

Diplomarbeit

**Morphologische Kriterien des Melanoms
bei PatientInnen mit vielen Nävi versus wenigen Nävi**

eingereicht von

Madeleine Leustik

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

**Univ.-Ass.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Iris Zalaudek
ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof**

Graz, 29. Oktober 2018

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 29. Oktober 2018

Madeleine Leustik eh.

Vorwort

„Was ist das Schwerste von allem?
Was dir das Leichteste dünket:
Mit den Augen zu sehen,
Was vor den Augen dir liegt.“

Johann Wolfgang von Goethe
(Xenien, 1796) (1)

Warum ich die Diplomarbeit mit diesem Zitat einleite, hat folgenden Grund: Oftmals glaubt man als behandelnde Ärztin/behandelnder Arzt in der Diagnostik verschiedenster Erkrankungen, dass man sich auf dem richtigen Weg in der Einschätzung befindet. Am Beispiel der Melanom-Diagnostik erscheinen manche Läsionen nach der Beurteilung mit dem freien Auge als „suspekt“. Wird ein Dermatoskop, das so genannte Stethoskop der Dermatologie, zur Hand genommen, dann erfolgt in solchen Fällen oft die Entwarnung, wenn die speziellen Melanom-Muster nicht erfüllt werden. (2) Ein strenges Follow-up der melanomverdächtigen Fälle ist folglich unbedingt erforderlich. Ein bis dato unauffälliger Nävuszellnävus kann sich mit der Zeit verändern, wobei stets an die Wandlung in eine maligne Läsion gedacht werden muss. Bei so einem Szenario ist die Exzision des suspekten Nävuszellnävus natürlich keinesfalls infrage zu stellen.

Es ist ein großes Ziel in der Medizin, diagnostische Mittel zu entwickeln und deren falsch positive und falsch negative Fälle (irrtümlich Erkrankte/r bzw. nicht Erkrankte/r) möglichst gering zu halten, um eine gute Diagnostik betreiben zu können. Daher ist es mir ein großes Anliegen, Ihnen nun eine neue Forschung zur Melanom-Diagnostik zu präsentieren.

Herzliche Grüße von der Autorin

Madeleine Leustik

Danksagung

Zu Beginn möchte ich allen, die mich bei dieser Diplomarbeit wie auch während meines gesamten Studiums unterstützt haben, ein großes DANKESCHÖN aussprechen!

Zunächst möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Univ.-Ass.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Iris Zalaudek für die Zusammenarbeit an diesem höchst interessanten Thema über die Melanom-Diagnostik bedanken. Ich bin sehr dankbar, einen Einblick in die Welt der Forschung gewährt bekommen zu haben, da ich dabei viel Neues lernen konnte.

Ein Dankeschön gebührt auch meinem Zweitbetreuer ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof, der mir während der Datenerfassung einen Ordner mit Daten einer früheren Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat.

„Mille grazie“ möchte ich auf diesem Wege Frau Dr.ⁱⁿ Roberta Giuffrida aussprechen, die mich bei der Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl wie auch der dermatoskopischen Kriterien nach der 7-Point-Checklist von Argenziano tatkräftig unterstützt und mir vieles über die Dermatoskopie beigebracht hat.

Für die lehrreichen Inputs in Hinblick auf meine statistische Auswertung mit Hilfe der Analyse-Software SPSS möchte ich folgenden Personen danken: ao. Univ.-Prof. Mag. DDr. Michael G. Schimek für die hilfreichen Hinweise im Rahmen der Lehrveranstaltung „Methodenseminar Biostatistik für DiplomandInnen“, Priv.-Doz. Univ.-Ass. Mag. Dr. rer. nat. Alexander Avian für das tolle Feedback zu meinen statistischen Berechnungen und Jasmin Wachter, einer guten Freundin, für die spannenden Diskussionen über Statistik.

Bei weitem nicht nur bezugnehmend auf meine Diplomarbeit, sondern da diese letzten Zeilen auch das Ende meines Medizinstudiums bedeuten, möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern Helga und Hermann für die Unterstützung in allen Belangen des Lebens bedanken. Ohne euch, meinen Bruder Daniel, meine Tante Gerlinde und meine Oma Maria wäre ich nicht auf diese Art und Weise dort angekommen, wo ich heute stehe. DANKE für eure bedingungslose Liebe, euer Mentoring und euren starken Rückhalt!!!

Ein großes Dankeschön möchte ich zudem meinem Freund Manuel und meinen FreundInnen aus Kärnten und aus dem Studium aussprechen, mit denen mich verschiedenste Erlebnisse verbinden. Eure Motivation hat mir stets Kraft gegeben!

Zusammenfassung

Einleitung: Das Melanom ist ein hochgradig bösartiger Hauttumor aus entarteten Melanozyten. Eine hohe Anzahl an melanozytären Nävi (> 100 am Körper) stellt einen besonderen Risikofaktor dar. Das Dermatoskop wird als nicht-invasives In-vivo-Verfahren zur Läsionsvergrößerung verwendet, wobei die 7-Point-Checklist nach Argenziano als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dient. Das große Ziel in der Diagnostik ist, Personen mit einem hohen Melanom-Risiko zu identifizieren und den Verlauf der Nävuszellnävi mithilfe der Ganzkörperfotografie bzw. sequenziellen digitalen Dermatoskopie regelmäßig zu kontrollieren. Melanome sollen für eine bessere Prognose frühzeitig entdeckt werden.

Ziel dieser Diplomarbeit: Durch die weltweit ansteigende Melanom-Inzidenzrate und die immer stärker werdende UV-Strahlung entsteht ein großer Bedarf an epidemiologischen und diagnostischen Forschungen. Ziel dieser Diplomarbeit war es, Daten von Melanom-PatientInnen unter diesem Aspekt zu analysieren. In den Untersuchungen wurden die PatientInnen nach ihrer Nävuszellnävus-Anzahl („wenige Nävi“ versus „viele Nävi“) aufgeteilt. Für zusätzliche Analysen erfolgte eine Unterteilung nach den histologisch gestellten Diagnosen „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ (≤ 1 mm) und „invasives Melanom“ (> 1 mm). In der Hauptanalyse wurden PatientInnen mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“ auf morphologische Kriterien untersucht: Prüfung von acht dermatoskopischen Merkmalen, Vergleich der Breslow-Tumordicke, Auswertung des 7-Point-Checklist-Scores und Exploration weiterer epidemiologischer Variablen. In der Nebenanalyse sind die dermatoskopischen Kriterien bzw. die 7-Point-Checklist-Scores der drei Diagnosen und weitere geschlechts- und länderspezifische Aspekte erfasst worden.

Material und Methoden: In diese retrospektive, bizzentrische Diplomarbeitsstudie sind 220 kutane Melanom-PatientInnen der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie und der Abteilung für Dermatologie der 2. Universität von Neapel (Italien) einbezogen worden, die vom Februar 2005 bis April 2016 durch eine Fotodokumentation erfasst wurden. Die Mindestanforderung an die Bilder war eine Übersichtsaufnahme eines großen Körperabschnittes zur Beurteilung der Nävuszellnävus-Anzahl und eine dermatoskopische Aufnahme zur Analyse der dermatoskopischen Merkmale. Die Fotosammlungen entstammen der internen Bilddatenbank „Image Archive“, einer früheren Diplomarbeit und einem italienischen Ordner. Die PatientInnen-Daten wurden pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle verwaltet und mittels SPSS statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: In diese Studie wurden insgesamt 220 PatientInnen (43 % Frauen [n = 94], 57 % Männer [n = 126]) mit einem kutanen Melanom einbezogen, wobei 57 % der Personen aus Österreich und 43 % aus Italien stammen. Das durchschnittliche Diagnosealter der PatientInnen lag bei 60 Jahren ($\pm 15,7$ Jahren). 56 % wiesen „viele Nävi“ (n = 124) und 44 % „wenige Nävi“ (n = 96) auf. Folgende Diagnosen sind gestellt worden: 21 % „Melanoma in situ“ (n = 45), 58 % „oberflächliches Melanom“ (n = 128) und 21 % „invasives Melanom“ (n = 47). Der Mittelwert der Breslow-Tumordicke lag bei 1,03 mm. Am häufigsten sind Melanome am Stamm (59 %, n = 129), gefolgt von der unteren (24 %, n = 54) und oberen Extremität (17 %, n = 37) aufgefunden worden.

In der Analyse der dermatoskopischen Kriterien in Bezug auf die Nävuszellnävus-Anzahl haben sich außer beim Merkmal „Regressionsstrukturen“ ($p = 0,020$) keine großen Unterschiede zwischen PatientInnen mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“ gezeigt. Am häufigsten sind folgende drei Kriterien vorgekommen: „unregelmäßige Pigmentierung“, „atypisches Pigmentnetzwerk“ und „Regressionsstrukturen“. Letztere sind bei Fällen mit „vielen Nävi“ öfters entdeckt worden. Das Vorhandensein von „vielen Nävuszellnävi“ geht mit einer gehäuften Lokalisation am Stamm, einem niedrigeren Melanom-Diagnosealter und mit Melanomen, die eine Breslow-Tumordicke von ≤ 1 mm aufweisen, einher.

Verdeutlicht wird im Vergleich der Breslow-Tumordicke von PatientInnen mit „wenigen Nävi“ zu „vielen Nävi“, dass jüngere PatientInnen („ ≤ 61 Jahre“) mit „wenigen Nävi“ signifikant häufiger eine höhere Breslow-Tumordicke gezeigt haben.

PatientInnen mit „vielen Nävi“ (4,86 Punkte) präsentierten einen höheren 7-Point-Checklist-Score als jene mit „wenigen Nävi“ (4,71 Punkte).

Die Untersuchung der Diagnosen hat ergeben, dass bei allen dermatoskopischen Merkmalen statistische Signifikanzen oder Tendenzen zu den unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen der drei Kategorien vorhanden waren.

Beim geschlechtsspezifischen Aspekt sind bei den Variablen „Lokalisation“ und „Diagnosealter“ und im Ländervergleich bei den Variablen „Nävuszellnävus-Anzahl“ und „Diagnose“ statistisch signifikante Ergebnisse erzielt worden.

Schlussfolgerung: Diese Forschungsarbeit bestätigt, dass es in Bezug auf die Nävuszellnävus-Anzahl statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung, im Diagnosealter, in der Breslow-Tumordicke, im 7-Point-Checklist-Score und im dermatoskopischen Kriterium „Regressionsstrukturen“ gibt.

Abstract

Introduction: Melanoma is a high-grade malignant skin tumor of neoplastic melanocytes. A high number of melanocytic nevi (> 100 on the body) poses a particular risk factor. The dermoscope is used as a non-invasive in-vivo procedure for optical lesion magnification, within which the 7-point checklist by Argenziano serves as an important diagnostic tool. The major goal in diagnostics is to identify individuals at high risk of melanoma and to regularly monitor the progression of the nevi using whole-body photography or sequential digital dermoscopy. Melanomas should be detected early on to make a better prognosis possible.

Objective: Due to the worldwide increasing melanoma incidence rate and the intensifying UV radiation, there is a special demand for epidemiological and diagnostic research. The aim of this diploma thesis is to analyze the data of melanoma patients seen from this angle. In the examinations, the patients were divided according to their count of nevus cell nevi (“few nevi” versus “multiple nevi”). For additional analyses, a classification based on the histopathological diagnoses “melanoma in situ”, “superficial melanoma” (≤ 1 mm) and “invasive melanoma” (> 1 mm) was made. In the main analysis, patients with “few nevi” versus “multiple nevi” were examined for morphological criteria: examination of eight dermoscopic patterns, comparison of the Breslow tumor thickness, evaluation of the 7-point checklist score and exploration of other epidemiological variables. In the subsidiary analysis, the dermoscopic patterns and the 7-point checklist scores of the three diagnoses and other gender- and country-specific aspects were recorded.

Methods: This retrospective, bicentric diploma thesis study included data from 220 patients of cutaneous melanoma from the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Graz (Austria) and the Department of Dermatology at the 2nd University of Naples (Italy). Photos of the lesions were documented from February 2005 to April 2016. As a minimum requirement the images of the patients had to show an overview of a large part of the body to assess the count of nevus cell nevi. There also had to be a dermoscopic image so dermoscopic patterns could be analyzed. The photo collections come from the internal image database “Image Archive”, an earlier diploma thesis and an Italian folder. The patient data was collected in an Excel file, pseudonymized and statistically evaluated by SPSS.

Results: A total of 220 patients (43 % women [n = 94], 57 % men [n = 126]) of cutaneous melanoma were included in this study, 57 % of the patients came from Austria and 43 % from Italy. The mean age of diagnosis was 60 years ($\pm 15,7$ years). 56 % had “multiple nevi” (n = 124) and 44 % “few nevi” (n = 96). The following diagnoses were made: 21 % “melanoma in situ” (n = 45), 58 % “superficial melanoma” (n = 128), and 21 % “invasive melanoma” (n = 47). The average Breslow tumor thickness was 1,03 mm. The most common anatomic location was the trunk (59 %, n = 129), followed by the lower (24 %, n = 54) and upper limb (17 %, n = 37).

Except for the characteristic “regression pattern” (p = 0,020), the analysis of the dermoscopic patterns with regard to the count of nevus cell nevi did not show any great differences between patients with “few nevi” and “multiple nevi”. The following three criteria occurred most frequently: “irregular diffuse pigmentation (blotches)”, “atypical pigment network” and “regression pattern”. The latter was found more frequently in cases with “multiple nevi”. The analysis also showed that the presence of “multiple nevi” can be associated with a cumulative anatomic localization of the trunk, a lower melanoma diagnostic age and melanomas displaying a Breslow tumor thickness of ≤ 1 mm.

When comparing the Breslow tumor thickness of patients with “few nevi” to “multiple nevi”, younger patients (“ ≤ 61 years”) with “few nevi” showed a significantly higher Breslow tumor thickness.

Patients with “multiple nevi” (4,86 points) presented a higher 7-point checklist score than those with “few nevi” (4,71 points).

A closer investigation of the diagnoses showed that for all dermoscopic patterns there were either statistical significances or tendencies towards the different frequency distributions of the three categories.

In terms of gender, statistically significant results were obtained for the variables “anatomic localization” and “diagnostic age”. With regard to the comparison of Austria and Italy, the variables “count of nevus cell nevi” and “diagnosis” achieved statistically significant findings.

Conclusion: This research confirms that considering the count of nevus cell nevi there are statistically significant differences in distribution, diagnostic age, Breslow tumor thickness, 7-point checklist score and dermoscopic “regression pattern”.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagung	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	vi
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis.....	xii
Tabellenverzeichnis.....	xv
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Melanozytäre Nävi</i>	4
1.1.1 Definition	4
1.1.2 Einteilung	4
1.1.3 Nävogenese.....	4
1.1.4 Klassifikation	6
1.1.5 Weitere Aspekte zu melanozytären Nävi.....	12
1.1.6 Risikoabschätzung der einzelnen Nävi-Formen	15
1.2 <i>Das Melanom</i>	19
1.2.1 Definition	19
1.2.2 Epidemiologie	19
1.2.3 Ätiologie	21
1.2.4 Pathogenese.....	22
1.2.5 Einteilung des Melanoms	24
1.2.6 Differentialdiagnosen des Melanoms	31
1.2.7 Standarddiagnostik	32
1.2.8 AJCC 2017 – Breslow-Tumordicke & Prognose	35
1.2.9 Studien zum Thema „Melanom“	39
1.3 <i>Die Dermatoskopie</i>	44
1.3.1 Allgemeines	44
1.3.2 Geschichte.....	44
1.3.3 Technische Aspekte	45
1.3.4 Anwendungsgebiete	46
1.3.5 Arten der Dermatoskopie.....	46
1.3.6 Diagnostik-Scores.....	48
1.3.7 Publikationen zu dermatoskopischen Merkmalen	53
1.4 <i>Studienziel</i>	57

2	Material und Methoden	58
2.1	Arbeitsfeld „Daten“	58
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	58
2.1.2	Datenmanagement	60
2.1.3	Analyse der klinischen und dermatoskopischen Bilder	64
2.1.4	Statistische Analyse der Daten	67
2.2	Arbeitsfeld „Literatur“	70
2.2.1	Quellenbeschaffung	70
3	Ergebnisse	71
3.1	Deskriptive Datenanalyse	71
3.1.1	Fallzahl der Studie	71
3.1.2	Daten zu den PatientInnen	71
3.1.3	Daten zur Diagnose „Melanom“	74
3.1.4	Daten zu den dermatoskopischen Merkmalen	76
3.2	Morphologische Kriterien des Melanoms	82
3.2.1	Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl	82
3.2.2	Multinominale logistische Regressionsanalyse	93
3.2.3	Analyse der Diagnose	95
3.2.4	Mittelwertvergleich der Breslow-Tumordicke	106
3.2.5	Auswertung des 7-Point-Checklist-Scores	115
3.3	Geschlechtsspezifische Aspekte	122
3.4	Aspekte des Ländervergleichs Österreich versus Italien	128
3.5	Weitere Zusammenhänge mit der Nävuszellnävus-Anzahl	134
4	Diskussion	138
4.1	Ad „Deskriptive Datenanalyse“	139
4.2	Ad „Morphologische Kriterien des Melanoms“	142
4.3	Ad „Geschlechtsspezifische Aspekte“	152
4.4	Ad „Aspekte des Ländervergleichs Österreich versus Italien“	154
4.5	Ad „Weitere Zusammenhänge mit der Nävuszellnävus-Anzahl“	156
4.6	Limitationen der Studie	158
4.7	Konklusion dieser Diplomarbeit	159
	Literaturverzeichnis	161
	Appendix	176

Glossar und Abkürzungen

<	kleiner
>	größer
≤	kleiner gleich
≥	größer gleich
=	ist gleich
#	Nummer (klassifiziert dermatoskopische Merkmale)
*	Variablenverbindung innerhalb der Kreuztabelle
ad	lateinisch: zu
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
benigne	gutartig
bzw.	beziehungsweise
Cut-Off	Toleranzgrenze
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dysplastisch	fehlentwickelt
eh.	eigenhändig
et al.	et alii/aliae (lateinisch): und andere (hier: weitere Autoren)
evtl.	eventuell
ex aequo	lateinisch: gleichermaßen, in derselben Weise
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
maligne	bösartig
metrisch	Variablen mit numerischen Werten (Abstände berechenbar)
mm	Millimeter
n	Anzahl
NM	noduläres Melanom

nominal	Variablen ohne Rangfolge (z. B.: männlich, weiblich)
Nävus	Nävuszellnävus, Muttermal, Pigmentfleck, Leberfleck
ordinal	Variablen mit Rangfolge (z. B.: Altersklassen, Schulnoten)
p-Wert	Wahrscheinlichkeitswert
r	Korrelationskoeffizient
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
UV-Strahlung	ultraviolette Strahlung (100 bis 400 Nanometer) (3)
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
vs.	versus (lateinisch): gegen(über)
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dermatoskopisches Bild eines kongenitalen melanozytären Nävus (globuläres Muster)	8
Abbildung 2: Dermatoskopisches Bild eines erworbenen melanozytären Nävus (retikuläres Muster)	10
Abbildung 3: Dermatoskopisches Bild eines atypischen melanozytären Nävus (22)	12
Abbildung 4: Inzidenz- und Mortalitätsraten des Melanoms mit Trend bis 2030 (51)	21
Abbildung 5: Melanom-Subtypen – a) superfiziell spreitendes Melanom, b) noduläres Melanom, c) Lentigo-maligna-Melanom, d) akrolentiginöses Melanom (22)	31
Abbildung 6: Eine Auswahl an Dermatoskopen (22)	45
Abbildung 7: Hauptkriterien (a) und Nebenkriterien (b) der 7-Point-Checklist (131)	51
Abbildung 8: Schritt 1 der Bildauswertung: Beurteilung der Nävuszellnävus-Anzahl	66
Abbildung 9: Schritt 2 der Bildauswertung (wenn vorhanden): Mustern der klinischen Melanom-Aufnahme	67
Abbildung 10: Schritt 3 der Bildauswertung: Analyse der dermatoskopischen Merkmale des Melanoms	67
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der österreichischen und italienischen Daten	72
Abbildung 12: Histogramm zum Diagnosealter mit Normalverteilungskurve	73
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Nävuszellnävus-Anzahl	73
Abbildung 14: Häufigkeiten der einzelnen Melanom-Diagnosen	74
Abbildung 15: Kreisdiagramm der Melanom-Lokalisationen	75
Abbildung 16: Grafische Darstellung des „atypischen Pigmentnetzwerkes“	76
Abbildung 17: Grafische Darstellung des „blau-weißlichen Schleiers“	77
Abbildung 18: Grafische Darstellung des „atypischen Gefäßmusters“	77
Abbildung 19: Grafische Darstellung der „unregelmäßigen Streifen“	78
Abbildung 20: Grafische Darstellung der „unregelmäßigen Pigmentierung“	78
Abbildung 21: Grafische Darstellung der „unregelmäßigen Punkte/Kügelchen“	79
Abbildung 22: Grafische Darstellung der „Regressionsstrukturen“	79
Abbildung 23: Grafische Darstellung der „Ulzeration“	80
Abbildung 24: Balkendiagramm der Punkteverteilung des 7-Point-Checklist-Scores	81

Abbildung 25: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * atypisches Pigmentnetzwerk“	84
Abbildung 26: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * blau-weißlicher Schleier“	85
Abbildung 27: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * atypisches Gefäßmuster“	86
Abbildung 28: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * unregelmäßige Streifen“	87
Abbildung 29: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * unregelmäßige Pigmentierung“	88
Abbildung 30: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * unregelmäßige Punkte/Kügelchen“	89
Abbildung 31: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Regressionsstrukturen“	90
Abbildung 32: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Ulzeration“	91
Abbildung 33: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * atypisches Pigmentnetzwerk“	97
Abbildung 34: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * blau-weißlicher Schleier“	98
Abbildung 35: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * atypisches Gefäßmuster“	99
Abbildung 36: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * unregelmäßige Streifen“	100
Abbildung 37: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * unregelmäßige Pigmentierung“	101
Abbildung 38: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * unregelmäßige Punkte/Kügelchen“	102
Abbildung 39: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Regressionsstrukturen“	103
Abbildung 40: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Ulzeration“	104

Abbildung 41: Vergleich der Boxplots der Melanom-Scores von PatientInnen mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“	116
Abbildung 42: Vergleich der Boxplots der Melanom-Scores von PatientInnen mit der Diagnose „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“	119
Abbildung 43: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Lokalisation * Geschlecht“	123
Abbildung 44: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Geschlecht“	124
Abbildung 45: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnosealter (Median) * Geschlecht“	125
Abbildung 46: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Geschlecht“	126
Abbildung 47: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Lokalisation * Nationalität“	129
Abbildung 48: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Nationalität“	130
Abbildung 49: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnosealter (Median) * Nationalität“	131
Abbildung 50: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Nationalität“	132
Abbildung 51: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Lokalisation * Nävuszellnävus-Anzahl“	135
Abbildung 52: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnosealter (Median) * Nävuszellnävus-Anzahl“	136
Abbildung 53: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Nävuszellnävus-Anzahl“	137

Anmerkung: Die Abbildungen 1 und 2 wurden dankenswerterweise von Frau Univ.-Ass.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Iris Zalaudek zur Verfügung gestellt. Die Abbildung 4 wurde freundlicherweise von der Bundesanstalt „Statistik Österreich“ genehmigt. Die Abbildungen 3, 5 und 6 wurden dankenswerterweise u. a. von Univ.-Prof. Dr. Soyer zur Verfügung gestellt. Die Abbildungen 8, 9 und 10 sind aus der internen Bilddatenbank der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie entnommen. Die Verwendung der Abbildung 7 aus dem 2012 veröffentlichten „Atlas of dermoscopy“ von Marghoob et al. im Kapitel „7-point checklist and the seven rules not to miss melanoma incognito“ von G. Argenziano (Figure 6e.11 auf Seite 129) wurde freundlicherweise vom Verlag „Informa Healthcare“ genehmigt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische TNM-Klassifikation des Melanoms (Tumordicke nach Breslow, Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen) (67 ,91)	36
Tabelle 2: Dermatoskopische Kriterien der Musteranalyse (48)	52
Tabelle 3: Angaben zu den gesammelten PatientInnen-Daten	62
Tabelle 4: Angaben zu den gesammelten Melanom-Daten	63
Tabelle 5: Einteilung von Stadium und Diagnose nach der Breslow-Tumordicke	69
Tabelle 6: Einteilung von Diagnose und Stadium durch die Breslow-Tumordicke	74
Tabelle 7: Chi-Quadrat-Tests „Nävuszellnävus-Anzahl * dermatoskopische Merkmale“	83
Tabelle 8: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Nävuszellnävus-Anzahl * dermatoskopische Merkmale“	92
Tabelle 9: Erster Teil (Spalte #1 bis #4) der asymptotischen Korrelationsmatrix zwischen den dermatoskopischen Merkmalen	94
Tabelle 10: Zweiter Teil (Spalte #5 bis #8) der asymptotischen Korrelationsmatrix zwischen den dermatoskopischen Merkmalen	94
Tabelle 11: Chi-Quadrat-Tests „Diagnose * dermatoskopische Merkmale“	96
Tabelle 12: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Diagnose * dermatoskopische Merkmale“	105
Tabelle 13: Kolmogorov-Smirnov-Test der Breslow-Tumordicke der Variante 1 (n = 220)	107
Tabelle 14: Kolmogorov-Smirnov-Test der Breslow-Tumordicke der Variante 2 (n = 175)	107
Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test der Breslow-Tumordicke aller Diagnosen	109
Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test der Breslow-Tumordicke mit Ausschluss der Diagnose „Melanoma in situ“	110
Tabelle 17: Kolmogorov-Smirnov-Test der Altersgruppe 1 (≤ 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“	112
Tabelle 18: Kolmogorov-Smirnov-Test der Altersgruppe 2 (> 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“	112

Tabelle 19: Mann-Whitney-U-Test der Altersgruppe 1 (≤ 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“	114
Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test der Altersgruppe 2 (> 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“	114
Tabelle 21: Kolmogorov-Smirnov-Test der 7-Point-Checklist-Scores der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“	117
Tabelle 22: Mann-Whitney-U-Test der 7-Point-Checklist-Scores zwischen den beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“	118
Tabelle 23: Kolmogorov-Smirnov-Test der 7-Point-Checklist-Scores der zwei Diagnose-Gruppen „Melanoma in situ“ und „invasives Melanom“	120
Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test der 7-Point-Checklist-Scores zwischen den Gruppen „Melanoma in situ“ und „invasives Melanom“	121
Tabelle 25: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Geschlecht * dermatoskopische Merkmale“	127
Tabelle 26: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Nationalität * dermatoskopische Merkmale“	133
Tabelle 27: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale	141

1 Einleitung

Im April 2016 ist im 152. Band des "JAMA Dermatology" (= Journal of the American Medical Association), einer monatlich erscheinenden Fachzeitschrift der Dermatologie, welche ihre Publikationen streng durch Peer-Reviews begutachten lässt, folgende Forschungsarbeit von Alan C. Geller und sechs weiteren Autoren erschienen: „Total nevi, atypical nevi and melanoma thickness: An analysis of 566 patients at 2 US centers". (4)

Für die Studie der Diplomarbeit „Morphologische Kriterien des Melanoms bei PatientInnen mit vielen Nävi versus wenigen Nävi“ war die Publikation von Geller et al. ein großer Ansporn. Die Analysen der 2016 publizierten Arbeit werden mit der Studienpopulation dieser Diplomarbeitsstudie verglichen und in zusätzlichen Aspekten weitergeführt.

Mit der Einleitung dieser Diplomarbeit soll ein Überblick in die Forschungsarbeit von Geller et al. „Total nevi, atypical nevi and melanoma thickness“ gewährt werden:

Die Idee der Studie war es, Zusammenhänge zwischen der Breslow-Tumordicke und melanozytären Nävi als einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Melanoms darzustellen. Damit sollten neue Erkenntnisse in Bezug auf die Melanom-Diagnose wie auch -Prognose gewonnen werden. Für die Analysen wurden die melanozytären Nävi in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt: in Nävuszellnävi und in atypische Nävi, die auch als dysplastische Nävi bezeichnet werden. (4)

Die Untersuchung, die 566 Melanom-PatientInnen aus den Jahren 2006 bis 2009 eingeschlossen hat, fand an zwei universitären Kliniken und einem medizinischen Zentrum in Kalifornien und Michigan, in den Vereinigten Staaten von Amerika, statt. Auf „Melanoma in situ“-Läsionen ist in dieser Forschung nicht eingegangen worden. Die Variablen der melanozytären Nävi wurden nach der Nävus-Anzahl in jeweils drei Kategorien unterteilt: bei den Nävuszellnävi in „0 bis 20“, „20 bis 50“ und „über 50“ Nävi und bei den atypischen Nävi in „0“, „1 bis 5“ und „über 5“ Nävi. Die Tumordicke der Melanome wurde dichtom eingeteilt: „ ≤ 2 mm“ und „ > 2 mm“. Die Gesamtanalyse fand unter der Bildung von zwei Altersgruppen, nämlich „ < 60 Jahre“ und „ ≥ 60 Jahre“, statt. Folgende Assoziationen wurden mithilfe der logistischen Regression geprüft: Alter, Geschlecht, Ethnie, Familienstand, Institution, Melanom-Lokalisation, Tumordicke,

Melanom-Typ des Dermatopathologie-Befundes, Durchführung der Selbst-Untersuchung, Anzahl der Besuche im Gesundheitswesen des vergangenen Jahres, Verfahren der Melanom-Diagnose und Art der Hautuntersuchung durch eine/n Mediziner/in. (4)

In weiterer Folge werden nur Ergebnisse der Studie von Geller et al. geschildert, die eine Relevanz für diese Diplomarbeit aufweisen:

Die meisten PatientInnen zeigten eine Nävuszellnävus-Anzahl von „0 bis 20“ (66 %), gefolgt von Fällen mit „20 bis 50“ Nävuszellnävi (21 %) und „über 50“ Nävuszellnävi (13 %). Beim Vergleich der zwei Altersgruppen ist aufgefallen, dass die jüngeren PatientInnen (< 60 Jahre) seltener „wenige Nävi“ aufweisen, in dieser Gruppe dafür aber von mehr Fällen bei der Nävuszellnävus-Anzahl „über 50 Nävi“ berichtet werden konnte. Bei PatientInnen „≥ 60 Jahre“ hat sich genau die gegenteilige Entwicklung präsentiert. Die Variablen „Alter“, „Geschlecht“ und „Melanom-Lokalisation“ ergaben bei der Analyse des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests in der Nävuszellnävus-Anzahl keine signifikanten Unterschiede. Geller und sein Forschungsteam haben zudem herausgefunden, dass die Nävuszellnävus-Anzahl speziell bei Lentigo-maligna-Melanomen geringer ausfällt. (4)

Bei den PatientInnen war in den meisten Fällen kein atypischer Nävus zu finden (73 %), jedoch wiesen 15 % „1 bis 5“ und 12 % „über 5“ atypische Nävi auf. Auch dieser Nävus-Typus erfährt in Gellers Studienkohorte einen deutlichen Abfall mit dem Alter. Der Chi-Quadrat-Test konnte wiederum keine Unterschiede zwischen der Anzahl der atypischen Nävi und den Variablen „Alter“, „Geschlecht“ und „Melanom-Lokalisation“ finden. Die meisten Lentigo-maligna-Melanom-PatientInnen zeigten keine atypischen Nävi. (4)

Die Regressionsanalyse lieferte einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer hohen Nävuszellnävus-Anzahl und dem gehäufteten Auftreten von atypischen Nävi. (4)

Bei PatientInnen mit „0 bis 20“ Nävuszellnävi ohne atypischen Nävus sind Melanome mit einer durchschnittlichen Tumordicke von 2,3 mm und bei den Fällen „über 50“ Nävuszellnävi ohne atypischen Nävus maligne Läsionen mit einem Tumordicke-Mittelwert von 1,1 mm diagnostiziert worden. Bei PatientInnen, die neben dem Aufscheinen von „20 bis 50“ Nävuszellnävi zumindest einen atypischen Nävus aufwiesen, konnten Melanome mit den höchsten Tumordicken gefunden werden. (4)

Anhand der logistischen Regressionsanalyse ist im Vergleich der zwei Altersgruppen auf den Zusammenhang zwischen der Nävuszellnävus- bzw. der atypischen Nävus-Anzahl und der Melanom-Tumordicke eingegangen worden. In der Altersgruppe „< 60 Jahre“ fand

sich eine interessante Assoziation: PatientInnen mit „vielen Nävuszellnävi“ wiesen weniger dicke Melanome als die Fälle mit „wenigen Nävuszellnävi“ auf. Auch bei der Assoziation zwischen der Anzahl von atypischen Nävi und der Tumordicke des Melanoms zeigte sich dasselbe Phänomen: PatientInnen „ohne“ atypische Nävi bekamen Melanome mit deutlich geringeren Tumordicken als bei Fällen mit „mehr als 5“ atypischen Nävi diagnostiziert. In der Altersgruppe „ ≥ 60 Jahre“ konnten diese Assoziationen nicht bestätigt werden. (4)

Zusammenfassend können die Ergebnisse der Studie „Total nevi, atypical nevi and melanoma thickness“ von Geller et al. folgendermaßen festgehalten werden:

Bei den meisten PatientInnen dieser Studienkohorte konnten „0 bis 20“ Nävuszellnävi und „keine“ atypischen Nävi gefunden werden. Vor allem bei älteren PatientInnen ist dieses Ergebnis vorherrschend. Außerdem ist in der Altersgruppe „ ≤ 60 Jahre“ eine prägnante Assoziation zwischen einer hohen Anzahl an Nävuszellnävi („über 50“) und Melanomen mit dünneren Tumordicken (≤ 2 mm) entdeckt worden. Beim Betrachten der „atypischen Nävus“-Anzahl gilt für diese jüngere PatientInnen-Kohorte auch die Assoziation zwischen dem Auftreten mehrerer atypischer Nävi („über 5“) und dem Vorkommen von Melanomen mit dickeren Breslow-Levels. (4)

Im Anschluss werden die Thematiken „melanozytäre Nävi“, „Melanom“ und „Dermatoskopie“ für ein besseres Verständnis dieser Forschungsrichtung bearbeitet. Mithilfe von Publikationen wird auf einige Aspekte der nachstehenden Studie eingegangen.

1.1 Melanozytäre Nävi

1.1.1 Definition

Das bekannte medizinische Nachschlagewerk „Pschyrembel“ beschreibt den Begriff „melanozytärer Nävus“ mit folgenden Worten: „Angeborene oder erworbene umschriebene benigne melanozytäre Fehlbildung der Haut von unterschiedlich ausgeprägter bräunlicher Pigmentierung mit genetischer Disposition.“ Bei dieser Definition muss noch ergänzt werden, dass nicht nur die Haut, sondern auch Schleimhäute betroffen sein können. (5)

In Altmeyers Enzyklopädie „Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin“ findet man für den Begriff „melanozytärer Nävus“ folgende Synonyme: Naevus naevocellularis, Nävozytennävus, Naevus pigmentosus naevocellularis, Nävuszellnävus und Pigmentnävus. Umgangssprachlich werden die Begriffe Muttermal und Leberfleck verwendet. (6)

Melanozyten, die im Stratum basale der Epidermis liegen, schützen durch das gebildete Pigment Melanin die DNA der epidermalen Keratinozyten (Hornzellen) vor der schädlichen UV-Strahlung. Mehrere, eine Einheit bildende Melanozyten, die zumeist keine verzweigten Ausläufer aufweisen, werden „melanozytäre Nävi“ genannt. Diese befinden sich im Allgemeinen am dermo-epidermalen Übergang und in der Dermis. Melanozytäre Nävi liegen nur sehr selten in tieferen Schichten. Durch das von den Melanozyten gebildete Pigment können die melanozytären Nävi verschiedene Farben annehmen, wie zum Beispiel: rot, hellbraun, dunkelbraun und schwarz. (7)

1.1.2 Einteilung

Melanozytäre Nävi werden in zwei große Klassen unterteilt: in die Nävuszellnävi, die angeboren oder erworben auftreten können, und die dermalen melanozytären Nävi. Letztere Gruppe, die aus dem blauen Nävus, Nävus Ota, Nävus Ito, Mongolenfleck und der erworbenen dermalen Melanozytose besteht, wird in diesem Kapitel nicht besprochen, da sie nicht Gegenstand dieser Diplomarbeit ist. (8)

1.1.3 Nävogenese

Der Prozess der Entstehung melanozytärer Nävi wird im Fachjargon als Nävogenese bezeichnet. Da sich dahinter eine äußerst komplexe Dynamik verbirgt, ist noch immer keine einheitliche Bezeichnung definiert. Bis dato bieten mehrere Konzepte der Nävogenese Grund für Diskussionen unter den DermatologInnen. Es steht aber fest, dass mehrere

Faktoren die Entstehung melanozytärer Nävi beeinflussen. Ein wichtiger endogener Faktor macht die genetische Determination mit den Komponenten Alter und Hauttyp aus. Die UV-Strahlung stellt einen exogenen Faktor dar. (9) Weitere exogene Faktoren bilden bullöse Erkrankungen, Kortison, Kortikotropin, Immunsuppression und Chemotherapie. Während der Pubertät und Schwangerschaft kann sich die Morphologie des melanozytären Nävus ändern. Beschrieben sind sowohl Größen- als auch Farbveränderungen. (10)

Im ersten Lebensjahr erscheinen die ersten erworbenen melanozytären Nävi. Beim Betrachten des Lebenszyklus der melanozytären Nävi fällt auf, dass die Nävuszellnävus-Anzahl im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt ihren Höhepunkt aufweist. Ab dem 60. Lebensjahr verschwinden von Zeit zu Zeit durch Regression und Involution immer mehr melanozytäre Nävi – dabei vor allem die des retikulären Typs. (9–11) Die Studien von MacKie et al., die anhand einer Studienpopulation aus Großbritannien zu diesem Thema publiziert haben, und vom Forschungsteam rund um Rokuhara mit dessen Publikation aus Japan bestätigen diesen dynamischen Lebenszyklus der melanozytären Nävi. (12, 13)

Melanozytäre Nävi können sowohl aus schon vorbestehenden Melanozyten als auch aus sogenannten Nävozyten, Melanozyten in Nestform, entstehen. Nävozyten entstammen Nävomelanoblasten, den Pigmentvorläuferzellen aus der Neuralleiste. Diese wandern in der Embryonalphase Richtung Epidermis und Dermis und erscheinen dort als Nävozyten. Laut einer Hypothese kommen Nävomelanoblasten der oberen Hautschichten Epidermis und Dermis aus epidermalen Melanozyten, wohingegen jene aus den tieferen Dermis-Abschnitten von Schwann-Zellen der Nerven abstammen. Cramer et al. postulierten dies vor 30 Jahren als „Aszendenstheorie“. (10)

Seit über einem Jahrhundert besteht nun schon die These von Unna, die als „Abtropfungstheorie“ bekannt ist. Die Nävus-Entstehung passiert demnach durch eine Vermehrung von Melanozyten an der Grenzzone zwischen Epidermis und Dermis, der Junktionszone. Danach kommt es zur Formation von Nestern, die des Weiteren zur Gänze in die Hautschichte der Dermis abtropfen können. Somit werden auch die verschiedenen Nävus-Lokalisationen in den Hautschichten erklärt, die den Nävi folgende Namen geben: Junktionsnävus, Compound-Nävus und dermaler Nävus. (14)

Diese zwei Hypothesen bauen auf dem Wissen der Histopathologie auf, wobei es immer zu Momentaufnahmen der Nävus-Beobachtung kommt und keine Rücksicht auf die komplexe Dynamik des Nävuszellnävus-Lebenszyklus genommen wird. (9)

Kittler et al. erwähnen in ihrer Forschung über Nävuszellnävi, dass melanozytäre Nävi sich möglicherweise auch in der horizontalen Ebene ausbreiten könnten. Das würde eine Erklärung für das Größenwachstum von Nävi liefern. (15)

Die Arbeitsgruppe rund um Zalaudek hat auf Basis von Beobachtungen in der Dermatoskopie ein „duales Konzept der Nävogenese“ entwickelt, um die dynamische Entwicklung von melanozytären Nävi im Gegensatz zu rein histopathologischen Überlegungen erfassen zu können. In dieser Theorie werden melanozytäre Nävi nach der Entstehungsart differenziert: Der endogene Entstehungsweg, der von einer genetischen Determination ausgeht, weist Nävi mit einem Pflasterstein- oder globulären Muster auf. Die hauptsächlich dermalen Melanozyten können entweder vertikal wandern oder bleiben immobil. Deren Lebenszyklus gestaltet sich stabil, was mit einem eventuell später negativen BRAF zu tun haben könnte. Den zweiten Weg beschreiten melanozytäre Nävi, die aufgrund von UV-Exposition exogen entstehen. Die vorwiegend epidermalen Melanozyten weisen ein retikuläres Muster auf und wandern in horizontalen Schichten. Das positive BRAF spiegelt einen dynamischen Lebenszyklus wider und wird als Melanom-Onkogen gesehen. (9, 16)

1.1.4 Klassifikation

Die Nävuszellnävi werden in zwei große Gruppen eingeteilt: in die angeborenen (kongenitalen) Nävi und in die im Laufe des Lebens erworbenen Nävi, die noch weiter in gewöhnliche und atypische/dysplastische Nävi unterteilt werden.

Angeborene (kongenitale) melanozytäre Nävi

Diese Gruppe von melanozytären Nävi ist entweder schon bei der Geburt vorhanden oder erscheint noch im Neugeborenenalter. Bei ungefähr 1 % aller Neugeborenen werden kongenitale melanozytäre Nävi beobachtet, die ein Leben lang auf der Haut zu finden sind. (17) Bei der Entstehung werden postzygotische Störungen intrauterin vermutet. (9) Es kommen bis zum zweiten Lebensjahr noch kleinere Nävi, sogenannte „tardive kongenitale melanozytäre Nävi“, vor, die klinisch wie histologisch angeborenen melanozytären Nävi gleichen und bei Jugendlichen mit einer Inzidenz von 6 bis 20 % zu finden sind. Die gutartigen Gewebstumore entstammen einer Sammlung aus Nävomelanozyten, die aus der Neuralleiste kommen. Je nach Nävusgröße im Erwachsenenalter teilt man kongenitale melanozytäre Nävi nach ihrem maximalen Durchmesser in kleine ($< 1,5$ cm), mittelgroße (1,5 bis 19,9 cm) und große Nävi (≥ 20 cm) ein. Kongenitale melanozytäre Riesenzellnävi, eine Sonderform der großen melanozytären Nävi, die bei 1:500.000 Lebendgeborenen

erscheint, nehmen definitionsgemäß eine große anatomische Region ein und sind im Hinblick auf das Entartungsrisiko als problematisch anzusehen. (17)

- **Klinik:** Kongenitale melanozytäre Nävi treten klinisch meistens als über 1,5 cm große Maculae oder Plaques mit Hypertrichose (= vermehrte Behaarung) und glatter Oberfläche auf. Sie präsentieren sich scharf begrenzt und sind gleichmäßig hell- bis dunkelbraun pigmentiert. Mit dem Wachstum des Kindes vergrößern sich auch dessen kongenitale melanozytäre Nävi. Größere Vertreter erscheinen mit einer unregelmäßigen Oberfläche wie z. B. in verruköser, papillomatöser, zerebriformer oder kopfsteinpflasterartiger Form und Farbvariationen. (17)
- **Dermatoskopie:** In der Auflichtmikroskopie werden für kongenitale melanozytäre Nävi folgende typische Muster beschrieben: das netzförmige, globuläre (= aus Pigmentschollen bestehend), homogen braune und gemischt netzförmig bzw. globuläre Muster (zentrale Schollen und periphere Netzstruktur). Außerdem gibt es Läsionen, die ein Gemenge aus dem netzförmigen, globulären und homogenen Muster aufweisen. Bei größeren kongenitalen melanozytären Nävi fällt meist ein strukturloses Areal mit einzelnen Abschnitten aus den verschiedenen Strukturelementen auf. Ein falsch positiver Melanomverdacht wird oft bei Läsionen mit dominanten dermalen Bereichen, die blaugrau erscheinen können, oder mit unregelmäßig pigmentierten Reteleisten gestellt. (18)
- **Histologie:** Histologisch wird der kongenitale melanozytäre Nävus in einen superfiziellen und einen tiefen Typ unterteilt. Beim „superfiziellen Typ“ sind die Melanozyten diffus, band- oder fleckförmig um Hautanhangsgebilde, Nervenbündel und Gefäße der oberen Dermis angeordnet. Die Melanozyten können sich einzeln oder in Strängen zwischen den Kollagenfasern des oberen Stratum retikulare befinden. Der „tiefe Typ“ kann sowohl bandförmig in der oberen Dermis als auch diffus im unteren Stratum retikulare bis in die Subkutis und in noch tiefere Schichten erscheinen. Im Bereich von epithelialen Adnexstrukturen, Nerven und Gefäßen können Melanozytennester bestehen. (19)



Abbildung 1: Dermatoskopisches Bild eines kongenitalen melanozytären Nävus (globuläres Muster)

Erworbene melanozytäre Nävi

Zu Beginn wird der gewöhnliche melanozytäre Nävus besprochen. Auf den atypischen melanozytären Nävus wird im Unterkapitel „Sonderform“ näher eingegangen. Bei hellhäutigen Menschen zählt der gewöhnliche melanozytäre Nävus zu den am häufigsten auftretenden Neubildungen. Bei mitteleuropäischen Erwachsenen werden im Schnitt zwanzig bis dreißig dieser benignen melanozytären Tumore am gesamten Körper gezählt. Meist wird ein Durchmesser von 2 mm gemessen. Vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter erfährt die Nävuszellnävus-Anzahl kontinuierlich einen Zuwachs. Dies ist auf den Einfluss der Sonnenexposition zurückzuführen. Kinder aus sonnenreichen Gegenden haben mehr Nävuszellnävi an den lichtexponierten Körperstellen als jene aus nördlichen Ländern. (17)

Es werden vier Formen des erworbenen melanozytären Nävus nach seinen Entwicklungsstadien unterschieden, die nicht alle durchlaufen werden müssen:

- **Lentigo simplex:** Das melanozytäre Initialstadium präsentiert sich als rund-ovale, mittel- bis dunkelbraune Makula mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern. Es erscheint an UV-exponierten Körperarealen und bleibt im Gegensatz zu Epheliden (= Sommersprossen) bestehen. (17)

Die Histologie bietet eine Hyperpigmentierung der Epidermis, dünne und verlängerte Reteleisten und eine Melanozyten-Zunahme in Form von Einzelformationen in der Basalschicht. (19)

- **Melanozytärer Nävus vom Junktions-*typ*:** Das Erscheinungsbild des Junktionsnävus sieht wie folgt aus: regelmäßige, rund bis ovale, mittel- bis dunkelbraun pigmentierte Makula. (17)

Beim Junktionsnävus ist histologisch eine Melanozyten-Vermehrung in regelmäßig geformten Nestern ($\geq$ drei Melanozyten) vor allem an den Spitzen der Reteleisten, aber auch in Einzelformationen an der Übergangszone von der Epidermis in die Dermis sichtbar. Die Hyperpigmentierung findet in der Basalzone statt. (19)

- **Melanozytärer Nävus vom Compound-*typ*:** Der Compound-Nävus zeigt sich als runde bis ovale Papel mit hell- bis dunkelbrauner Pigmentierung. Es können auch gleichzeitig Komponenten einer Papel und Makula gefunden werden. (17)

Die Melanozyten in Form von Einzelformationen und einheitlichen Nestern befinden sich beim Compound-Nävus, wie es der Name (englisch: „Mehrschichtigkeit“) schon verrät, an der dermo-epidermalen Übergangszone und in der Dermis. Die Reifung der Melanozyten passiert in der Dermis. (19)

- **Dermaler melanozytärer Nävus:** Die letzte Form der melanozytären Nävi, die auch „Nävus Unna“ genannt wird, erscheint als scharf begrenzter, hautfarbener Knoten, der eine regelmäßige Oberfläche zeigt. Es können halbkugelartig vorgewölbte, papillomatöse und pendulierende Nävi auftreten. (17)

In der Histologie zeigen sich Melanozyten in Strängen und Nestern in der dermalen Hautschichte. Die Läsionen, die tief in das Stratum reticulare reichen können, präsentieren vielfach pseudovaskuläre Strukturen. Melanozyten können mehrkernig erscheinen. Dieses letzte Entwicklungsstadium kann „Alterserscheinungen“ aufweisen, wie zum Beispiel Fettgewebismetaplasien. (19)

Dermatoskopie erworbener melanozytärer Nävi: In der Auflichtmikroskopie sind folgende drei Strukturkomponenten für erworbene melanozytäre Nävi charakteristisch: das Pigmentnetzwerk, Schollen und strukturlose Areale. In vielen Fällen sind zwei oder drei dieser Komponenten aufzufinden, wobei immer ein Anteil am größten erscheint. Wenn die Läsion an einer gedachten Achse gespiegelt wird, sollten sich die dabei entstehenden

Hälften und die darin angeordneten Strukturelemente deckungsgleich, ergo symmetrisch, darstellen. Es können zudem noch weitere Strukturelemente wie beispielsweise verzweigte Streifen (verbunden mit einem regelmäßigen Pigmentnetzwerk), Punkte, pseudofollikuläre Öffnungen, Gefäßstrukturen und Pseudohornzysten enthalten sein. Das Pigmentnetzwerk präsentiert sich als feines und regelmäßiges Netz, das wabenartig aussieht. In zentralen Läsionsanteilen ist dieses teilweise durch stark pigmentierte Keratinozyten nicht sichtbar. Pflastersteinartig angeordnete Schollen geben einen starken Hinweis auf die Benignität der Läsion. Das zentrale Muster von papillomatösen melanozytären Nävi, das aus dicht aggregierten Schollen besteht, wird als „globulär“ bezeichnet. Compound-Nävi stellen sich meist mit einem 2-Komponenten-Muster dar: zentrale bräunliche Schollen mit einer Netzstruktur am Rand der Läsion. Beim Aufweisen mehrerer Strukturkomponenten ist manchmal eine mäßige Asymmetrie vorhanden. Bei einer asymmetrischen Mehrkomponenten-Läsion muss immer an das Vorhandensein eines Melanoms gedacht werden. (18)



Abbildung 2: Dermatoskopisches Bild eines erworbenen melanozytären Nävus (retikuläres Muster)

Sonderform „atypischer melanozytärer Nävus“

Als Synonyme sind oft die Begriffe „dysplastischer Nävus“ und „Clark-Nävus“ zu lesen. Bis dato gibt es keinen Konsensus für eine einheitliche Nomenklatur dieser Hauterscheinung. (9) Kittler und Tschandl brachten 2013 eine Publikation heraus, in der sie vorgeschlagen haben, den Begriff des „dysplastischen Nävus“ aus dem dermatologischen Wortschatz zu streichen. Diese gängige Bezeichnung bei unklaren Nävuszellnävus-Diagnosen hat keinesfalls etwas mit dem Begriff „Dysplasie“ aus der Pathologie zu tun, der ein Zwischenstadium zwischen einer gutartigen und bösartigen Läsion beschreibt. Damit ist eher eine Läsion gemeint, die sich klinisch und histologisch anders als die übrigen Nävi der Patientin/des Patienten darstellt und aus mehreren Komponenten unregelmäßig aufgebaut ist. (20) Laut „Pschyrembel“ wird der „atypische Nävuszellnävus“ folgendermaßen definiert: „Melanozytärer Nävus mit erhöhter Tendenz zur malignen Entartung und Entwicklung eines Melanoms“. (5)

- **Klinik:** Diese Sonderform der erworbenen melanozytären Nävi weist einen größeren Durchmesser als gewöhnliche melanozytäre Nävi auf. Außerdem sind Variationen im Pigmentierungsmuster und der Form auffallend. Dadurch können einige Kriterien der „ABCD-Regel“, die für die Beurteilung von pigmentierten Hautläsionen verwendet wird, das Muster eines Melanoms erkennen lassen. (17)
- **Dermatoskopie:** Die auflichtmikroskopische Beobachtung kann sich bei atypischen melanozytären Nävi sehr variantenreich darstellen: Hell- bis dunkelbraune und schwarze Farbtöne können sich innerhalb der Läsionen symmetrisch oder auch asymmetrisch zeigen. Zudem können Strukturelemente wie retikuläre Muster, Punkte, Schollen und Globuli enthalten sein. Ebenso sind einzeln stehende Netzwerkfragmente und abrupte Pigmentierungsabbrüche in atypischen Nävi keine Seltenheit. Stärker pigmentierte Areale sind entweder zentral oder exzentrisch vorhanden und können in Kombinationen mit anderen Farben oder hypopigmentierten Bereichen erscheinen. Blaugraue Punkte können in der Läsion zu finden sein, wenn die Dermis vom atypischen Nävus mitbetroffen ist. Regressionsstrukturen mit dem „Peppering“-Zeichen (= pfefferartiges Aussehen) sind sichtbar, wenn es zu einem Trauma dieses Areals gekommen ist. Kapillargefäße, ob kurz gerad-, bogen- oder punktförmig, sind gleichmäßig auf der Läsion verteilt. (21)

- **Histologie:** Histologisch werden die atypischen melanozytären Nävi, die vermutlich einen proliferativen Abschnitt in der Entwicklung von erworbenen Nävi durchlaufen, in zwei Typen, und zwar in den Junktionsnävus und in den atypischen Nävus vom Compound-Typ, eingeteilt. Beim „atypischen Junktionsnävus“ zeigen sich unregelmäßige Melanozyten in kleinen Nestern oder einzeln angeordnet an der dermo-epidermalen Übergangszone und manchmal auch in der suprabasalen Dermis. Brückenbildungen zwischen den Nestern der Melanozyten, die spindelig oder epitheloid geformt sind, sind möglich. Nur bei manchen Pigmentzellen sind Zeichen einer „Atypie“, wie unregelmäßige hyperchromatische Kerne, zu sehen. Beim „atypischen Compound-Nävus“ befinden sich die heranreifenden Melanozyten in der Junktionszone und Dermis. Das Stroma (= Interstitium) stellt sich mit lymphoidzelligen Infiltraten und konzentrischer bzw. lamellärer Fibroplasie verändert dar. (19)

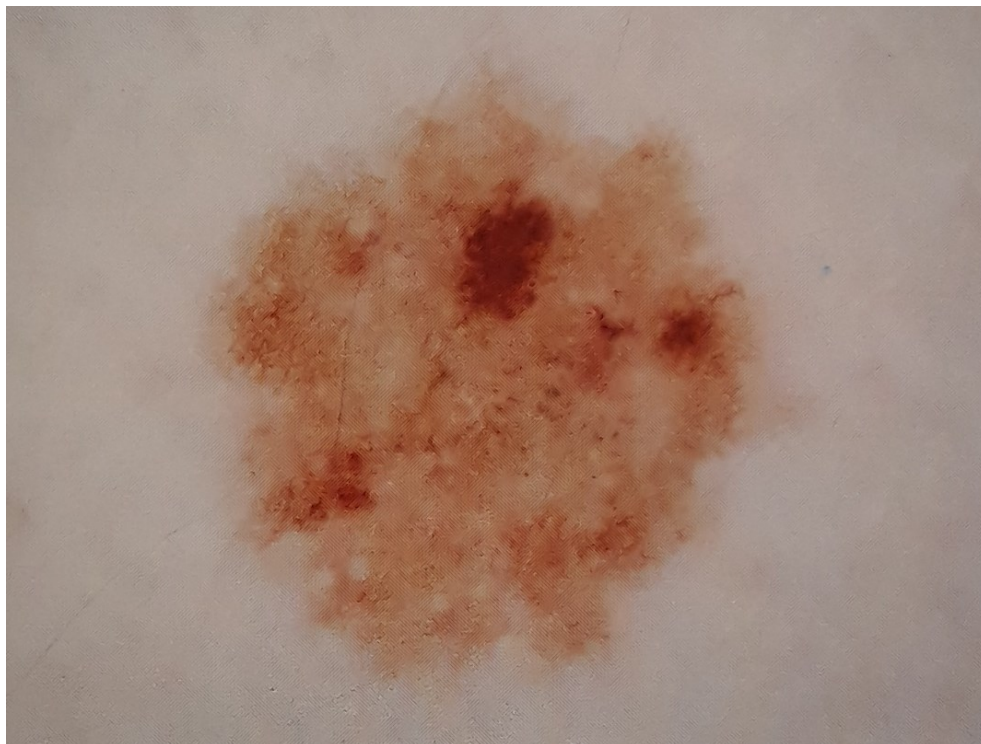


Abbildung 3: Dermatoskopisches Bild eines atypischen melanozytären Nävus (22)

1.1.5 Weitere Aspekte zu melanozytären Nävi

Die Mikromorphologie von melanozytären Nävi ist verschiedenen Einflussfaktoren ausgesetzt, was eine große Herausforderung in der klinischen Tätigkeit darstellt.

Das Alter ist der erstgenannte Faktor, der besprochen wird. Bis zum Kindesalter kommen kongenitale und erworbene melanozytäre Nävi oft in höheren Epidermisschichten vor und

weisen reifende Melanozyten auf, was differenzialdiagnostisch an eine „Melanoma in situ“-Läsion denken lässt. Dieser rein physiologische Prozess wird als „kongenitales Pseudomelanom“ bezeichnet. Zudem sind in Nävuszellnävi älterer PatientInnen häufiger Zeichen der Atypie zu sehen, was durch die UV-Exposition während des gesamten Lebens erklärt werden kann. (23)

Bei jüngeren Erwachsenen zeigte sich in der Forschungsarbeit von English et al. eine höhere Anzahl an melanozytären Nävi als bei älteren Menschen. Zudem war die Zahl bei Frauen im Vergleich zu Männern gering erhöht. (24)

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass bei der Nävuszellnävus-Anzahl auch eine genetische Komponente mitspielt. Zu diesem Schluss ist die australische Zwillingsstudie von Lee et al. gekommen. (25)

Eine andere Publikation von Zalaudek et al. stellte fest, dass melanozytäre Nävi bei jungen Menschen vermehrt ein globuläres Muster mit einheitlicher Pigmentierung aufweisen und bei älteren Personen ein retikuläres und/oder homogenes Muster, das eine zentrale Hyperpigmentierung zeigen kann. (26)

Laut Halpern passieren Veränderungen in den Nävi vor allem bei älteren PatientInnen. (27)

Die Lokalisation der Läsion stellt einen ebenso wichtigen Einflussfaktor dar. Die Mikromorphologie von melanozytären Läsionen stellt sich bei akralen melanozytären Nävi und Nävi vom genitalen Typ, zu dem auch die Bereiche der Leisten, Axillae, Ellenbeugen, Mamillen und des Nabels gehören, anders dar. Bei akralen Nävi steigen die Melanozyten säulenartig auf und genitale Nävi weisen große Nestformationen, die kräftig pigmentiert erscheinen können, auf. (23)

Eine streifige Repigmentierung der Narbe kann nach einer inkompletten Nävuszellnävus-Exzision auftauchen, was der Läsion den Namen „Nävus recurrens“ gibt. Vermutlich kann dieser Prozess der physiologischen Geweberegeneration zugeschrieben werden. Dabei migrieren benachbarte Melanozyten zum Ort des entfernten melanozytären Nävus. (23)

UV-Strahlen können zu melanomsimulierenden Morphologien in den melanozytären Nävi führen. Hierbei steigen vergrößerte Melanozyten mit dendritischer Erscheinung intraepidermal auf. Ähnliche Veränderungen, wie die durch UV-Exposition ausgelöst, können bei mechanischen Irritationen der Haut (Kratzen, Tapen) entstehen. (23)

Bei Schwangeren können sowohl eine stärkere Pigmentierung der Läsion als auch deren Vergrößerung entdeckt werden. Durch den Einfluss der Hormone weisen melanozytäre Nävi Dysplasie-Zeichen auf. (23)

Während der Therapie mit Immunsuppressiva und Zytostatika erhöht sich die Zahl der Nävuszellnävi, und zusätzlich werden mehr atypische melanozytäre Nävi festgestellt. (23)

Es existieren einige Forschungen, die das Thema „Nävuszellnävus“ im Zusammenhang mit den Hauttypen behandeln.

Witt und seine Forschungsgruppe haben in ihrer Publikation unter anderem nach Unterschieden der Nävuszellnävus-Anzahl bei PatientInnen mit verschiedenen Hauttypen (nach Fitzpatrick definiert) gesucht und diese auch wie folgt gefunden: Menschen dieser Studienpopulation, die gerne in der Sonne liegen, zeigten tendenziell mehr Nävi. Zudem ist aufgefallen, dass bei den Fällen mit Hauttyp II und III signifikant mehr melanozytäre Nävi als in den Gruppen mit Hauttyp I und IV gefunden worden sind. Ein weiterer Aspekt war die zunehmende Sonnenaffinität von Menschen von Hauttyp I bis IV. (28)

Eine weitere Studie aus Deutschland berichtete über Signifikanzen bei der Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl in Bezug auf die Hauttypen I bis IV. Probanden mit Hauttyp III und vor allem mit Hauttyp II wiesen deutlich mehr Nävuszellnävi auf. Bei den übrigen Fällen (Hauttyp I und IV) dominierte die Gruppe der wenigen „Nävuszellnävi“. (29)

Speziell bei Kindern des Hauttyps II wird vermutet, dass melanozytäre Nävi durch die UV-Strahlung besonders früh entstehen. (9)

Eine schwedische Publikation, die sich mit der Anzahl von melanozytären Nävi bei Volksschulkindern beschäftigt hat, fand für ihre Studienkohorte heraus, dass hellhäutige und blauäugige Kinder signifikant höhere Nävuszellnävus-Zahlen aufwiesen. Bei rothaarigen Kindern wurden im Vergleich dazu interessanterweise weniger Nävi gezählt, was wahrscheinlich mit einer geringeren UV-Exposition erklärt werden kann. (30)

Die schwedische Population einer anderen Forschungsarbeit zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Nävuszellnävus-Anzahl und dem Alter bzw. Geschlecht. Menschen mit atypischen Nävi zeigten generell eine höhere Nävus-Zahl und sind als hellere Hauttypen (nach Fitzpatrick) identifiziert worden. (31)

Außerdem sind die Lokalisierungstendenzen von melanozytären Nävi durch einige Forscherteams analysiert worden:

Eine Untersuchung von Autier et al. mit 628 europäischen Kindern hat die Lokalisation von kleinen zu großen melanozytären Nävi verglichen. Große Nävuszellnävi sind öfter am Stamm und den Schultern als an anderen Körperbereichen detektiert worden. Zudem ist ein prägnanter Unterschied zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht aufgefallen. Buben zeigten kleine melanozytäre Nävi vermehrt am Stamm, an den Schultern und im Kopf-Hals-Bereich. Bei Mädchen ist ein großer Anteil der Nävuszellnävi an den unteren Extremitäten gefunden worden. Beim Melanom ist genau derselbe geschlechtsspezifische Aspekt in der Lokalisation erforscht. (32)

Gallagher und seine Forschungsgruppe haben mit ihrer Studie gezeigt, dass Kinder beider Geschlechter mit zunehmendem Alter mehr melanozytäre Nävi präsentierten. Bei Buben sind diese gehäuft am Kopf, Hals und Stamm aufgetreten, wohingegen die Nävuszellnävi bei Mädchen vermehrt am Ober- und Unterschenkel erschienen sind. (33)

In der schon erwähnten schwedischen Studie waren die zwei häufigsten Lokalisationen melanozytärer Nävi der Stamm und die laterale Seite des Arms. (30)

Zum Abschluss der Forschungspräsentation wird die Arbeit von Walter et al. vorgestellt, die einen Zusammenhang zwischen der Nävuszellnävus-Anzahl und der Größe bzw. dem Gewicht vermutet hat. Die Analyse von 472 australischen Jugendlichen hat ergeben, dass nur eine schwache Wechselbeziehung zwischen der Anzahl der melanozytären Nävi und den Variablen Größe und Gewicht besteht. (34)

1.1.6 Risikoabschätzung der einzelnen Nävi-Formen

In diesem Kapitel wird das Risiko verschiedener Nävus-Formen in Bezug auf das Entwickeln eines Melanoms abgeschätzt. Melanozytäre Nävi stellen sich einerseits als Melanom-Vorläufer und -Indikatoren für die Risikoschätzung dar, andererseits können sie maligne Läsionen simulieren und präsentieren damit einige Differenzialdiagnosen des Melanoms.

Melanom-Vorläufer

Als Vorläufer eines Melanoms kommen sowohl kongenitale als auch erworbene gewöhnliche und atypische melanozytäre Nävi in Frage. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass nur 20 bis 30 % der histologisch begutachteten Melanome von einem

melanozytären Nävus abstammen. Der Großteil der Melanome erscheint de novo, ohne einen dazugehörigen Nävuszellnävus. (35)

Nävus-assoziierte Melanome stammen zu 60 % von kongenitalen dermalen Nävi, zu 15 % von Nävi des Compound-Typs und vermutlich nur zu 10 % von atypischen Nävi ab. (36)

In der Studie von Bauer et al. ist eine Forschung von Tsao et al. zitiert worden, die die jährliche Transformationsrate eines melanozytären Nävus in ein Melanom in zwei verschiedenen Risikogruppen angab: Bei PatientInnen unter 40 Jahren lag die Rate bei 1:200.000. Jedoch sank diese bei Männern über 60 Jahren deutlich (1:33.000). Der Grund dafür soll die höhere Nävuszellnävus-Anzahl und die niedrigere Melanom-Inzidenzrate in der jüngeren Gruppe sein. In der Gruppe der älteren PatientInnen dreht sich das Verhältnis um. Das Risiko eines einzelnen melanozytären Nävus, sich in ein Melanom zu transformieren, ist gering: Bei 20-jährigen Männern beläuft sich das Lebenszeitrisiko für ein Melanom bei 1:3164. Bei Frauen desselben Alters wird die Gefahr auf 1:10.800 geschätzt. (37)

In einer Leitlinie zu „melanozytären Nävi“ liegt das Risiko für das Entwickeln eines Melanoms in erworbenen melanozytären Läsionen bei 1:3.000 bis 1:10.000 Nävi, was dieselbe Risikoangabe wie für den blauen melanozytären Nävus widerspiegelt. Für atypische Nävi fällt dieses Verhältnis niedriger aus. (1:200–500 Nävi). (17)

Eine systematische Übersichtsarbeit von Krengel et al. hat aus den Studienkohorten der vierzehn analysierten Studien ein Melanom-Risiko von 0,7 % bei Vorhandensein von kongenitalen melanozytären Nävi berechnet. Das Melanom-Risiko kongenitaler Nävi hängt besonders von deren Größe ab. Kongenitale melanozytäre Riesenzellnävi weisen das größte Risiko zur Entartung auf und werden meist in der Kindheit bis zur Pubertät diagnostiziert. Aus den Daten konnte entnommen werden, dass diese PatientInnen ein 465-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Melanoms aufgewiesen haben. (38)

Die Forschungsgruppe rund um Egan hat ihre Studie unter anderem auf große kongenitale melanozytäre Nävi bezogen und ist zum Ergebnis gekommen, dass 2 von 3 dieser Nävi aufgrund des Wachstums in tieferen Hautschichten sehr lange unerkannt bleiben und sich ihre Prognose bei der Diagnosestellung damit negativer darstellt. (39)

Die Leitlinie der „Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ beschreibt für kongenitale melanozytäre Nävi folgende Risiken: Kleine und mittelgroße kongenitale Nävi wandeln sich in 1 % der Fälle zu Melanomen um und bei großen kongenitalen Nävi ist der Übergang in 5 bis 10 % beschrieben. (17)

Risikoschätzer für die Melanom-Entstehung

Erworbene gewöhnliche und atypische melanozytäre Nävi werden als essentielle Risiko-Indikatoren eingesetzt.

In der Studie von Garbe et al. ist festgehalten, dass die Nävuszellnävus-Anzahl am ganzen Körper den wichtigsten Risikoindikator für die Genese eines Melanoms darstellt. Dabei ist ein relatives Risiko von 7,6 für Menschen mit über 100 melanozytären Nävi im Vergleich zu einer Gruppe mit ≤ 10 Nävi angegeben worden. Ebenso bedeutsam stellte sich das Vorhandensein von mindestens 5 atypischen melanozytären Nävi dar. In diesem Fall lag das relative Risiko entgegen der Gruppe, die keine atypischen Nävi aufgewiesen hat, bei 6,1. Das Vorhandensein vieler aktinischer Lentigines, auch als Lentigines seniles bezeichnet, zählt auch zu den Risikofaktoren. (40)

Die Meta-Analyse der Risikofaktoren eines Melanoms von Gandini und ihrem Team lieferte ähnliche Ergebnisse: Das relative Risiko ist beim Vorhandensein von über 100 melanozytären Nävi im Vergleich zu Menschen, die wenige Nävi aufgewiesen haben, bei 6,9 zu finden gewesen. Für das Vorhandensein atypischer Nävi im Vergleich zum Fehlen dieser Nävi wurde ein Wert von 6,4 angegeben. Nävuszellnävi sind mit UV-Exposition und stattgehabten Sonnenbränden assoziiert, was ein hohes Melanom-Risiko darstellt. (41)

Eine erhöhte Nävuszellnävus-Anzahl als Risikoindikator für das Melanom gilt vor allem für die zwei Subtypen „superfiziell spreitendes Melanom“ und „noduläres Melanom“. Im Gegensatz dazu ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem „Lentigo-maligna-Melanom“ und den Faktoren Hauttyp bzw. Haarfarbe zu erkennen. (42)

Die Studienformation um Carey hat sich mit atypischen melanozytären Nävi als Melanom-Präkursoren beschäftigt. Familien mit dem gehäuften Auftreten von atypischen Nävi, die kein Melanom in der Familienanamnese angegeben haben, wiesen eine Melanom-Inzidenz von 413/100.000 PatientInnenjahre auf. In Familien mit atypischen Nävi und positiver Familienanamnese ist eine prägnant höhere Inzidenzrate gefunden worden (2.779/100.000 PatientInnenjahre). (43)

Melanom-Simulatoren

Melanom-Simulatoren werden auch als „Pseudomelanome“ bezeichnet. Definiert sind diese Läsionen als benigne melanozytäre Proliferationen, die in puncto klinischer und histologischer Erscheinung Melanome nachahmen können. Gerade weil das Auftreten der Melanom-Simulatoren als selten beschrieben wird, sollten diese Läsionen stets als Differenzialdiagnosen des Melanoms in Betracht gezogen werden.

Der wohl bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist der „Spitz-Nävus“, der in 1 % der histopathologischen Befunde von melanozytären Nävi zu finden ist. Bei Kindern kommt dieser meist in der Gesichtspartie vor. Einen Spitz-Nävus von einem Melanom zu differenzieren ist eine schwierige Aufgabe für DermatologInnen, aber die Anwendung eines Dermatoskops leistet dabei große Hilfe. „Rezidivnävi“ zählen ebenso zu den Pseudomelanomen. Dabei bildet sich im Narbengewebe eines nicht vollständig entfernten melanozytären Nävus erneut ein Nävuszellnävus. Aufgrund des Wachstums im Narbenbereich erscheint dieser atypisch. (44) Wichtig zu wissen ist aber, dass Melanome sich auch in Narben (vor allem nach Brandverletzungen) entwickeln können. (45)

Auch Nävuszellnävi an speziellen Lokalisationen, wie z. B. an den Akren (Hände und Füße) und entlang des Milchleistenbereichs zu Zeiten der Embryonalentwicklung (Brust, Axilla, Nabel, Genitalbereich) werden oft als melanomverdächtig eingestuft. (44)

Durch Veränderungen der Mikromorphologie des melanozytären Nävus stellen folgende Läsionen weitere Melanom-Simulatoren dar: durch UV-Strahlung veränderte melanozytäre Nävi, irritierte Nävi (durch Trauma oder Kratzartefakte), Nävuszellnävi von Schwangeren, melanozytäre Nävi bei PatientInnen unter laufender Therapie von Immunsuppressiva und Zytostatika, Naevi caerulei (= blaue Nävi) und Nävuszellnävi von älteren Personen. (23)

Die Exzision der Läsion sollte im Falle einer nicht sicheren Differenzierung des melanozytären Nävus von einem Melanom im Rahmen der Diagnostik (Klinik und Dermatoskopie) erfolgen. (44) Mithilfe des histopathologischen Befundes, der in der Diagnosesicherung des Melanoms nach wie vor den Goldstandard darstellt, kann eine differenziertere Erkenntnis zur Diagnose gewonnen werden. (46)

1.2 Das Melanom

1.2.1 Definition

Im klinischen Wörterbuch „Pschyrembel“ wird das Melanom mit folgendem Wortlaut definiert: „Maligner neuroektodermaler Tumor mit steigender Inzidenz in Zusammenhang mit hoher Sonnenbelastung der Haut (insbesondere Sonnenbrände). Der Anstieg der Inzidenzrate ist höher als der Anstieg der Mortalitätsrate. Das Melanom geht in der Regel von Melanozyten der Haut und in seltenen Fällen von Melanozyten der Schleimhaut, Uvea, Konjunktiva und Hirnhaut aus.“ (5)

Das Melanom, das von einigen Autoren als der „Schwarze Tod“ der Neuzeit bezeichnet wird, wird aufgrund der steigenden Inzidenzraten auch in der zeitgenössischen Literatur in Werken von Charles Bukowski, T. C. Boyle und Stephen King thematisiert. (47)

1.2.2 Epidemiologie

Das Melanom kommt hauptsächlich in der hellhäutigen Bevölkerung vor. Nur selten (0,2 bis 0,4 Fälle pro 100.000 Einwohner) wird es bei Afrikanern und Asiaten entdeckt, bei denen die Malignome zumeist an nicht UV-exponierten Körperarealen wie die Schleimhäute, Hand- und Fußflächen zu finden sind. Die Geschlechter sind gleich häufig betroffen. (48) Das Durchschnittsalter von Melanom-PatientInnen liegt bei 63 Jahren, aber auch bei den jungen Erwachsenen (überwiegend junge Frauen) zählt der „schwarze Hautkrebs“ zu den häufigsten malignen Tumorarten. (49) Studien aus den USA geben an, dass circa 1 bis 4 % aller Melanome in der Gruppe der unter 20-Jährigen vorkommen. (50)

Wenn man die Krebsprävalenz des Österreichischen Krebsregisters betrachtet, fällt auf, dass sowohl in der Gesamtberechnung als auch in den geschlechterspezifischen Kalkulationen Hauttumore an vierter Stelle stehen – bei Frauen hinter Mamma-, Kolon- und Cervixkarzinom und bei Männern nach Prostata-, Kolo- und Urothelkarzinom. (51) Obwohl das Melanom nur circa 5 bis 10 % der Hauttumore ausmacht, sind 90 % der Hautkrebs-Todesfälle dieser bösartigen Tumorerkrankung zuzuschreiben. (52)

Laut Statistik Austria haben 2015 mindestens 1.779 Menschen in Österreich die Diagnose eines Melanoms gestellt bekommen, was 21 Fällen pro 100.000 Einwohnern entspricht und somit 5 % aller Krebsneuerkrankungen darstellt. (51) Das Wort „mindestens“ soll implizieren, dass dem Österreichischen Krebsregister in den letzten Jahren viele Melanom-Fälle

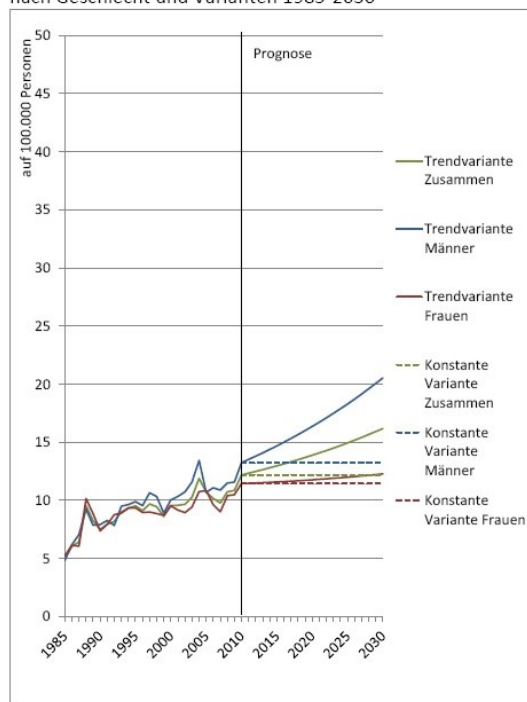
entgangen sind. Grund dafür könnte die vermehrte Melanom-Behandlung bei niedergelassenen FachärztInnen sein, die vermutlich in vielen Fällen keinen Eintrag in das Krebsregister der Statistik Austria veranlasst haben. (53)

Stellvertretend für viele Länder sind die Melanome in Österreich bei Männern am öftesten am Stamm und bei Frauen an den unteren Extremitäten diagnostiziert worden. (51, 54, 55) Zwei Studien haben gezeigt, dass es eine starke Verbindung zwischen dem Melanom an einer bestimmten Körperstelle und der dort detektierbaren Nävuszellnävus-Anzahl gibt. (56, 57) Im letzten Jahrzehnt ist die Inzidenzrate bei beiden Geschlechtern angestiegen: bei Frauen um 12 % und bei Männern sogar um 48 %. Tirol und Kärnten sind die Spitzenreiter bei den Inzidenzzahlen, und Burgenland und Wien stellen die Schlusslichter der österreichischen Bundesländer dar. Fast 50 % der Melanome sind in einem frühen, lokalisierten Tumorstadium diagnostiziert worden. Dank der guten Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten stieg die Überlebensrate von 1998 bis 2015 stetig: 1-Jahres-Überleben von 91 auf 95 % und 5-Jahres-Überleben von 82 auf 85 %, wobei Frauen etwas bessere Chancen aufweisen konnten. (51)

Die skandinavischen Länder wie Norwegen, Schweden und Dänemark weisen die höchste Steigerung der Melanom-Inzidenz von ganz Europa auf. Da die Bewohner aus Südeuropa eine stärker pigmentierte Haut haben, sind die mediterranen Länder durch die niedrigsten Inzidenzraten gekennzeichnet. Bemerkt werden muss, dass auch diese Länder einen generellen Anstieg der Melanom-Inzidenz verzeichnen. Diese Angaben stellen ein deutliches Nord-Süd-Gefälle dar, was einerseits, wie schon erwähnt, durch den Hauttyp und andererseits durch Unterschiede in den Freizeitgewohnheiten erklärt werden kann. Weltweit gesehen sind die höchsten Inzidenzraten des Melanoms (50–60 Fälle pro 100.000 Einwohner) in Neuseeland und Australien zu finden. Dort zählt das Melanom zu den häufigsten Malignomen. Queensland, das in Australien nahe am Äquator liegt, zählt mit 60 Fällen pro 100.000 Einwohnern zu den Spitzenreitern der Melanom-Inzidenzraten. (58)

Der weltweite Anstieg der Inzidenzrate des Melanoms wird durch eine erhöhte UV-Exposition und bessere Vorsorgeuntersuchungen argumentiert. (59)

Altersstandardisierte Inzidenzraten Österreich
nach Geschlecht und Varianten 1985-2030



Altersstandardisierte Mortalitätsraten Österreich
nach Geschlecht und Varianten 1985-2030

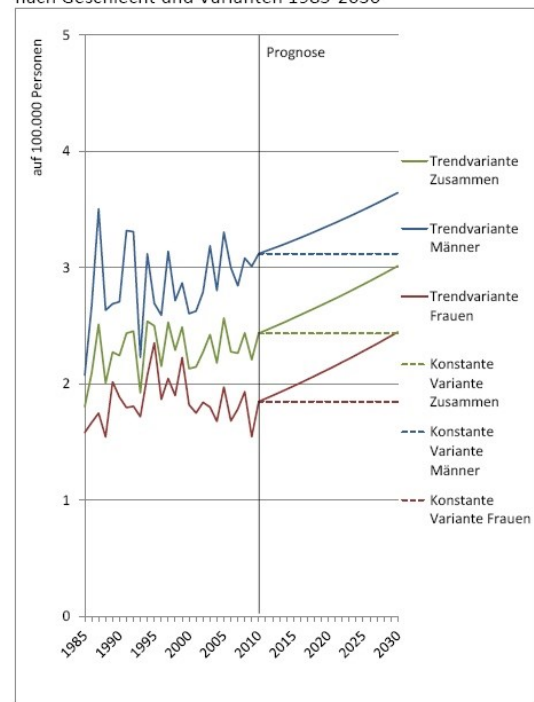


Abbildung 4: Inzidenz- und Mortalitätsraten des Melanoms mit Trend bis 2030 (51)

2015 sind laut den Aufzeichnungen der „Statistik Austria“ 362 ÖsterreicherInnen aufgrund eines Melanoms verstorben, was 2 % aller Krebssterbefälle entspricht. Die Sterblichkeitsrate ist im letzten Jahrzehnt relativ stabil geblieben. (51) Die Mortalitätsraten weisen Unterschiede bei den Geschlechtern auf: Männer werden laut der Studie von Kölmel et al. mit Melanomen eines höheren Breslow-Levels diagnostiziert und versterben deshalb früher daran als Frauen. (60)

Ein gutes Zeichen stellt das Faktum dar, dass die Mortalitätsraten im Vergleich zu den Inzidenzraten weniger stark steigen. Es ist zu vermuten, dass die Mortalitätszahlen weiterhin relativ stabil bleiben. Als Grund dafür kann die bessere und vor allem frühere Diagnose des Melanoms inklusive günstigerer Prognose genannt werden. (58)

1.2.3 Ätiologie

Das Melanom stellt eine multifaktorielle Krebserkrankung dar. Sowohl die genetische Prädisposition als auch Umweltfaktoren spielen bei der Melanom-Entstehung eine große Rolle. Die kumulative UV-Exposition ist dabei der wichtigste Auslöser.

Genetische Faktoren

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ◆ Heller Hauttyp (nach Fitzpatrick) | ◆ Vorhandensein von atypischen Nävi |
| ◆ Helle Haar- und Augenfarbe | ◆ Melanom-Fälle innerhalb der Familie |
| ◆ Vorhandensein von Epheliden | ◆ Familiäres atypisches Nävus-Syndrom |
| ◆ Fähigkeit zum Bräunen | ◆ Xeroderma pigmentosum |
| ◆ Neigung zum Sonnenbrand | ◆ Positive Hautkrebs-Eigenanamnese |
| ◆ Aufweisen vieler melanozytärer Nävi | (61, 62) |

Umwelteinflüsse

- | | |
|--------------------------------------|--|
| ◆ Kumulative UV-Exposition | ◆ Strahlentherapie |
| ◆ Geographischer Breitengrad | ◆ Chronische Sonnenschäden: Lentigo senilis, Poikiloderma, aktinische Keratose |
| ◆ Sonnenbrände (v. a. in der Jugend) | ◆ Verwendung von Sonnenschutz |
| ◆ Generelles Freizeitverhalten | ◆ Besuch von Solarien (61, 62) |
| ◆ Chronische Immunsuppression | |

1.2.4 Pathogenese

Die wichtigsten ursächlichen Faktoren für die Genese eines Melanoms sind die durch UV-Strahlung hervorgerufenen DNA-Schäden. Auf diesem Weg werden schrittweise sogenannte Driver-Mutationen in Gang gesetzt, die den Tumorzellen einen klaren Wachstumsvorteil verschaffen. Bei sonnenexponierter Haut eines niedrigen Hauttyps (nach Fitzpatrick) in Gegenden, in denen die UV-Strahlung vor allem durch das klimabedingte Ausdünnen der Ozonschicht stärker einwirkt, ist die Zahl der Neuerkrankungen am höchsten. Als besonders gefährlich werden intensive, episodische Sonnenexpositionen in der Kindheit und Pubertät eingestuft. (59) Durch die durch UV-Strahlung gebildeten Sauerstoff-Radikale wird das körpereigene Reparatursystem außer Kraft gesetzt. (63) In bis zu 10 % spielen genetische Faktoren eine große Rolle. Ein Beispiel dafür ist das „familiäre atypische Nävus-Syndrom“, das auch „familiäres Melanom-Pankreaskrebs-Syndrom“ genannt wird. In diesem Fall führt eine Keimbahnmutation an einem bestimmten Genort (CDKN2A am Chromosom 9p21) zu pathologischen Veränderungen. Dadurch werden die Tumorsuppressoren p16 und p14, die für die Kontrolle des Zellzyklus zuständig sind und auch

Apoptosen auslösen können, ausgeschaltet. Dies führt zu einem unkontrollierten Wachstum des malignen Tumors. (59)

Die Wachstumsphasen des Melanoms gehen wie folgt vonstatten: Die seitliche Ausbreitung innerhalb der Junktionszone von Pigment bildenden Zellen (= Melanozyten) stellt die erste Stufe dar und wird „lentiginöse Hyperplasie“ bzw. „lentiginöser Compound-Nävus“ genannt. In der nächsten längeren Phase passiert das sternförmige Wachstum innerhalb der Epidermis, wobei der flache maligne Tumor dann als „Melanoma in situ“ bezeichnet wird. Ab der Periode des vertikalen Wachstums in tiefere Hautschichten, das ein „invasives Melanom“ beschreibt, steht einer Metastasierung nichts mehr im Wege. In dieser Phase kommt es auch zur Erhabenheit der Läsion. (59)

Forschungen mithilfe der DNA-Sequenzierung haben ergeben, dass Mutationen im BRAF- oder RAS-Gen den Beginn der Melanom-Entwicklung darstellen. [**Anmerkung:** BRAF = Protoonkogen „rat fibrosarcoma der Isoform B“, RAS = Protoonkogen „rat sarcoma“] Das Entstehen von melanozytären Nävi ist auf somatischen Mutationen dieser zwei Gene begründet, wobei die Melanozyten proliferieren und danach wieder regenerieren können. Bei Melanomen kommt es aber zu einem Aktivieren der Telomerase, einem Enzym, das die Verkürzung der Chromosomenenden verhindert und somit zu einem ungehinderten Tumorstadium führt. Durch zusätzliche Mutationen kann der Tumor in die vertikale Wachstumsphase übergehen. Wenn weitere Tumorsuppressoren wie das p53 und PTEN (= „Phosphatase and tensin homolog“) inaktiviert werden, kann der Tumor an andere Orte absiedeln. (59)

Der Grund, warum das Melanom neben der Möglichkeit der lymphogenen Metastasierung nur bestimmte Organe befällt, wurde von einem Forscherteam aus Kalifornien identifiziert: Chemokine oder chemotaktische Zytokine sind Signalproteine, die für die Chemotaxis (= zielgerichtete Zellbeweglichkeit) ursächlich sind. Organe wie die Lunge, die Leber, das zentrale Nervensystem, die Haut und das Knochenmark schütten spezielle Chemokine aus, die von den passenden Chemokin-Rezeptoren der Melanomzellen erfasst werden können, um in das Organ zu gelangen. (64)

Es wird in der Literatur auch vom Phänomen der Spätmetastasierung des Melanoms berichtet, das in der Studie von Peters et al. für Frauen mit rund 3 % und Männer mit 5 % angegeben wird. In fast zwei Drittel der Fälle passiert eine Fernabsiedelung und ein Drittel weist eine lokale Metastasierung auf. (65)

Die Pathogenese von Melanomen der Akren und Schleimhäute verläuft unterschiedlich. Dabei ist das Aktivieren des Protoonkogens Tyrosinkinase KIT die Ursache. Bei den uveal Melanomen wird eine Kette an Driver-Mutationen, die auf die Gene GNAQ und GNA11 wirken können, aktiviert. Über die Veränderungen des Immunsystems, ob eine Unterdrückung oder ein Umgehen durch das Melanom passiert, gibt es noch keine eindeutige Fachmeinung. (59)

Die Forschung von del Puerto und seinem Team bietet einen weiteren Aspekt in Bezug auf das Immunsystem. Der protektive Einfluss von Vitamin D auf die Tumorentstehung wird durch das Vorhandensein von mehr zytoplasmatischen als nukleären Vitamin D-Rezeptoren in Nävi erklärt. Bei Melanomen zeigt sich der umgekehrte Effekt, nämlich die Abnahme der zytoplasmatischen Vitamin D-Rezeptoren, was mit einem Vitamin-D-Mangel und einer Tumorprogression korreliert. (66)

1.2.5 Einteilung des Melanoms

Klinisch wie auch histologisch werden die Melanome in sechs Gruppen eingeteilt, die Unterschiede hinsichtlich der Morphologie, des Wachstumsmusters und der Epidemiologie (relative Häufigkeit, Prädilektionsalter und Prädilektionsstellen) aufweisen: superfiziell spreitendes Melanom (57 %), noduläres Melanom (21 %), Lentigo-maligna-Melanom (9 %), akrolentiginöses Melanom (4 %), andere Melanom-Formen (5 %) und unklassifizierbares Melanom (4 %). (48, 67)

Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Den häufigsten Melanom-Typ stellt das SSM mit 57 % dar. Es kommt gehäuft zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr vor. Der Altersmedian liegt bei 51 Jahren. Obwohl es am ganzen Körper lokalisiert sein kann, ist es bei Frauen vermehrt an den unteren Extremitäten und bei Männern am Stamm zu finden. Die Dauer des horizontalen Wachstums beläuft sich auf ungefähr 5 bis 7 Jahre. Damit erscheint die relative Prognose etwas besser als die der anderen Subtypen. (48,67)

- **Klinik:** Zu jeweils 50 % kann das SSM „de novo“ (= neu) oder auf einem bestehenden Nävuszellnävus entstehen. Als „Melanoma in situ“-Läsion, bei der noch kein Durchbruch durch die Basalmembran erfolgt ist, tauchen braune bis schwarze Maculae in verschiedenen Farbvarianten und mit einer unregelmäßigen Begrenzung auf. Der Durchmesser kann bei Werten bis 5 mm liegen. Nach einer lange Phase des horizontalen Wachstums, das vor allem in der Epidermis und in der oberen Dermis geschieht,

folgt eine Progression in die vertikale Ebene, die mit der Ausbildung von Papeln und Knötchen begleitet ist. Durch Einwirken des Immunsystems wird in ungefähr zwei Drittel der Fälle eine Regression beobachtet, die klinisch als graue, hypo- oder depigmentierte Areale sichtbar ist. (67)

- **Dermatoskopie:** In der Regel weist die Dermatoskopie von SSM mehr als zwei Farben (verschiedene Brauntöne, schwarz, grau, blau, weiß, rot) und eine Asymmetrie in der Form und den Strukturelementen auf. Im Folgenden werden typische dermatoskopische Merkmale aufgezählt: atypisches Pigmentnetzwerk, vieleckige und verwinkelte Linien, unregelmäßige Flecken, irreguläre Punkte/Kügelchen, unregelmäßige Streifen/Pseudopodien (= Scheinfüßchen), Regressionsstrukturen, blau-weißlicher Schleier, negatives Netzwerk (retikuläre Depigmentierung), kristalline Strukturen und atypisches Gefäßmuster. Bei den Frühformen des SSM ist oft nur ein Merkmal sichtbar. Dabei kommen am häufigsten das atypische Pigmentnetzwerk und die Regressionsstrukturen vor. Während des Tumorwachstums tauchen immer mehr der genannten Kriterien auf. (68)
- **Histopathologie:** Das histologische Bild des SSM zeichnet sich durch eine Proliferation von atypischen Melanozyten innerhalb der Epidermis aus. Diese können sowohl einzeln als auch in Nestern angeordnet sein. Die intradermale Verteilung wird als „pagetoid“ (= Schrotschüssen ähnlich) beschrieben. Die maligne Läsion stellt sich unscharf begrenzt und asymmetrisch dar, was besonders in der dermalen Hautschicht auffällt. Es können Regressionszonen auffindbar sein. Dermale Abschnitte zeigen in Bündeln oder Nestern zusammenhängende Zellverbände. Typisch ist, dass die Ausreifung dermalen Zellgruppierungen in der Tiefe fehlt. (19)

Noduläres Melanom (NM)

Die zweithäufigste Melanom-Form wird durch das NM mit 21 % gestellt. Meistens werden PatientInnen in der sechsten Dekade ihres Lebens mit einem NM diagnostiziert. Der Altersmedian liegt bei 56 Jahren. Bei Männern kommt das NM häufiger vor als bei Frauen. Die Prädisloktionsstellen sind der Kopf-Hals-Bereich und der Stamm, wobei es generell am ganzen Körper auftreten kann. Die horizontale Wachstumsphase ist beim NM mit wenigen Monaten bis circa einem Jahr im Vergleich zum SSM deutlich verkürzt, was sich negativ auf die Prognose auswirkt. (48, 67)

- **Klinik:** In den Forscherkreisen wird diskutiert, ob das NM wirklich als eigener Melanom-Subtyp gelten darf oder ob es sich jeweils auf dem Boden der drei anderen Formen entwickelt. (19) Bis dato wird vermutet, dass das NM „de novo“ entsteht und sich dann direkt in der vertikalen Ebene ausbreitet. NM erscheinen in Form von blauen bis schwarzen Knötchen, sie können sich aber auch rötlich bis pink entwickeln. Beim NM können Fehldiagnosen durch die Absenz von Kriterien der „ABCD-Regel“ passieren. Die malignen Läsionen sind durch das schnelle vertikale Wachstum bei der Diagnose oft schon ulzeriert und können dadurch bluten. Verglichen mit dem SSM ist das Breslow-Level des NM beträchtlich höher. (67)
- **Dermatoskopie:** Im Vergleich zum SSM treten die dermatoskopischen Kriterien beim NM nicht so häufig in Erscheinung. Vor allem Zeichen des horizontalen Tumorstadiums (strahlenförmige Ausläufer und Pseudopodien) und Merkmale dünner Melanome (atypisches Netzwerk und frühe Regressionszeichen wie das „Peppering“ [= feine, blau-graue Punkte]) sind oft nicht gegeben. Meistens können folgende dermatoskopische Merkmale entdeckt werden, die erst in späterer Folge näher erläutert werden: blau-weißlicher Schleier, Vielfarbigkeit (5 bis 6 Farben), im polarisierten Licht sichtbare kristalline Strukturen, atypisches Gefäßmuster, asymmetrische Pigmentierung, blau-schwarz pigmentierte Areale, asymmetrisch verteilte Muster und Kombinationen aus Gefäß-Polymorphismen und milchig-roten Pünktchen (= rote Schollen)/Arealen bzw. roten homogenen Arealen. Da über ein Drittel der NM hypo- oder gar amelanotisch erscheinen, ist in dieser Gruppe vor allem das atypische Gefäßmuster (linear unregelmäßige und gepunktete Gefäße, milchig rot-pinke Areale und Haarnadelgefäße) charakteristisch. (69)
- **Histopathologie:** Typisch für das NM ist, dass in der Epidermis seitlich der Läsion keine Melanom-Elemente zu finden sind. Die Tumormasse befindet sich maximal innerhalb von drei Reteleisten. Da sich die Epidermis verschmälert darstellt, kommt es häufig zu einer Ulzeration. Ein pagetoides Muster ist möglich, aber nicht zwingend. Tumorzellformationen der Dermis können epitheloid (rund bis oval), spindelförmig und seltener ballonzellartig erscheinen. Beim NM findet sich eine Mischung dieser Tumorzellformen. Die epitheloiden Zellen, die größer als die anderen Zellen sind, präsentieren ein Pigment-durchsetztes oder helles Zytoplasma. Atypische Mitosen in den Tumorzellen können sich speziell beim NM bis in die tiefe Dermis zeigen. Klassisch ist auch die fehlende Zellausreifung zur Tiefe. (19)

Lentigo-maligna-Melanom (LMM)

Das LMM tritt nur in 9 % aller Melanom-Fälle, und zwar meist im siebenten Lebensjahrzehnt, auf. Der Median des Alters ist mit 68 Jahren höher als bei den anderen Melanom-Typen. Im Falle einer hohen kumulativen UV-Exposition kann es sich aber schon früher entwickeln. Besonders auf chronisch sonnengeschädigter Haut des Gesichtes (v. a. Nase und Wangen) oder Handrückens werden LMM entdeckt. Die horizontale Wachstumsphase dauert Jahre bis Jahrzehnte, was einen positiven Einfluss auf die Prognose darstellt. (48, 67)

- **Klinik:** Aus dem in situ Melanom „Lentigo maligna“ entwickelt sich in circa 5 % nach mehreren Jahren das invasive LMM. Die Präkursor-Läsion ist histologisch nur schwer von Schäden an UV-exponierten Stellen, die atypische Melanozyten-Hyperplasien aufweisen, zu unterscheiden. Dieses langsam wachsende Melanom präsentiert sich asymmetrisch und mehrfärbig (braun bis schwarz) mit einer unregelmäßigen Begrenzung. (67)
- **Dermatoskopie:** Für das LMM werden die Kriterien von Stolz und Thomas eingesetzt: hyperpigmentierte follikuläre Öffnungen, ringförmig-körniges Merkmal, angehäuften Punkte um die Öffnungen der Hautanhangsgebilde, kurze und vieleckige Linien rund um die und zwischen den Adnexstrukturen, pigmentierte rhombenförmige Strukturen, dunkle Flecken und obstruierte Haarfollikel, in der Dermatoskopie dunkler erscheinende Läsion, rote, rhombenförmige Strukturen und dichteres Gefäßnetzwerk. (70)
- **Histopathologie:** Beim LMM sind vor allem im dermo-epidermalen Übergang vermehrt atypische Melanozyten einzeln oder in Nestern zu sehen. Vereinzelt dringen diese auch in höhere Schichten der Epidermis ein. Hautanhangsgebilde wie beispielsweise der Bereich um die Haarfollikel sind ebenso betroffen. Die Tumorzellen zeigen sich in Form von epitheloiden, spindeligen und eventuell dendritischen Melanozyten. Oft ist die Epidermis einer Atrophie ausgesetzt und das Stratum papillare weist eine aktinische Elastose auf. (19)

Akrolentiginöses Melanom (ALM)

In 4 % der Melanom-Fälle wird ein ALM diagnostiziert. Die PatientInnen befinden sich meistens in der siebenten Lebensdekade (Median = 63 Jahre). Die Lokalisation ist sowohl palmar und plantar, also auch rund um den Nagelapparat möglich. Bis zu drei Jahre lang ist

ein horizontales Wachstum des malignen Tumors möglich, was für eine schlechtere Prognose spricht. Bei der schwarzhäutigen und asiatischen Bevölkerung zeigt sich das ALM als das häufigste Melanom. Eine hohe Nävuszellnävus-Anzahl stellt dabei keinen Risikofaktor dar. (13, 48, 67)

- **Klinik:** Klinisch sind für das ALM die Asymmetrie, eine unregelmäßige Begrenzung und verschiedene Farbvarianten von braun bis schwarz bedeutend. Aufgrund der schweren Differenzierung des ALM von gutartigen und traumatisch bedingten Läsionen wird die Diagnose in manchen Fällen spät gestellt. (67) Die Publikation von Metzger et al. gibt an, dass in deren Studienkohorte 52 % der subungualen und 20 % der palmoplantaren Melanome von den FachärztInnen zu Beginn fehldiagnostiziert wurden. (71)

Der Großteil der Nagelmelanome zeigt sich pigmentiert, jedoch sind die Nagelbettmelanome meistens amelanotischen Ursprungs. Bei einer Melanonychie, einer braunen bis schwarzen Nagelpigmentierung, die sich 5 mm breit darstellt und distal dünner erscheint, mit zusätzlichem Hutchinson-Zeichen (= periunguale Verfärbung) und Nageldystrophie muss sofort ein ALM in Erwägung gezogen werden. (72)

- **Dermatoskopie:** Braun und Thomas beschreiben folgende dermatoskopische Kriterien für das ALM: paralleles Leistenmuster, diffuse Pigmentierung in den verschiedensten Brauntönen, Multikomponentenmuster, atypisches, feinfaseriges Muster und milchig-rote Areale. (73)

In einer Publikation von Lallas et al. ist der „**BRAAFF**“-Algorithmus zum besseren dermatoskopischen Diagnostizieren des ALM entwickelt worden, wobei schon beim Vorhandensein eines Punktes der Verdacht auf ein ALM geäußert werden muss:

B – irregular blotch (= unregelmäßiger Fleck, + 1 Punkt)

R – parallel ridge pattern (= paralleles Furchenmuster, + 3 Punkte)

A – asymmetry of structures (= Strukturasymmetrie, + 1 Punkt)

A – asymmetry of colors (= Farbasymmetrie, + 1 Punkt)

F – parallel furrow pattern (= paralleles Furchenmuster, – 1 Punkt)

F- fibrillar pattern (= feinfaseriges Muster, – 1 Punkt) (74)

- **Histopathologie:** Das ALM zeigt in den palmo-plantaren Bereichen histologisch folgende Merkmale: Atypische Melanozyten proliferieren teilweise mit langen,

verzweigten Fortsätzen am Übergang der Epidermis in die Dermis. Diese können diffus verteilt einzeln oder in Nestern in der Epidermis (v. a. in der Hornschicht) vorherrschen. Die Oberhaut kann von irregulärer Hyperplasie und Hyperkeratose betroffen sein. In der Dermis können ein lymphoidzelliges Infiltrat und epitheloid- oder spindelzellige Melanozyten vorkommen. (19)

Der subunguale Typus des ALM zeigt im Histopathologie-Befund eine Expansion von atypischen Melanozyten. Diese befinden sich solitär oder in Nestformationen im Epithel der Nagelmatrix. (19)

Andere Melanom-Formen

Es gibt eine Reihe von seltener vorkommenden Melanomen:

- **Amelanotisches Melanom:** Pigmentlose maligne, von den Melanozyten ausgehende Tumore werden als „amelanotisch“ bezeichnet und zeigen sich mit Gefäßpolymorphismen wie streifen-, punkt- und knäuelartige Gefäße. Alle vier Hauptformen des Melanoms können sich ohne Pigment-Einlagerung darstellen. (67, 75)

Die „EFG“-Regel soll die Diagnosestellung beim amelanotischen Melanom erleichtern: **E** – elevated (erhaben), **F** – firm (fest), **G** – growing (wachsend). (76)

- **Spitzoides Melanom:** Die Histologie des spitzoiden Melanoms ähnelt stark der eines Spitz-Nävus. Die Befundung erfordert große Expertise. Dieser Melanom-Typus kommt meist im hohen Alter vor, kann aber in seltenen Fällen ebenso Kinder betreffen. (77)
- **Desmoplastisches Melanom:** Dieses ist vor allem auf sonnengeschädigter Haut des Kopf-Hals-Bereiches zu finden. Klinisch erscheint es meist pigmentlos, obwohl der Großteil aus einer Lentigo maligna entsteht. Das Basaliom stellt neben dem Verdacht auf eine Zyste oder Narbenplatte die häufigste Fehldiagnose dar. Die Diagnose wird histologisch getroffen. Da sich zusätzlich das Tumorbinderewebe vermehrt (= Desmoplasie), wird radikal exzidiert. (78)
- **Regressives Melanom:** Nur selten kommt es zu einer Zerstörung aller Melanomzellen der Epidermis und Dermis. In 20 % der Melanome wird dieses Phänomen in partiellen Abschnitten beobachtet. Durch die körpereigene Immunabwehr entstehen unregelmäßige weiße Areale, die grau-blaue Pünktchen enthalten können. Nicht selten befindet sich dieser Tumor dann schon in der Phase der Metastasierung. (48)

- **Maligner blauer Nävus:** Morphologisch gleicht der maligne blaue Nävus seiner benignen Form, dem sogenannten blauen Nävus, und entsteht auch aus einem zellreichen blauen Nävus. Auffällig wird das Malignom aufgrund seines Wachstums. Bei der Diagnose ist er meist schon 1 bis 4 cm groß und besitzt das Potential zu metastasieren. (77)
- **Verruköses Melanom:** Diese Läsion, die sich voller hyperkeratotischer Papeln zeigt, tritt meist beim weiblichen Geschlecht an den Extremitäten auf. (48)
- **Nävoides Melanom:** Die Klinik entspricht bei diesem Melanom-Subtypus den üblichen Melanom-Kriterien nach der „ABCD“-Regel, die im Unterkapitel 1.2.7 „Standarddiagnostik“ erklärt wird. Wenn das Melanom bräunliche Noduli und ein schnelles Wachstum aufweist, sind die Kriterien manchmal nicht vorhanden. (77)
- **Klarzelliges Sarkom:** Mit diesem Begriff wird das Melanom der Weichteile bezeichnet. Typisch für dieses spezielle Sarkom sind das langsame Wachstum und das Ausbilden einer schmerzlosen Resistenz. Dieser Melanom-Subtyp metastasiert häufig regional und in fern gelegene Organe. (67, 79)
- **Polypoides Melanom:** Diese Melanom-Form wächst exophytisch, meist gestielt, und kommt oft depigmentiert vor, sodass es mit einem Basaliom verwechselt werden kann. (48)
- **Ballonzellmelanom:** Dieser sehr seltene Melanom-Typus kann nur im Rahmen der histologischen Untersuchung diagnostiziert werden. (77)
- **Tier-ähnliches Melanom („animal-type melanoma“):** Morphologisch ähnelt es dem malignen blauen Nävus, aber es wächst weniger aggressiv. (48)
- **Schleimhautmelanom:** Diese Melanom-Form kann in den Atemwegen (Nasen- und Nasennebenhöhlen), im Urogenitaltrakt, im Bereich der Genitalien und im Gastrointestinal gefunden werden. Da bei diesen malignen Läsionen eine Diagnose oft sehr spät gestellt wird, fällt die Prognose dementsprechend schlecht aus. Aufgrund einer anderen Morphologie als bei kutanen Melanomen kann die Breslow-Tumordicke nicht angewendet werden. (80)
- **Kleines Melanom (< 5 mm):** Dieses stellt durch den kleinen Durchmesser eine große Herausforderung in der Diagnostik dar, weil die „ABCD“-Regel meist nicht angewendet werden kann. Erkannt wird es oft über das „Ugly Duckling“-Zeichen, wobei eine symmetrische dunklere Läsion im Vergleich zu den übrigen Nävuszellnävi

auffällt. Im Fallbeispiel vom neuseeländischen Forscher Sharad Paul konnte ein kleines Melanom durch den „Chaos and Clues“-Algorithmus der Dermatoskopie detektiert werden, der im Kapitel 1.3 „Die Dermatoskopie“ erläutert wird. (81)

- **Melanome anderer Lokalisationen:** Neben den kutanen Melanomen können sich die malignen Läsionen auch im Auge (auf der Konjunktiva und Uvea), in verschiedenen inneren Organen und auf der Hirnhaut entwickeln. (77)

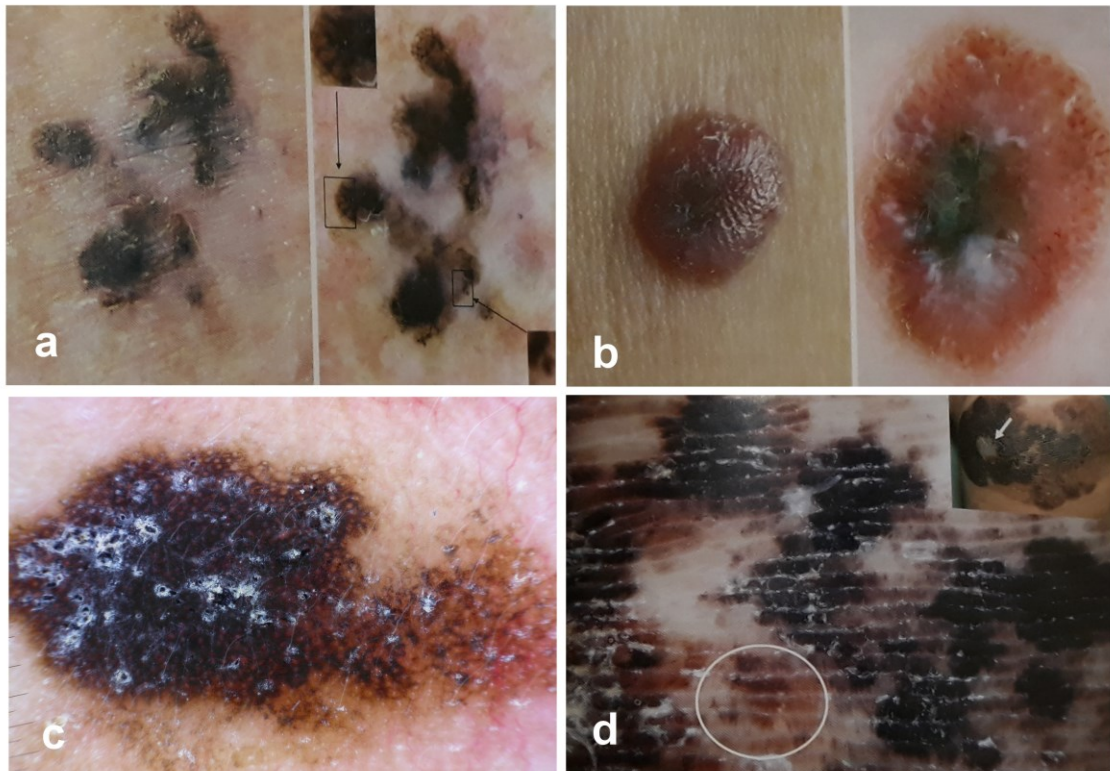


Abbildung 5: Melanom-Subtypen – a) superfiziell spreitendes Melanom, b) noduläres Melanom, c) Lentigo-maligna-Melanom, d) akrolentiginöses Melanom (22)

1.2.6 Differentialdiagnosen des Melanoms

Neben den Spezialfällen, die schon im Kapitel 1.1.5 „Weitere Aspekte zu melanozytären Nävi“ besprochen wurden, gibt es noch weitere Läsionen, die ein Melanom imitieren können:

- | | | |
|--------------------|-------------------|--------------------------|
| ♦ Nävuszellnävus | ♦ Blauer Nävus | ♦ Ink spot Lentigo |
| ♦ Atypischer Nävus | ♦ Rezidiv-Nävus | ♦ Lentigo senilis |
| ♦ Spitz-Nävus | ♦ Lentigo simplex | ♦ Seborrhoische Keratose |

♦ Angiom	♦ Granuloma pyogenicum	♦ Adnextumor
♦ Fibrom	♦ Hämatom	♦ Verruköses Karzinom
♦ Dermatofibrom	♦ Tinea pedis	♦ Angiokeratom
♦ Mastozytom	♦ Aktinische Keratose	♦ Kaposi-Sarkom
♦ Varizenknoten	♦ Basaliom	(20, 48, 82)

1.2.7 Standarddiagnostik

Die Diagnostik des Melanoms sollte wie die in der Medizin übliche Diagnose-Erhebung von Erkrankungen inklusive Untersuchungen folgendermaßen ablaufen:

Anamnese

Zu Beginn der Anamnese sollte der Grund für die ärztliche Konsultation erfragt werden. Bei der Melanom-Anamnese sollen folgende Fragen gestellt werden:

- Welche Veränderungen sind aufgefallen?
- Wie stellen sich die Hautveränderungen dar? (Form, Begrenzung, Farbe, Größe)
- Wo befinden sich diese Läsionen?
- Seit wann bestehen die Veränderungen? (Beurteilung des Wachstums/der Genese)
- Gehen diese Veränderungen mit speziellen Symptomen einher? (83)

Die Forschungsgruppe rund um Negin hat die erhobenen Symptome von Melanom-PatientInnen erhoben, und dabei kam es zu folgendem Ergebnis: Die Hälfte der Fälle bemerkten das Wachstum der Läsion, gefolgt von Farbänderungen (40 %), Blutungen (26 %), Knoten (23 %), Juckreiz (22 %), Hautstörungen (18 %), und in nur 7 % der Fälle wurden Schmerzen angegeben. (84)

Da die Familienhistorie als wichtiger Risikofaktor gilt, darf die Familienanamnese mit Fragen zu Krebserkrankungen (im Speziellen zu malignen Hauttumoren) nicht außer Acht gelassen werden. Bei der Sozialanamnese ist in erster Linie Bezug auf den Beruf zu nehmen. Dabei soll die Exposition von UV-Strahlung und Radon erfragt werden. Im Anschluss können noch Fragen zu Vorerkrankungen, Operationen, Medikamenten, Allergien und hier besonders zum Freizeitverhalten (Solarium-Besuche, Tendenz zum Bräunen, Neigung zum Sonnenbrand, Anwendung von Sonnenschutz) gestellt werden. (83)

Körperliche Untersuchung

- **Inspektion:** Nach einem groben Überblick auf das gesamte Integument und die Schleimhäute und der Einschätzung des Allgemeinzustandes wird besonders auf Hauttumore und die Läsion des Konsultationsgrundes geschaut:

Sind Lichtschäden vorhanden? Werden Läsionen des hellen Hautkrebses entdeckt? Wie viele (v. a. auch atypische) melanozytäre Nävi sind vorhanden? Sind darunter auch suspekte Nävuszellnävi zu sehen? (85)

Die erste Einschätzung der atypischen Hautläsion erfolgt mit der „**ABCDEF**“-Regel:

A – <u>a</u> symmetry (Asymmetrie)	Formasymmetrie
B – <u>b</u> order (Begrenzung)	unregelmäßige, unscharfe Begrenzung
C – <u>c</u> olor (Farbe)	Farbvariationen intraläsional und gesamt
D – <u>d</u> iameter (Durchmesser)	> 6 Millimeter
E – <u>e</u> volving (Entwicklung)	neue oder sich verändernde Läsion
F – <u>f</u> unny looking (Ugly-Duckling-Sign)	„Hässliches Entlein“-Zeichen (andersartiger Nävuszellnävus) (86)

- **Palpation:** Die Läsion wird zur besseren Beurteilung ganz vorsichtig palpiert. Danach folgt das Abtasten der Lymphknoten-Stationen. (85)
- **Auskultation:** Um einen Eindruck über den „internistischen Status“ zu gewinnen, werden das Herz und die Lunge per Stethoskop abgehört. (85)

Dermatoskopie

Das Dermatoskop, das „Stethoskop der DermatologInnen“, ermöglicht eine Vergrößerung der Hautveränderung. Die suspekten Läsionen werden dabei nach unterschiedlichen Merkmalen, hilfreichen Scores und Algorithmen analysiert. Details zur Dermatoskopie werden im Kapitel 1.3 „Die Dermatoskopie“ behandelt.

Bei veränderten Läsionen, die keine typischen dermatoskopischen Merkmale aufweisen, wie dies bei Melanom-Frühformen der Fall ist, werden diese mithilfe der „sequenziellen digitalen Dermatoskopie“ für eine Verlaufskontrolle in drei Monaten in einem Computersystem gespeichert. Bei der nächsten Konsultation wird das Bild mit dem Ist-Zustand der Läsion verglichen. Besonders Hochrisiko-PatientInnen (positive Familienanamnese,

multiple [atypische] Nävuszellnävi) sollen von dieser Diagnostik profitieren. Wenn dermatoskopische Merkmale den Verdacht auf ein Melanom aufzeigen, wird dieses mit einem Sicherheitsabstand komplett exzidiert und histopathologisch befundet. (87)

Weitere apparative Diagnostik

Neben der Dermatoskopie wird das Hautkrebsscreening mit der Ganzkörperfotografie durchgeführt. Diese Ergänzung zur klinischen und dermatoskopischen Untersuchung ermöglicht es, neue und veränderte melanozytäre Läsionen makroskopisch zu detektieren. Da sich bei älteren PatientInnen ein Drittel der neu aufgetretenen Hautläsionen als Melanom darstellt, ist die Ganzkörperfotografie besonders in dieser Altersgruppe von großer Bedeutung. (87)

Bei atypischen melanozytären Läsionen kann die Anwendung der „konfokalen Laserscan-Mikroskopie“ sehr hilfreich sein, um eine Steigerung der diagnostischen Treffsicherheit zu erzielen. Horizontale Schnittebenen der suspekten Läsion, die in hoher Auflösung dargestellt werden, werden in Echtzeit übermittelt. (87)

Darüber hinaus gibt es noch weitere Verfahren in der Melanom-Diagnostik: Mit der optischen Kohärenztomografie wird die Läsion der Haut tomografisch (= in Schnittbildern) in-vivo dargestellt. (88) Die Multispektralanalyse kann eine Aussage zum Veränderungsgrad einer Läsion machen. Durch die elektrische Impedanz-Spektroskopie kann pathologisches Gewebe anhand von der Zellmembranstruktur und -dichte und Zellorientierung und -größe detektiert werden. Informationen über die Gewebezusammensetzung auf molekularer Ebene wird durch die Raman-Spektroskopie geliefert. Eine Genomtestung für maligne Läsionen kann durch die EGIR-Technologie, die für „epidermal genetic information retrieval“ steht, erfolgen. Die gesteigerte Durchblutung des Melanoms kann einerseits über die aktive Infrarot-Thermografie und andererseits die Laser-Doppler-Fluxmetrie erschlossen werden. Eine veränderte Melanin-Autofluoreszenz kann durch die stufenweise Zwei-Photonen-Laser-Spektroskopie einen Hinweis auf einen malignen melanozytären Tumor geben. Als letztes diagnostisches Mittel wird die Multiphotonentomografie erwähnt, die Hautläsionen subzellulär darstellen kann. (87)

Ausbreitungsdiagnostik (wenn notwendig)

Nach histologisch gesicherter Diagnose eines Melanoms werden weitere Untersuchungen durchgeführt, um eine mögliche Metastasierung festzustellen. Dies ist vor allem für die anschließende Wahl der Therapie von großer Bedeutung. Die Ganzkörperuntersuchung,

welche die Inspektion des gesamten Körpers inklusive Schleimhäute und die Palpation der Lymphknoten-Stationen beinhaltet, ist bei allen Melanom-PatientInnen obligat. (58)

Bei asymptomatischen PatientInnen mit einem Melanom vom Stadium IB bis IIB werden laut Konsens nur die Lymphknoten-Sonografie und die Bestimmung des Tumormarkers S100B empfohlen. Im asymptomatischen Zustand wird von folgenden Untersuchungen abgesehen: MRT Kopf, Ganzkörper-PET-CT/CT/MRT (ohne Kopf), Thorax-Röntgen, Abdomen-Sonografie, Skelett-Szintigrafie und Tumormarker LDH/MIA. (87)

Eine Wächterlymphknoten-Biopsie bei fehlendem Hinweis auf eine Metastasierung soll ab einer Breslow-Tumordicke von 1,0 mm erfolgen. Bei jüngeren PatientInnen oder Risikofaktoren wie Ulzeration und erhöhte Mitoserate wird die Biopsie des Wächterlymphknotens, der mittels Gammasonde aufgefunden wird, schon ab einem 0,75 mm dicken Melanom geschehen. (58)

Bei Vorhandensein eines Melanoms mit schon bestehenden lokoregionalen Absiedelungen wird ab dem Stadium IIC bis III eine Empfehlung für eine Lymphknoten-Sonografie und die Bestimmung des Tumormarkers S100B mit zusätzlichem MRT Kopf, Ganzkörper-PET-CT/CT/MRT und der Bestimmung des LDH als Tumormarker ausgegeben. Auf das Thorax-Röntgen und die Abdomen-Sonografie kann, wenn keine Beschwerden der Lunge und des Abdomens bestehen, verzichtet werden. Die Studienlage zum Tumormarker MIA gibt noch keine klaren Hinweise für dessen Anwendung. Ab dem Stadium IIIB sollen zusätzlich Mutationen für BRAF, NRAS bei BRAF Wildtyp und die Tyrosinkinase KIT beim akrolentiginösen Melanom und Schleimhautmelanom geprüft werden. Der Grund dafür ist die mögliche Therapie mit den Inhibitoren der Mutationen. (58)

Im Stadium IV, das durch das Vorhandensein von Fernmetastasen des Melanoms definiert ist, werden alle oben genannten Untersuchungen empfohlen. (58)

1.2.8 AJCC 2017 – Breslow-Tumordicke & Prognose

Ein Expertengremium rund um Atkins publizierte Anfang des Jahres 2017 die achte Auflage des „Cancer Staging Manuals“ der AJCC (= American Joint Committee on Cancer). In diese Studie flossen über 46.000 Daten von Melanom-PatientInnen ein. Seit 2018 wird die AJCC-Stadieneinteilung routinemäßig angewendet. (89)

Neu gegenüber der siebenten Auflage von 2009 sind folgende Punkte: Die Mitoserate wird nicht mehr in die T-Klassifikation miteinbezogen. Dadurch soll es laut Taylor et al.

eindeutigere Zuteilungen zu den Stadien geben, denn die Variable Mitoserate präsentiert sich stets mannigfaltig. (90) Bei der Tumordicke sind die zwei Klassen „< 0,8 mm“ und „0,8–1,0 mm“ hinzugekommen. Neuerdings gibt es auch ein Stadium IIID (mit Satelliten-/In-transit-Metastasen, > 1 Lymphknoten-Metastase, Tumordicke von > 4 mm ohne Ulzeration und von > 2 mm mit Ulzeration) und einen Unterpunkt M1d des Stadiums IV bei Melanom-PatientInnen mit Metastasen im zentralen Nervensystem. (48)

Stadium	Primärtumor (pT1) mit Tumordicke nach Breslow	Regionäre Lymphknoten- Metastasen (N)	Fernmetastasen (M)	Prognose (5-Jahres- Überleben)
0	Melanoma in situ (Tis)	Keine (N0)	Keine (M0)	
I A	< 0,8 mm ohne Ulzeration (T1a)	Keine (N0)	Keine (M0)	97 %
I B	< 0,8 mm mit Ulzeration ODER 0,8-1,0 mm ohne Ulzeration (T1b)	Keine (N0)	Keine (M0)	93 %
	> 1,0-2,0 mm ohne Ulzeration (T2a)	Keine (N0)	Keine (M0)	
II A	> 1,0-2,0 mm mit Ulzeration (T2b)	Keine (N0)	Keine (M0)	82 %
	> 2,0-4,0 mm ohne Ulzeration (T3a)	Keine (N0)	Keine (M0)	79 %
II B	> 2,0-4,0 mm mit Ulzeration (T3b)	Keine (N0)	Keine (M0)	68 %
	≥ 4,0 mm ohne Ulzeration (T4a)	Keine (N0)	Keine (M0)	71 %
II C	≥ 4,0 mm mit Ulzeration (T4b)	Keine (N0)	Keine (M0)	53 %
III	Jede Tumorgroße (jedes T)	≥ 1 Lymphknoten (N ≥ 1)	Keine (M0)	III A: 78 % III B: 59 % III C: 40% III D: fehlt
IV	Jede Tumorgroße (jedes T)	± Lymphknoten (jedes N)	Fernmetastasen (M1)	9-27 %

Tabelle 1: Klinische TNM-Klassifikation des Melanoms (Tumordicke nach Breslow, Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen) (67, 91)

Pathologische Klassifikation zu „N – regionäre Lymphknoten-Metastasen“

- N0** Keine regionären Lymphknoten-Metastasen (91)
- N1** 1 Lymphknoten-Metastase ODER nur intralymphatische regionäre Metastasen
- a...** Mikroskopisch
 - b...** Makroskopisch
 - c...** Satelliten-/In-transit-Metastasen ohne regionäre Lymphknoten-Metastasen (91)
- N2** 2-3 Lymphknoten-Metastasen ODER intralymphatische regionäre Metastasen mit regionären Lymphknoten-Absiedelungen
- a...** Mikroskopisch
 - b...** Makroskopisch
 - c...** Satelliten-/In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknoten-Metastasen (91)
- N3** ≥ 4 regionäre Lymphknoten-Metastasen ODER festhaftende regionäre Lymphknoten-/Satelliten-/In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen in ≥ 2 regionären Lymphknoten
- a...** Mikroskopisch
 - b...** Makroskopisch
 - c...** Satelliten-/In-transit-Metastasen mit ≥ 2 regionären Lymphknoten-Metastasen (91)

Pathologische Klassifikation zu „M – Fernmetastasen“

- M0** keine Fernmetastasen (91)
- M1** Fernmetastasen vorhanden
- a...** Metastasierung in Haut, Subkutis oder abseits der regionären Lymphknoten
 - b...** Metastasierung in die Lunge
 - c...** Metastasierung in andere Lokalisationen (Ausnahme: ZNS)
 - d...** Metastasierung ins zentrale Nervensystem (= ZNS) (91)

Zusätzlich kann das Serum-LDH (= Laktatdehydrogenase, unspezifischer Tumormarker) mit dem Zeichen **(1)** für „erhöhtes LDH“ angegeben werden. (91)

Breslow-Tumordicke

Die Tumordicke, die nach Alexander Breslow benannt ist, stellt einen der wichtigsten Prognosefaktoren des Melanoms dar. Beim Abschnitt mit der größten Tumordicke wird von der Pathologin/dem Pathologen die Strecke zwischen dem Stratum granulosum der Epidermis und der tiefsten Stelle der Läsion gemessen, was folglich als Breslow-Tumordicke bezeichnet wird. Ist die Tumordicke größer als 1 mm, wird von einer schlechteren Prognose ausgegangen. (67, 92, 93)

Für (Dermato-) ChirurgInnen ist die Breslow-Tumordicke für die Wahl des Sicherheitsabstandes von großer Bedeutung:

Melanoma in situ → 0,5 cm (LM 1 cm)

Melanom ≤ 1 mm → 1 cm

Melanom $>1-2$ mm → 1-2 cm

Melanom > 2 mm → 2 cm (67, 92, 93)

Weitere wichtige Prognosefaktoren bei vorhandenem Melanom sind:

- ♦ **Ulzeration:** Kontinuitätsunterbrechung der Epidermis (→ Kruste, Entzündung), schlechtere Prognose (77)
- ♦ **Mitoserate:** bei Melanom mit ≥ 1 Mitose/mm² Hochrisikoläsion (67)
- ♦ **Alter:** im höheren Alter aggressivere Läsionen (67)
- ♦ **Geschlecht:** Prognose bei Männern etwas schlechter (67)
- ♦ **Lokalisation:** Stamm, Oberarm und Kopf-Hals-Region mit schlechterer Prognose (94)
- ♦ **Anzahl betroffener Lymphknoten:** je mehr, desto schlechtere Aussichten (67)
- ♦ **Lymphknoten-Tumorlast:** makroskopische Erscheinung als Hochrisikoläsion (67)
- ♦ **Ort der Fernmetastasierung:** viszerale Metastasen deutlich aggressiver (67)

1.2.9 Studien zum Thema „Melanom“

In diesem Abschnitt werden Publikationen zu den Melanomformen, zur Breslow-Tumordicke, zum Wachstumsmuster der Melanom-Subtypen, zu den unterschiedlichen Risikofaktoren und zur Nävuszellnävus-Anzahl präsentiert:

- Die Studiengruppe von Haenssle hat Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und „Nävus-assoziierten“ Melanomen festgestellt. Diese Melanom-Form wurde häufiger in „Melanoma in situ“-Läsionen und bei PatientInnen mit mehr als 100 Nävuszellnävi detektiert. Zudem fand sich „Nävus-assoziierten“ Melanome öfters bei Menschen mit einem niedrigen Melanom-Risiko. Dieser Typus ist sehr selten bei PatientInnen vorhanden, die zuvor schon ein Melanom diagnostiziert bekommen haben. Hautfarbe, Alter und die Breslow-Tumordicke sollen mit diesem aber in keinem Zusammenhang stehen. (95)
- Am einfachsten ist es, in den Melanom-Frühhformen zwischen „Nävus-assoziiertem“ und „de novo“-Melanom zu unterscheiden, weil in späteren Phasen die präexistenten Nävi vom Tumorgewebe verdrängt werden. Aus diesem Grund kommen in der Literatur sehr unterschiedliche Prozentwerte (zwischen 4 bis 72 %, wobei der Großteil bei 20 bis 30 % liegt) für die „Nävus assoziierten“ Melanome vor. (96, 97)
- In einer Studie von Marks et al. wurde aufgeschlüsselt, dass die „Nävus-assoziierten“ Melanome, die ein Viertel der Studienkohorte darstellten, sich zu 57 % aus erworbenen Nävuszellnävi, 38 % aus atypischen Nävi und nur 6 % aus kongenitalen Nävi entwickelten. Dabei zeigten 25 % der SSM, aber nur 3 % der NM eine Assoziation zu vorbestehenden melanozytären Nävi. (98)
- Dies steht in Diskrepanz zu einer im Kapitel 1.1.6 „Risikoabschätzung der einzelnen Nävi-Formen“ zitierten Studie von Roesch et al. (36) und ebenso zu der Forschungsarbeit von Sagebiel, der die „Nävus-assoziierten“ Melanome in seiner Studienpopulation wie folgt vorgefunden hat: 41 % Nävuszellnävi, 38 % Nävi kongenitalen Ursprungs und 21 % atypische Nävi. (97)
- Friedmann hat mit seinem Team herausgefunden, dass Melanome, die auf Basis eines erworbenen Nävuszellnävus entstanden sind, eine vorteilhafte Prognose verglichen mit „de novo“-Melanomen aufwiesen. Dies wurde anhand von weniger stattgefundenen Metastasierungen und Todesfällen in der Gruppe der „Nävus-assoziierten“ Melanome

eruiert. In dieser Studienpopulation war das Verhältnis der „Nävus-assoziierten“ zu den „de novo“-Melanomen 23 % zu 77 %. (99)

- Die Publikation von Carli et al. hat die unterschiedlichen Risikoprofile von „de novo“- und „Nävus-assoziierten“ Melanomen beschrieben. Dabei zeigten nur „Nävus-assoziierte“ Melanome den Risikofaktor Sonnenbrand. Eine hohe Nävuszell-nävus-Anzahl sei für beide Melanom-Formen risikoreich, aber zu den „Nävus-assoziierten“ Melanomen stelle dies eine stärkere Verbindung dar. Merkmale des Phänotyps eines Menschen spielten nur bei den „de novo“-Melanomen eine Rolle. (100)
- Lin et al. gaben in ihrer Publikation an, dass „Nävus-assoziierte“ Melanome, die 28 % der Fälle ausgemacht haben, signifikant häufiger bei jüngeren PatientInnen, auf dem Stamm, bei einem SSM und ohne den Prognosefaktor „Ulzeration“ aufgetreten sind. Es konnten jedoch keine Aussagen in Bezug auf den Lymphknoten-Status und das Überleben gemacht werden. (101)
- Eine Studie von Cruciolo und Stilwell hat ebenso die These bestätigt, dass SSM und auch LM häufiger als ein NM mit einem präexistierenden Nävuszellnävus zusammenhängen. Außerdem wurde zwischen SSM und LM ein ähnliches Wachstumsmuster identifiziert. (102)
- Weatherhead et al. haben in ihrer prospektiven Studie „Nävus-assoziierte“ Melanome mit größeren Breslow-Tumordicken als in der „de novo“-Melanom-Gruppe gefunden. Hierbei handelt es sich um eine statistische Tendenz und keine statistische Signifikanz. (103)
- Das Team rund um Shitara ist der vorher präsentierten Annahme, dass „Nävus-assoziierte“ Melanome dicker als „de novo“-Melanome seien, auf den Grund gegangen. Ihre Publikation kam zum Ergebnis, dass „Nävus-assoziierte“ Melanome stark mit dem SSM, der UV-Exposition und geringeren Breslow-Tumordicken korrelierten. (104)
- In einer Studie zu Melanomen des Kindes- und Jugendalters ist beschrieben worden, dass in dieser Gruppe vor allem SSM (63 %) verglichen zu NM (27 %) detektiert worden sind. (50)
- Eine Studie aus Hornheide berichtete von 2 % ihrer PatientInnen mit oberflächlichen Melanomen ($< 0,75$ mm), die trotz der geringen Breslow-Tumordicke metastasiert haben. Neben Fällen mit multiplen primären Melanomen und nicht Melanom-

assoziierten Metastasen zeigten die restlichen PatientInnen vor allem regionäre Metastasen. (105)

- Kölmel hat mit seiner Forschungsgruppe analysiert, wie sich die Tumordicken in über 30 Jahren verändert haben. Melanome eines niedrigen Risikos ($\leq 1,5$ mm) zeigten einen kontinuierlichen Anstieg. Dagegen bleiben die Breslow-Tumordicken der Hochrisiko-Läsionen ($> 1,5$ mm) konstant. (60)
- Volkenandt und sein Team vertreten dieselbe These in ihrer Studie über klinisch-epidemiologische Daten von Melanom-PatientInnen. Sie beobachteten in ihrer Studienkohorte ebenso das Abnehmen der Melanom-Tumordicke. Damit verbunden stieg auch die Überlebensrate. Jüngere PatientInnen wiesen zusätzlich deutlich dünnere Melanome als ältere PatientInnen auf, was bei einer Tumordicke $\leq 0,75$ cm mit einer besseren Prognose einherging. Bei älteren Menschen kamen Melanome gehäuft im Kopf-Hals-Bereich und akral vor, was durch das spätere Auftreten von LMM und ALM erklärt werden kann. Außerdem ist aufgefallen, dass NM in ihrer Zahl abnehmen und SSM im Gegensatz dazu immer häufiger aufgetreten sind. (106)
- Zwei unterschiedliche Entwicklungswege in der Melanom-Genese sind in der Publikation von Whiteman et al. als These aufgestellt worden. Wenige Nävuszellnävi sind dabei mit Kopf-Hals-Melanomen, dem Aufweisen vieler aktinischen Keratosen und längerer UV-Exposition in Zusammenhang gebracht worden. Melanome von PatientInnen vieler Nävuszellnävi, die vor allem am Stamm vorhanden waren, sind mit weniger aktinischen Keratosen und geringerer UV-Exposition assoziiert. Somit ergibt sich die These, dass bei PatientInnen mit vielen Nävi die Sonnenexposition nur als Trigger für die weitere Zellproliferation dient. Weiters wird angenommen, dass in der Gruppe der wenigen Nävuszellnävi akkumulierte, hohe UV-Dosen zur Melanom-Entstehung benötigt werden, weshalb Melanome am Boden von chronisch sonnen geschädigter Haut wachsen. (107)
- Ähnliche Ansichten haben Shain und Bastian in ihrer Publikation über die zwei verschiedenen Entwicklungsverläufe von Melanomen geteilt: „De novo“-Melanome entwickeln sich auf chronisch geschädigter Haut, wohingegen „Nävus-assoziierte“ Melanome aus gewöhnlichen und atypischen Nävuszellnävi entstehen. (108)
- Swetter et al. haben auf Faktoren hingewiesen, die eher mit dünnen Melanomen zusammenhängen. Dabei zeigten sich Assoziationen mit einem Alter ≤ 60 Jahren, dem

weiblichen Geschlecht und Zuhause selbst durchgeführten Melanom-Screening, was für alle PatientInnen jeden Alters gelte. (109)

- Eine australische Publikation von Cadby et al. konnte herausfinden, dass ein höheres Alter und das Vorhandensein weniger Nävuszellnävi zu einem dickeren Melanom führe. (110)
- Bucchi et al. haben mit ihrer Studienkohorte aus Norditalien bestätigt, dass generell Melanome von älteren Patientinnen und Männern höhere Breslow-Tumordicken aufgewiesen haben. (111)
- Liu hat mit ihrer Studiengruppe neue Aspekte zum Tumorwachstum herausgefunden: Die mittlere Wachstumsrate wurde zwischen drei Melanom-Formen verglichen. Dabei zeigte das NM mit 0,49 mm das rasanteste Wachstum im Vergleich zum SSM mit 0,12 mm und LMM mit 0,13 mm. Faktoren, die das schnelle Wachstum belegten, waren die Breslow-Tumordicke, die Mitoserate des Tumors, das männliche Geschlecht, das Aufweisen von weniger Nävuszellnävi wie auch Epheliden und das ältere PatientInnengut. Zudem sind diese Melanome klinisch aufgrund des symmetrischen, erhabenen, amelanotischen und öfter symptomatischen Erscheinens aufgefallen. (112)
- Auch die Studiengruppe um Grob wies in ihrer Publikation auf die Aggressivität bei schnell wachsenden Melanomen hin. (113)
- Die Studie von Chamberlain et al. konnte weitere Variablen im Zusammenhang mit dicken Melanomen entdecken: Diese entstammten hauptsächlich dem nodulären Typus, kamen meistens im Kopf-Hals-Bereich speziell bei Männern vor, die eine geringere Nävuszellnävus-Anzahl aufwiesen. (114)
- Bergenmar et al. haben in ihrer Forschungsarbeit angegeben, dass dicke Melanome hauptsächlich den nodulären Subtyp beschreiben. Blutungen zeigten sich als häufiges Symptom. (115)
- In einer Publikation von Ribero et al. zeigten PatientInnen mit vielen Nävuszellnävi (sogar mit schon vorhandenen Lymphknoten-Metastasen) eine bessere Prognose, was durch eine niedrigere Breslow-Tumordicke, weniger Ulzerationen und niedrigere Mitoseraten erklärt wurde. (116)
- Faktoren, die eine Sentinel-Lymphknoten-Positivität voraussagen, sind von Conic et al. analysiert worden. Dabei sind folgende Prädiktoren identifiziert worden: Breslow-

Tumordicke von $> 0,8$ mm, PatientInnen unter 60 Jahren, Melanom-Ulzeration und dermale Mitose. (117)

- Eine Publikation von Hanna et al. hat sich ebenso mit dem Thema Lymphknoten-Metastasen beschäftigt und schlägt vor, dass in die Risikoschätzung für positive Lymphknoten-Metastasen neben der Breslow-Tumordicke unbedingt auch das Alter einfließen sollte. (118)
- Dessinioti und sein Forschungsteam haben eine Assoziation zwischen der Haut-Selbstuntersuchung und dünneren Melanomen gefunden. 81 % aller SSM und 27 % aller NM sind als dünne Melanome diagnostiziert worden. Der oben schon genannte Zusammenhang hat sich nur für SSM bestätigt. Erhabenheiten und Schmerzen standen als Zeichen sowohl für dickere SSM als auch für dickere NM. (119)
- Cymerman et al. gaben weitere Hinweise auf die Unterschiede zwischen „de novo“- und „Nävus-assoziierten“ Melanomen: „De novo“-Melanome präsentierten höhere Tumordicken, mehr Ulzerationen, hauptsächlich den Typ des NM und höhere Tumorstadien als das Stadium I, das in der Tabelle 1 „Klinische TNM-Klassifikation“ genauer beschrieben wird. Sie waren vermehrt in der älteren Population zu finden und wiesen im Durchschnitt eine höhere Überlebenszeit auf. Dies sollte die schlechtere Prognose von „de novo“-Melanomen verdeutlichen. (35)
- Moreno-Ramírez et al. zeigten in ihrer Forschungsarbeit, dass die Tumorgöße keine Aussagekraft für die Bestimmung der Breslow-Tumordicke habe. Die Variationen der Tumordicke bei einer bestimmten Tumorgöße sei dabei zu enorm. (120)
- Oliveira et al. fassten ihre Studie mit dem wichtigen Aspekt zusammen, dass pigmentierte Läsionen der Haut, die einen Durchmesser kleiner als 6 mm aufgewiesen haben, aufgrund der oft fälschlich vermuteten Annahme der besseren Prognose keinesfalls von Biopsien ausgeschlossen werden dürfen. (121)

1.3 Die Dermatoskopie

1.3.1 Allgemeines

Im medizinischen Nachschlagewerk „Psyrembel“ wird die Dermatoskopie mit folgenden Worten definiert: „Einsatz eines Auflichtmikroskops zur diagnostischen Beurteilung von Hautveränderungen. Der Einsatz erfolgt vor allem in der Dermatologie.“ Als Synonyme werden die Begriffe Auflichtmikroskopie und Epilumineszenzmikroskopie verwendet. (5)

Das Dermatoskop, das eine Vergrößerung der Hautveränderungen bietet, ist ein einfaches, nicht-invasives, in-vivo diagnostisches Mittel, mit dem sowohl pigmentierte als auch unpigmentierte Hautläsionen näher analysiert werden können. (122)

Die Dermatoskopie bedarf einer standardisierten Nomenklatur für die Erläuterung der Morphologie, die in Konsensus-Treffen vereinbart werden und danach allgemeine Gültigkeit besitzen. Nur so können Scores und Algorithmen zu einer besseren diagnostischen Treffsicherheit führen. (123)

Im Vergleich zur Untersuchung mit dem freien Auge verbessert die Anwendung des Dermatoskopes die Sensitivität von 69 auf 87 % und die Spezifität von 88 auf 91 %. (124)

In Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit macht es einen großen Unterschied, ob die untersuchende Person in der Auflichtmikroskopie geübt ist oder keine Erfahrung damit hat. Die Sensitivität und Spezifität der Auflichtmikroskopie sind bei ExpertInnen mit 92 % bzw. 99 % deutlich höher als bei unerfahrenen DiagnostikerInnen mit 69 % und 94 %. (125)

1.3.2 Geschichte

Das 17. Jahrhundert wird als der Beginn der dermatoskopischen Technik betrachtet. In Überlieferungen soll Kohlhaus als einer der ersten Forscher Nagelbettgefäße mikroskopisch untersucht haben. Im 19. Jahrhundert hat Unna eine Glaslupe, die er bei einem Fall mit Lupus vulgaris (= Tuberculosis cutis luposa) angewendet hat, als „Diaskop“ bezeichnet. Der große Schritt in der Entwicklung des Dermatoskopes erfolgte im 20. Jahrhundert. Seit 1920 ist der Name „Dermatoskopie“ gebräuchlich. Anfänglich mit einem Dermatoskop für beide Augen und weiteren, eher unhandlichen Produkten, wurde die Technik der Dermatoskopie im Laufe der Zeit ständig verbessert, wobei tragbare, für ein Auge anwendbare Auflichtmikroskope entwickelt wurden. Ab den 1980er-Jahren haben unter

anderem Fritsch und Pehamberger wichtige Forschungsarbeiten zur Anwendung des Dermatoskopes (Differenzierung benigner und maligner Läsionen, Musteranalysen) geliefert. Soyer et al. haben zudem die Korrelation zwischen dermatoskopischen und histopathologischen Strukturen intensiv untersucht. 1989 fand die erste Konsensus-Konferenz der „Hautoberflächen-Mikroskopie“, wie der genaue Wortlaut geheißen hat, in Deutschland statt. Dabei wurde eine Einigung zu dermatoskopischen Termini erzielt. In den 1990er-Jahren sind erste Fachbücher zur Dermatoskopie erschienen, und mit der Zeit sind unterschiedliche Scores und Algorithmen für die Beurteilung von Hautläsionen entwickelt worden. Seit der Jahrtausendwende wird die Produktpalette an Dermatoskopen immer reicher. Zudem ist 2003 die „International Society of Dermoscopy“ gegründet worden, die alle drei Jahre einen „World Congress of Dermoscopy“ veranstaltet. (126)



Abbildung 6: Eine Auswahl an Dermatoskopen (22)

1.3.3 Technische Aspekte

Das Aussehen des Dermatoskopes ähnelt einem Otoskop, das in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde verwendet wird. Durch das geringe Gewicht ist es sehr handlich. Ein wichtiges Element stellt die achromatische Linse dar. Diese beinhaltet zwei Linsen, die sowohl eine positive als auch eine negative Brechkraft besitzen. (18)

Vor der Anwendung muss die Hautläsion etwas feucht gemacht werden, damit eine ideale Kontaktfläche zur Haut entsteht. Ohne diese Vorbereitung würde das einfallende Licht bereits am Stratum corneum reflektiert, gestreut oder absorbiert werden. Durch die Flüssigkeit (meist Desinfektionsmittel oder Ultraschallgel) wird die Hautoberfläche geglättet und Reflexionen können somit verhindert werden. Ein leichter Druck soll bei der

Anwendung auf die Haut ausgeübt werden, um das bestmögliche Bild der Hautveränderung zu erhalten. Bei Dermatoskopen, die einen Polarisationsfilter enthalten, sind das Benetzen mit einer Flüssigkeit und der direkte Hautkontakt nicht mehr notwendig. (18)

Leuchtdioden, besser bekannt als LEDs, bieten eine gleichmäßige Beleuchtung des Untersuchungsareals. Die Optik schafft eine 10-fache Vergrößerung der Hautläsion. Es gibt sogar schon Dermatoskopie-Aufsätze für Smartphones, die eine bequeme Dokumentation durch das Übermitteln der Daten via Bluetooth ermöglichen. Bei optimalen Verhältnissen kann bis zum oberen Stratum reticulare eingesehen und die Haut beurteilt werden. (18)

1.3.4 Anwendungsgebiete

Die Dermatoskopie wird nicht nur für die Differenzierung von benignen und malignen pigmentierten Hautläsionen angewendet, sondern ist auch in der „Allgemeinen Dermatologie“ bei z. B. entzündlichen und infektiösen Erkrankungen von großer Bedeutung: (127)

- ◆ Erythemato-squamöse Plaques (u. a. Psoriasis, Pityriasis rosea, Lupus erythematoses)
- ◆ Papulosquamöse/-keratotische Dermatosen (u. a. Lichen planus, Morbus Darier)
- ◆ Entzündliche Erkrankungen des Gesichts (u. a. Rosazea, seborrhoische Dermatitis)
- ◆ Hyperkeratosen (u. a. chronisches Handekzem, Tinea manum)
- ◆ Skleroatrophische Dermatosen (u. a. Morphea, Necrobiosis lipoidica)
- ◆ Hypo- und Hyperpigmentierungen (u. a. Pityriasis versicolor, Urticaria pigmentosa)
- ◆ Juckende papulonoduläre Dermatosen (u. a. Prurigo nodularis, noduläre Scabies)
- ◆ Erythrodermien (u. a. Mykosis fungoides, atopische Dermatitis)
- ◆ Schuppenerkrankungen des Kopfes (u. a. Tinea capitis, Psoriasis capitis)
- ◆ Vernarbende und nicht vernarbende Alopezien (127)

1.3.5 Arten der Dermatoskopie

Neben der gewöhnlichen Verwendung des Dermatoskopes werden noch andere Arten der Auflichtmikroskopie beschrieben:

Sequenzielle digitale Dermatoskopie

Zusätzlich zur Information über die sequenzielle digitale Dermatoskopie, die schon im Unterkapitel 1.2.7 „Standarddiagnostik“ präsentiert wurde, wird nun eine kurze Übersicht

über das Follow-up von Hautveränderungen geboten. Nach der ersten Dokumentation der zu beobachtenden Läsionen durch die sequenzielle digitale Dermatoskopie sollte ein Kontrolltermin in drei Monaten vereinbart werden. Je nach Kontrollergebnis wird das Intervall zur nächsten Konsultation auf sechs bis zwölf Monate verlängert. Im Falle von Läsionsveränderungen, wobei vor allem asymmetrische Vergrößerungen und Strukturveränderungen auftreten, soll eine Exzision der Läsion erfolgen. Wenn es sich um eine suspekta blaue oder noduläre Hautveränderung handelt, wird sofort und ohne Follow-up exzidiert. (76)

Teledermatoskopie

Die Technik der Teledermatoskopie, bei der die Hautläsionen Zuhause dokumentiert und in weiterer Folge an DermatologInnen zur Einschätzung gesendet werden, kommt schon vielfach zum Einsatz. Durch diesen modernen Versorgungstyp in der Dermatologie können lange Wartezeiten auf einen Termin in der dermatologischen Praxis vermieden werden. Bei der Anwendung via Smartphone wird die Bildqualität durch die Verwendung eines speziellen dermatoskopischen Aufsatzes deutlich verbessert. (128)

Automatisierte Diagnosesysteme

Der Ablauf eines Computerdiagnose-Systems wird in vier Arbeitsschritte unterteilt: Bei der Vorverarbeitung werden Artefakte eliminiert und die Bildqualität verbessert. Bei der Segmentierung wird die „region of interest“ (= ROI, „Region des Interesses“) vom Hintergrund gelöst. Bei der Merkmalsextraktion werden die Hautveränderungen nach der „ABCD“-Regel bzw. mithilfe einzelner dermatoskopischer Strukturen analysiert. Beim letzten Schritt, der als Klassifizierung bezeichnet wird, erfolgt die Differenzierung zwischen einer gut- oder bösartigen Läsion. (129)

Smartphone-Applikationen

Medizinische Laien setzen zunehmend auf automatisierte Diagnosesysteme durch Smartphone-Applikationen. Der Großteil dieser Apps hat sich auf die Melanom-Aufklärung spezialisiert. Dabei erhalten die AnwenderInnen Informationen zur Prävention, Melanom-Früherkennung und „ABCD“-Regel. Einige Applikationen können auch die Hautläsion dokumentieren, damit diese im Verlauf mit dem Vorbefund verglichen werden kann. Einige Apps schaffen den Kontakt zu DermatologInnen, die die Hautveränderung innerhalb eines Tages analysieren. Bei einigen Anwendungen wird das Melanom-Risiko durch automatisierte Algorithmen (u. a. mit der „ABCD“-Regel) durch ein Foto der Läsion selbst

evaluiert, wobei diese Methode noch nicht ausgereift ist. Dabei werden noch andere Risikofaktoren, wie die Hautfarbe, das Alter und die UV-Exposition, eingebunden. (129)

1.3.6 Diagnostik-Scores

Zweistufiger Algorithmus

Beim Konsensus-Treffen via Internet, das 2003 von einem Expertengremium abgehalten wurde, ist ein 2-Stufen-Prozess der dermatoskopischen Diagnostik etabliert worden, um aus den verschiedenen Algorithmen eine Einheit zu bilden. Zu Beginn ist zwischen melanozytären und nicht-melanozytären Hautläsionen differenziert worden. Um einen präzisen diagnostischen Weg einzuschlagen, sind in der Stufe zwei die folgenden vier Algorithmen angewendet worden: die Musteranalyse, „ABCD“-Regel, Menzies' Methode und die 7-Point-Checklist nach Argenziano. Bei der Analyse der Fälle konnten in Bezug auf die Abstimmung innerhalb der Expertengruppe und jeder Teilnehmerin/jedes Teilnehmers selbst gute Ergebnisse erzielt werden. Erfasst wurden diese durch Sensitivität und Spezifität. Einzig bei der Bestimmung der dermatoskopischen Merkmale ist oftmals debattiert worden. Am besten schnitt die Musteranalyse ab. Insgesamt ist das diagnostische Management dank der Dermatoskopie sehr zufriedenstellend abgelaufen. (130)

„ABCD“-Regel

Pigmentierte Hautveränderungen, die melanozytären Ursprungs sind, werden mithilfe der „ABCD“-Regel sowohl klinisch, wie schon im Unterkapitel 1.2.7 „Standarddiagnostik“ beschrieben, als auch dermatoskopisch analysiert. Zusätzlich wird in der Auflichtmikroskopie ein „dermatoskopischer Punktwert“ (DPW) mittels „ABCD“-Regel vergeben, der die Hautveränderung in „benigne“ ($< 4,75$ DPW), „verdächtig“ ($4,75\text{--}5,45$ DPW) und „maligne“ ($> 5,45$ DPW) einteilt. (80)

- A** Asymmetrie: in keiner (0 Punkte), einer (1 Punkt) oder zwei (2 Punkte) Achse/n
- B** Begrenzung: abrupter Pigmentmuster-Abbruch in 0 bis 8 Segmenten (0–8 Punkte)
- C** Color (= Farbe): bis zu 6 intraläsionale Farben (1–6 Punkte)
- D** Dermatoskopische Strukturen: Netzwerk, verzweigte Streifen, Schollen, Punkte, strukturlose Areale (1–5 Punkte) (80)

Der Score ergibt sich aus der Summe der Punktwerte multipliziert mit einer definierten Zahl: (Punkte der „Asymmetrie“ $\times 1,3$) + (Punkte der „Begrenzung“ $\times 0,1$) + (Punkte von „Color“ $\times 0,5$) + (Punkte der „Dermatoskopischen Struktur“ $\times 0,5$) = DPW. (80)

CASH-Algorithmus

Dieser Algorithmus stellt eine vereinfachte Form der dermatoskopischen Musteranalyse dar. Beim CASH-Score werden vier Kategorien berücksichtigt, denen je nach Erscheinungsbild der Läsion Punkte vergeben werden. (131)

- ♦ **C**olors: wenige (1–2 Punkte), mäßig viele (3–4 Punkte) und viele Farben (5–6 Punkte)
- ♦ **A**rchitektur-Störung: keine/mild (0 Punkte), mittelmäßig (1 Punkt) und stark (2 Punkte)
- ♦ **S**ymmetrie: biaxial (0 Punkte), monoaxial (1 Punkt) und fehlend (2 Punkte)
- ♦ **H**omo- oder Heterogenität: 1 Struktur (1 Punkt), 2 Strukturen (2 Punkte) und 3–7 Strukturen (3–7 Punkte) (131)

Bei einer Gesamtpunkteanzahl von < 8 Punkten ist die Hautläsion „wahrscheinlich gutartig“ und bei ≥ 8 Punkten wird diese als „melanomverdächtig“ eingestuft. (131)

Menzies‘ Methode

Eine Hautläsion wird bei der Methode nach Menzies, die eine Sensitivität von 92 % und Spezifität von 71 % aufweist, als melanomverdächtig angesehen, wenn keines der zwei negativen und mindestens eines der neun positiven Merkmale erfüllt werden. (131)

Die „negativen Merkmale“, die meist in benignen Läsionen gefunden werden, sind die Symmetrie der pigmentierten Muster und das Vorhandensein einer einzigen Farbe. (131)

Zu den positiven Merkmalen zählen die folgenden: blau-weißlicher Schleier, multiple braune Punkte, strahlenförmige Ausläufer, Pseudopodien, narbenähnliche Depigmentierung, periphere schwarze Punkte/Kügelchen, Vielfarbigkeit (5–6 Farben), viele blau-graue Punkte („Peppering“) und verbreitetes Netzwerk. (131)

3-Point-Checklist

Diese Methode bietet auch für unerfahrene DiagnostikerInnen der Auflichtmikroskopie einen guten Einstieg in die dermatoskopische Untersuchung. Drei Punkte zählen laut Expertengremium des Konsensus-Treffens via Internet im Jahre 2003 zu den essentiellen Kriterien zur Unterscheidung von benignen zu malignen melanozytären Läsionen: (76)

- Dermatoskopische Farb- und Formasymmetrie (in zwei oder drei Achsen)
- Atypisches Pigmentnetzwerk (unregelmäßige Löcher und dicke Linien)
- Blau-weiße Strukturen (blau-weißlicher Schleier, Regressionsstrukturen)

Im Falle des Vorhandenseins von mindestens zwei dieser Punkte ist die Diagnose eines Melanoms sehr wahrscheinlich. (76)

7-Point-Checklist

Die 7-Point-Checklist nach Giuseppe Argenziano, die in dieser Diplomarbeitsstudie angewendet wird, basiert auf speziellen Mustern, die laut unterschiedlicher Studien sehr häufig bei Melanomen vorkommen. Sie kann im Vergleich zur „ABCD“-Regel die Sensitivität von 85 % auf 95 % und die Spezifität von 66 % auf 75 % steigern. (132, 133)

Dabei werden Haupt- und Nebenkriterien unterschieden, die je zwei bzw. einen Punkt im Score ausmachen. (132, 133)

Drei dermatoskopische Muster, die für die Gesamtbewertung jeweils zwei Punkte zählen, sind als Hauptkriterien definiert:

- Atypisches Pigmentnetzwerk: unregelmäßiges, hyperpigmentiertes und verbreitertes Pigmentnetzwerk
- Blau-weißlicher Schleier: irreguläre, diffuse, konfluierende, grau-blaue bis weißliche Pigmentierung
- Atypisches Gefäßmuster: geradlinige, gepunktete Gefäßzeichnung oder unregelmäßige rote Strukturen außerhalb von Regressionsstrukturen (132, 133)

Zu den Nebenkriterien, für die jeweils ein Punkt im Score vergeben wird, gehören:

- Unregelmäßige Streifen / strahlenförmige Ausläufer: strahlenförmige und asymmetrische Fortsätze am Rand der Läsion
- Unregelmäßige Pigmentierung („Blotches“ = Flecken): unregelmäßig geformte und verteilte braune, graue und schwarze Areale, die abrupt enden
- Unregelmäßige Punkte/Kügelchen: unregelmäßig verteilte und rundliche Strukturen, die in schwarzer, brauner oder blauer Farbe erscheinen
- Regressionsstrukturen: innerhalb der Läsion unregelmäßig verteilte weiße, narbenähnliche Depigmentierung oder Zeichen von „Peppering“ (= multiple blau-grau gesprenkelte Punkte, die pfefferartig aussehen) (132, 133)

Wenn der Gesamt-Score dieser 7 dermatoskopischen Kriterien ≥ 3 Punkte zählt, wird der Verdacht auf ein Melanom geäußert. (132, 133)

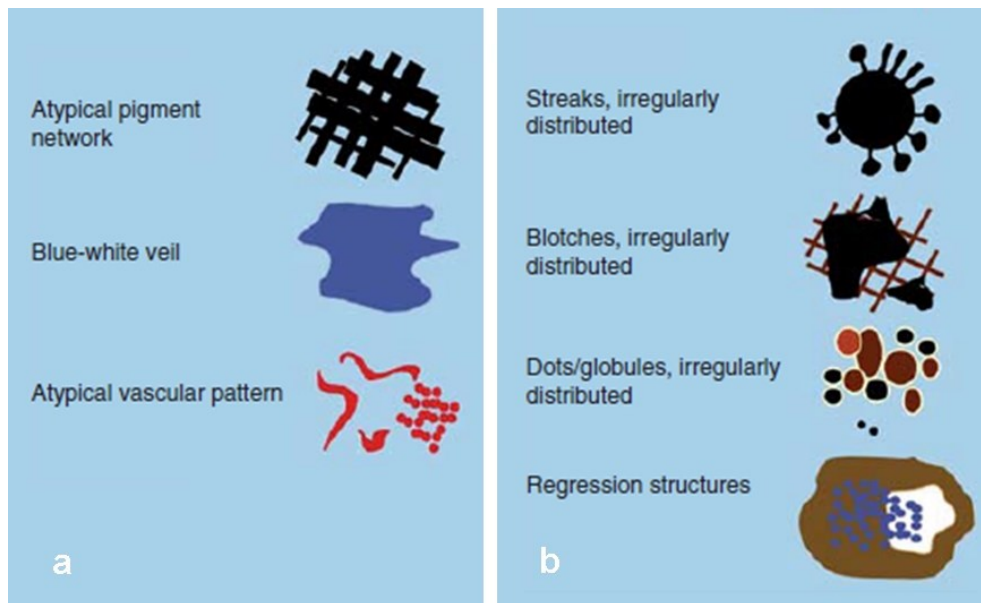


Abbildung 7: Hauptkriterien (a) und Nebenkriterien (b) der 7-Point-Checklist (131)

Musteranalyse

Die Musteranalyse wurde entwickelt, um benigne Läsionen von malignen Hautveränderungen besser unterscheiden zu können. Für die Forschungsarbeit von Pehamberger et al. wurden 7.000 pigmentierte Läsionen anhand ihrer dermatoskopischen Merkmale analysiert. (22) Eine Dermatoskopie-Studie von Argenziano et al. hat bei der Musteranalyse eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 90 % festgestellt. (132)

Folgendes Prinzip wird bei der Musteranalyse angewendet: dermatoskopisches Muster + Farbe + spezielle dermatoskopische Merkmale = Diagnose. (122)

Die folgende Tabelle zeigt einen Ansatz zur dermatoskopischen Unterscheidung zwischen Nävuszellnävus und Melanom:

Kriterien der Musteranalyse	Nävuszellnävus	Melanom
A) MUSTER	1 Muster, > 1 Muster: symmetrisch	Mehrere Muster, asymmetrisch
B) FARBE	1 Farbe, > 1 Farbe: symmetrisch	Asymmetrische Farbverteilung
C) MELANOMSPEZIFISCHE KRITERIEN:		
1) Pseudopodien/Streifen	Fehlen meist, wenn vorhanden: symmetrisch	Meist vorhanden
2) Schwarze Punkte	Fehlen meist, wenn vorhanden: zentrale Lage	Randständig vorhanden
3) Gefäße	Wenn sichtbar, dann überwiegt 1 Gefäßtyp	Wenn sichtbar, dann polymorph
4) Weiße Linien	Fehlen meist	Vorhanden (gut mit Polarisation sichtbar)
5) Exzentrische strukturlose Areale	Fehlen meist	Meist vorhanden
6) Graue und blaue Strukturen	Fehlen meist	Meist vorhanden

Tabelle 2: Dermatoskopische Kriterien der Musteranalyse (48)

Die Kriterien für das Melanom müssen nicht alle erfüllt sein. Meistens sind nur wenige dieser dermatoskopischen Merkmale sichtbar. (48)

„Chaos and Clues“-Algorithmus

Bei diesem Kurzalgorithmus wird zuerst nach einem „Chaos“ (farblich, strukturell) innerhalb der Läsion gesucht. Im zweiten Schritt wird nach dermatoskopischen Merkmalen, die in Melanomen vorkommen, gesucht. Dabei wird der Unterpunkt C „Melanomspezifische Kriterien“ der Tabelle 2 nur durch zwei weitere dermatoskopische Merkmale ergänzt: „dicke, retikuläre Linien“ und „parallele Linien an den Leisten“. (122)

1.3.7 Publikationen zu dermatoskopischen Merkmalen

Folgende Studien befassen sich näher mit dem Thema „dermatoskopische Merkmale“:

- Das „Consensus-Meeting“ eines hochkarätigen Forschungsgremiums der Dermatologie hat sich über die Melanom-Diagnostik beraten. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt: Ein Muster, das aus vielen verschiedenen Komponenten besteht, wird als diagnostisches Hauptkriterium genannt. Dermatoskopische Merkmale wie eine unregelmäßige Pigmentierung, Regressionszonen und unregelmäßige Streifen weisen deutlich auf ein Melanom hin. Bei einem blau-weißlichen Schleier und unregelmäßigen Punkten/Kügelchen ist das Vorhandensein eines Melanoms etwas seltener. (130)
- Martinez et al. haben nach Unterschieden zwischen „Nävus-assoziierten“ und „de novo“-Frühformen des Melanoms gesucht. „Nävus-assoziierte“ Melanome zeigten eine deutliche Signifikanz bei weißen Linien, einem dermatoskopischen Merkmal der Fibrose. Aufgefallen ist bei „de novo“-Melanomen, dass dermatoskopische Merkmale des Wachstums wie z. B. Blutgerinnsel, Punkte und strukturlose braune bis schwarze Läsionsareale signifikant häufiger als in der anderen Gruppe gefunden wurden. Zumeist haben „Nävus-assoziierte“ Melanome eine höhere Nävuszellnävus-Anzahl aufgewiesen, was bei Melanom-Frühformen keine bessere Prognose bedeutete. (134)
- Die Forscher um Argenziano haben sich intensiver mit langsam wachsenden Melanomen befasst. Grund dafür war die Tatsache, dass es trotz weltweit steigender Inzidenzraten (v. a. für dünne Melanome) bis dato zu keinem Anstieg der Mortalität kommt. Diese dünnen Melanome zeigten folgende dermatoskopische Merkmale: asymmetrische Pigmentierung, Netzmuster und Regressionszeichen. (135)
- Laut der Studiengruppe rund um Stante präsentierten Melanome mit einer Breslow-Tumordicke von $\leq 0,75$ mm in der Dermatologie oft ein atypisches Pigmentnetzwerk und einen niedrigeren Diagnostik-Score. Malignome mit einer Tumordicke von $> 0,75$ mm, die auch höhere Scores aufwiesen, boten häufig dermatoskopische Merkmale wie strahlenförmige Ausläufer, ein atypisches Gefäßmuster und grau-blaue Areale. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass einige dermatoskopische Merkmale mit der Breslow-Tumordicke assoziiert werden können. (136)
- Grau-blaue Areale und atypische Gefäßmuster seien laut einer Publikation von Argenziano et al. für dicke Melanome ($> 0,75$ mm) charakteristisch. Bei dünnen Melanomen

($\leq 0,75$ mm) kamen typischerweise das atypische Pigmentnetzwerk und strahlenförmige Ausläufer vor. (137)

- Die Forschungsgruppe rund um Terushkin hat sich speziell mit den SSM beschäftigt, die im Vergleich zu den NM ein beträchtlich langsames Wachstumsmuster aufwiesen. Das Wachstum von SSM korrelierte vor allem mit der Anzahl an verschiedenen Strukturen und Farben. Zusätzlich sind Veränderung des Pigmentnetzwerkes und strukturlöse Areale aufgefallen. (138)
- Gonzáles-Álvarez et al. haben herausgefunden, dass Männer häufiger positive Lymphknoten aufwiesen als Frauen. Dermatoskopisch ist dies durch das Vorhandensein von Flecken, Ulzerationen und einem negativen Pigmentnetzwerk erkennbar gewesen. (139)
- Das Forscherteam rund um Seidenari fand einen Zusammenhang zwischen Regressionsstrukturen und der Melanom-Tumordicke: Je stärker die betroffenen Areale von den Regressionsstrukturen eingenommen waren, desto invasiver stellte sich die maligne Läsion dar. Invasive Melanome zeichneten sich zudem durch weiße Areale, einen grau-blauen Schleier und großflächige blaue Areale aus. Im Vergleich dazu wiesen „Melanoma in situ“-Läsionen vermehrt hellbraune Areale, blaue Regressionsstrukturen und atypische Netzwerkmuster auf. Das Regressionszeichen des „Peppering“ (gepfefferte Struktur) kam in beiden Diagnosen gleich häufig vor. (140)
- Laut der Studie von Ungureanu sind folgende dermatoskopische Kriterien häufiger bei dünnen Melanomen beobachtet worden: dünne weiße oder grau-blaue Areale, strahlenförmige Ausläufer, unregelmäßige Punkte/Kügelchen, rote Punkte, periphere Pseudopodien und atypisches Pigmentnetzwerk. Änderungen des Pigmentnetzwerkes, unregelmäßig verteilte Punkte/Kügelchen und neu aufgetauchte weiße oder rötlich-blaue Areale sollen für eine Progression des Melanoms sprechen. (141)
- Bezüglich BRAF- und NRAS-Mutationen wurde von Pozzobon et al. festgestellt, dass eine histologisch detektierte Ulzeration oft mit einer BRAF-Mutation des Tumors verbunden war. Beim dermatoskopisch entdeckten „Peppering“-Zeichen ist oft eine Kombination von BRAF und NRAS analysiert worden. (142)
- Emiroglu und seine Studiengruppe analysierten Melanome des Stammes dermatoskopisch genauer: Ein Multikomponentenmuster, blau-weißlicher Schleier,

Regressionsstrukturen und milchig-rote Areale sind meist bei invasiven Melanomen zu sehen gewesen. (143)

- Laut der Publikation von Xu et al. wurde das dermatoskopische Merkmal der Kügelchen weitaus häufiger in invasiven Melanomen entdeckt. (144)
- Silva et al. beschrieben dermatoskopische Merkmale von unterschiedlichen Melanom-Diagnosen: „Melanoma in situ“-Läsionen zeichneten sich durch maximal zwei verschiedene Farben, keinen blau-weißlichen Schleier und keine milchig-roten Areale aus. Bei dünnen Melanomen zeigten sich Asymmetrien, mehr als zwei Farben, unregelmäßige Punkte/Kügelchen, atypisches Pigmentnetzwerk und Streifen. Bei invasiven Melanomen waren ebenso mehr als 3 Farben, milchig-rote Areale, blau-weißlicher Schleier, atypisches Pigmentnetzwerk und Streifen dominierend. (145)
- Eine Forschungsarbeit mit Pizzichetta hat eruiert, dass „Melanoma in situ“-Läsionen oft folgende dermatoskopische Merkmale aufwiesen: blau-weißlichen Schleier, grau-blaue Areale, verzweigte Streifen, schwarze Punkte und unregelmäßige Erweiterungen. Etwas seltener kamen braune Pünktchen, depigmentierte Areale, Pseudopodien und ein atypisches Pigmentnetzwerk vor. Weiße narbenähnliche Areale und lineare/gepunktete Gefäßmuster fanden sich vergleichsweise nur in invasiven Melanomen. (146)
- Laut Shitara et al. sind einige dermatoskopische Merkmale für „Nävus-assoziierte“ Melanome prägnant gewesen: negatives Pigmentnetzwerk, Kügelchen und Streifen. Im Gegensatz dazu war ein blau-weißlicher Schleier meistens nicht detektierbar. (147)
- Stante et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen: „Nävus-assoziierte“ Melanome zeigten in dieser Studienkohorte am häufigsten ein atypisches Pigmentnetzwerk und Regressionsstrukturen, wohingegen unregelmäßige Flecken und ein atypisches Gefäßmuster seltener aufgefunden worden sind. (148)
- Die Forschungsgruppe mit Ciudad-Blanco hat dermatoskopische Merkmale mit den Diagnosen des Melanoms in Zusammenhang gebracht. Die häufigsten globalen Strukturelemente waren das Multikomponentenmuster, gefolgt vom Netzmuster und unspezifischem Muster. Invasive Melanome zeigten häufiger ein vielfarbiges Bild (grau, blau, weiß und rot), homogene oder Multikomponenten-Strukturen, Punkte/Kügelchen, blau-weißliche Areale/Schleier, weißlich scheinende Strukturen,

milchig-rote Areale und ein negatives Pigmentnetzwerk. Das atypische Pigmentnetzwerk wurde öfters in „Melanoma in situ“-Läsionen entdeckt. (149)

- Das Team rund um Argenziano hat klinische und dermatoskopische Kriterien für die präoperative Beurteilung der Breslow-Tumordicke erarbeitet: Neben einer palpablen Läsion und einem Durchmesser des Melanoms von über 1,5 cm sollen die dermatoskopischen Merkmale atypisches Pigmentnetzwerk, atypisches Gefäßmuster und grau-blaue Areale für einen malignen Tumor $> 0,75$ mm sprechen. (150)
- Seque et al. haben sich näher mit dem Phänomen der kompletten Regression bei Melanomen befasst. Ergebnis dieser Analyse war, dass diese aggressiven malignen Tumore, die sich durch den Einfluss des körpereigenen Immunsystems morphologisch verändert haben, schwer diagnostizierbar seien. Zudem sei die Prognose durch häufiger auftretende Metastasen deutlich schlechter ausgefallen. (151)
- Pizzichetta et al. haben postuliert, dass die Differenzierung des Melanoms von seinen vielen Differentialdiagnosen unter anderem mit dem Erkennen einiger dermatoskopischer Merkmale wie beispielsweise dem Multikomponentenmuster, der asymmetrischen Pigmentierung und einem unregelmäßig und peripher gelegenen negativen Pigmentnetzwerk gelingen könne. (152)

1.4 Studienziel

Das große Ziel dieser Diplomarbeitsstudie ist es, neue Aspekte in der Diagnostik des Melanoms zu gewinnen.

Einerseits wird die Nävuszellnävus-Anzahl der Melanom-PatientInnen, die die zwei Ausprägungen „viele Nävi“ und „wenige Nävi“ aufweist, mit den dermatoskopischen Merkmalen der 7-Point-Checklist in Zusammenhang gebracht.

Andererseits werden die dermatoskopischen Merkmale der untersuchten Melanome in Bezug auf die Tumordicke, eingeteilt durch die Diagnosen „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“, analysiert.

Außerdem werden Zusammenhänge zwischen den einzelnen dermatoskopischen Merkmalen mittels multinominaler logistischer Regressionsanalyse geprüft.

Als Zusatz zur Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl wird die Breslow-Tumordicke zwischen den zwei Gruppen „PatientInnen mit vielen Nävi“ und „PatientInnen mit wenigen Nävi“ verglichen.

Zum Abschluss dieses Themenblocks werden die 7-Point-Checklist-Scores zwischen den PatientInnen mit „vielen Nävi“ und „wenigen Nävi“ auf Unterschiede untersucht.

Als Nebenaspekte werden noch weitere Fragestellungen beantwortet:

- Können geschlechterspezifische Aspekte in der Melanom-Lokalisation, der Nävuszellnävus-Anzahl, dem Diagnosealter (Median), der Diagnose und in den dermatoskopischen Merkmalen der 7-Point-Checklist erkannt werden?
- Kommen im Ländervergleich Österreich zu Italien Unterschiede in der Melanom-Lokalisation, der Nävuszellnävus-Anzahl, dem Diagnosealter (Median), der Diagnose und in den dermatoskopischen Merkmalen der 7-Point-Checklist vor?
- Können weitere Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Nävuszellnävi und der Melanom-Lokalisation, dem Diagnosealter (Median) und der Diagnose festgestellt werden?

Die weiteren Abschnitte der Diplomarbeit werden die Analyse dieser Studienziele verfolgen.

2 Material und Methoden

Der zweite Teil dieser Diplomarbeit stellt die genaue Vorgehensweise an die Thematik „Morphologische Kriterien des Melanoms bei PatientInnen mit vielen Nävi versus wenigen Nävi“ dar.

Nach dem Einlesen in die Materie der Melanom-, Nävuszellnävus- und Dermatoskopie-Forschung sind dafür zwei Arbeitsschritte notwendig gewesen: Einerseits wurden für diese retrospektive, bizenrische Studie Daten gesammelt, verarbeitet und im Anschluss zum Beantworten der Forschungsfragen statistisch ausgewertet. Andererseits erfolgte in Hinblick auf die bearbeiteten Themen eine Literaturrecherche mittels angesehener wissenschaftlicher Datenbanken und spezifischer Fachliteratur aus der Grazer Universitätsbibliothek.

2.1 Arbeitsfeld „Daten“

Dieses Kapitel befasst sich mit dem ersten Arbeitsschritt der Studie, der den Themenbereich „Daten“ behandelt. Es werden sowohl die Studienpopulation als auch die Methodik der Datensuche, -erfassung und -extraktion mit der abschließenden statistischen Datenanalyse aufgezeigt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Für diese wissenschaftliche Diplomarbeit sind PatientInnen erfasst worden, die vom Februar 2005 bis inklusive April 2016 an der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie und an der Abteilung für Dermatologie der 2. Universität von Neapel (Italien) die Diagnose eines kutanen Melanoms gestellt bekommen haben und deren Läsionen durch eine Fotodokumentation erfasst wurden.

In die Studie wurden nicht nur die Basalmembran überschreitende, sogenannte invasive Melanome, sondern auch „Melanoma in situ“-Läsionen einbezogen.

Hierbei ist von großer Bedeutung, dass die Diagnose in einem histopathologischen Befund aufscheint. Trotz der immensen Fortschritte in der molekularpathologischen Diagnostik werden die Histopathologie-Befunde in der Melanomdiagnostik nach wie vor als Goldstandard betrachtet. (46)

Der Großteil der Fotodokumentation ist in der internen Bilddatenbank „Image Archive“ der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie abgespeichert. Als weitere Foto-Speicherorte sind große digitale Ordner aus einer früheren Diplomarbeit an der Grazer Universitätsklinik und aus einer Datensammlung der Abteilung für Dermatologie der 2. Universität von Neapel (Italien) zu nennen. Mindestanforderungen an die Fotos waren eine dermatoskopische Aufnahme der malignen Läsion zur Beurteilung der dermatoskopischen Merkmale und eine große Übersichtsaufnahme – entweder vom Rücken oder von einer großen Ansicht einer oberen oder unteren Extremität – für die Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl. Teilweise waren auch nähere klinische Aufnahmen des Melanoms vorhanden.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien sind folgende Punkte festgelegt worden:

Bei den Melanom-Subtypen wurden mukosale Melanome, die die Schleimhäute betreffen, wie auch uveale Melanome, die sich in der Aderhaut der Augen entwickeln, ausgeschlossen. Zudem sind keine Hautmetastasen, ob vom Melanom selbst oder von anderen Malignomen, wie z. B. vom Mammakarzinom, Dickdarmkarzinom, Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom und Nierenzellkarzinom als die häufigsten Primärtumore anderer Organe, einbezogen worden. (153)

Beim Vorhandensein multipler primärer Melanome ist pro PatientIn die aussagekräftigste maligne Läsion ausgewählt worden, um statistische Fehler in der Anwendung des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests, der standardmäßig pro PatientIn berechnet wird, zu vermeiden. In einer Publikation von Moscarella et al. ist beschrieben, dass 53 % der Melanome von PatientInnen mit multiplen primären Melanomen sehr ähnliche dermatoskopische Merkmale aufgewiesen haben. (154)

Als Melanom-Lokalisationen sind der Kopf-Hals-Bereich, die Akren (Finger und Zehen) und die Genitalien ausgenommen. Begründet werden kann dies durch die sehr speziellen dermatoskopischen Merkmale, die in diesen Körperarealen zu finden sind.

Zu guter Letzt sind Ausschlusskriterien zu nennen, die die aufgenommenen Fotos betreffen. In diese Gruppe fallen z. B. verschwommene Fotos, Fotos von falschen Läsionen und vor allem Fotos, die in der Übersichtsaufnahme des Rückens oder der Extremität zu kleine Bildausschnitte zeigten. Damit wäre eine Beurteilung der Nävuszellnävus-Anzahl nicht möglich gewesen.

Laut den „Standards für gute wissenschaftliche Praxis“ der Medizinischen Universität Graz ist „eine Einreichung bei der Ethikkommission nicht erforderlich, wenn die geplanten Maßnahmen nur Krankenbetreuung im Interesse eines Patienten oder einer Patientin darstellen und keine Forschungsinteressen verfolgt werden“. (155) Aus diesem Grund ist für diese Diplomarbeit kein Antrag bei der Ethikkommission gestellt worden.

Vor der Aufnahme der Melanome per Kamera ist von jeder Patientin/jedem Patienten die Zustimmung für das Fotografieren und Dokumentieren der malignen Läsion schriftlich eingeholt worden. Das Dokument „Zuweisung zur Fotodokumentation“ ist in der Appendix, auf der letzten Seite der Diplomarbeit, zu finden.

2.1.2 Datenmanagement

Durch eine Lizenz, die am Beginn der Diplomarbeit bei der Organisationseinheit „KAGes-Services“ beantragt wurde, war der Zugriff auf die internen Datenbanken der Grazer Universitätsklinik möglich.

Wie schon kurz erwähnt, kommen die Datensätze dieser Studie aus drei verschiedenen Quellen. Im Folgenden möchte ich näher auf den Prozess der Datensuche und -erfassung für das jeweilige Datenmaterial eingehen:

- **Datenmaterial 1:** Hierbei handelt es sich um Daten diagnostizierter Melanome von Jänner 2014 bis April 2016, die in der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie behandelt worden sind. Das digitale Bildmaterial der malignen Läsionen wurde über die interne Bilddatenbank „Image Archive“ der Grazer Universitätsklinik gesucht. Es sind nur PatientInnen in die Studie eingeschlossen worden, bei denen über „Image Archive“ zumindest eine dermatoskopische Aufnahme und ein Übersichtsfoto zu finden war. Einige konnten zusätzlich noch eine klinische Aufnahme der Läsion aufweisen. Da in der internen Bilddatenbank alle suspekten Hautläsionen ohne definitive Diagnose abgespeichert werden, musste die histopathologische Diagnose von jeder dieser melanomverdächtigen Läsionen überprüft werden. Die korrekte Diagnose ist im schriftlichen Histopathologie-Befund gestellt worden, der in der PatientInnen-Akte im „openMEDOCS“, dem medizinisch-pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk des Landeskrankenhauses-Universitätsklinikums Graz, einsehbar ist. Meistens war die Diagnose des „atypischen/dysplastischen Nävus“, eine sehr häufige Differentialdiagnose des Melanoms, Grund für den Ausschluss aus der Studie. Wenn die PatientInnen-Daten alle Kriterien (Vorhandensein der geforderten

Bildausschnitte, geprüfte Melanom-Diagnose) erfüllen konnten, wurden sie in diese Studie aufgenommen. Daraufhin wurden die Fotos mit den histopathologischen Befunden auf einem externen Laptop in einem neu erstellten PatientInnen-Ordner gespeichert. Die PatientInnen-Daten, die für die Studie notwendig waren, sind in eine Tabelle von Microsoft „Excel“ 2013 eingetragen worden. In dieser Tabelle wurden die Namen der PatientInnen als Maßnahme des Datenschutzes nach einem eigens für diese Studie ausgedachten Pseudonymisierungsschema gespeichert.

- **Datenmaterial 2:** Die zweite Datenquelle beinhaltet Daten und Fotos von PatientInnen eines von Februar 2005 bis Oktober 2013 an der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie diagnostizierten Melanoms. Da diese Daten und Fotos in einer früheren Diplomarbeit verwendet worden sind, wurden sie schon in einem großen digitalen Ordner in den jeweiligen subkategorisierten PatientInnen-Ordern gesammelt. Der gesamte Diplomarbeitsordner ist dankenswerterweise von ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof zur Verfügung gestellt worden. Somit konnte auf die Arbeit des Überprüfens der histopathologischen Befunde über „openMEDOCS“ verzichtet werden. Jeder Datensatz enthielt sowohl den Histopathologie-Befund der Läsion als auch teilweise einen Arztbrief. Bei allen PatientInnen, die in dieser Studie eingeschlossen sind, ist die sichere Diagnose eines Melanoms gestellt worden. Wenn die PatientInnen-Ordner jeweils ein zufriedenstellendes dermatoskopisches Foto und eine Übersichtsaufnahme des Rückens oder einer Extremität enthielten, wurden die Fotos der Melanom-PatientInnen einschließlich der histopathologischen Befunde, wie schon im Unterkapitel „Datenmaterial 1“ beschrieben, in einem neu erstellten PatientInnen-Ordner gespeichert. Parallel dazu sind die benötigten Daten der PatientInnen in einer „Excel“-Tabelle, die alle Datenmaterialien zusammenfasst, eingetragen und die Namen pseudonymisiert erfasst worden.
- **Datenmaterial 3:** Dank einer Forschungsk Kooperation zwischen den Abteilungen für Dermatologie der Grazer Universitätsklinik und der 2. Universität von Neapel konnte ein großer Ordner mit PatientInnen-Daten aus Italien in die Studie einbezogen werden. Die über einen Histopathologie-Befund gesicherten Melanome von der Abteilung für Dermatologie der 2. Universität von Neapel stammen aus dem Jahr 2013. Die Daten sind in einer „Excel“-Tabelle und einem großen Bildordner übergeben worden. Da die Fotos in den allermeisten Fällen, wie für diese Diplomarbeit benötigt, gesammelt worden sind, konnten fast alle PatientInnen in die Studie einbezogen werden. Die

Fotos in Form eines dermatoskopischen Bildes und einer Übersichtsaufnahme des Rückens oder einer Extremität wurden wieder in einem neu erstellten PatientInnen-Ordner extern abgespeichert. Die für die Studie nötigen Daten sind in die „Excel“-Tabelle mitsamt der pseudonymisierten Namen übertragen worden.

Im Anschluss an die Beschreibung der Datenquellen werden die Dateninhalte über die PatientInnen und deren Melanome zur besseren Veranschaulichung durch Tabellen dargestellt:

Variablenname (+ Skala)	Variablenwerte
Pseudonymisierung (nominal)	klarerweise geheim gehalten
Geschlecht (nominal)	männlich, weiblich
Nationalität (nominal)	Österreich, Italien
Nävuszellnävus-Anzahl (ordinal)	viele Nävi, wenige Nävi
Melanom-Diagnosealter (metrisch)	in Jahren angegeben
Melanom-Diagnosealter (ordinal)	durch den Median in 2 Gruppen getrennt (≤ 61 Jahre, > 61 Jahre)

Tabelle 3: Angaben zu den gesammelten PatientInnen-Daten

Variablenname (+ Skala)	Variablenwerte (evtl. Abkürzungen)
Diagnose (ordinal)	Melanoma in situ, oberflächliches Melanom, invasives Melanom
Breslow-Tumordicke (metrisch)	in Millimetern (mm) angegeben
Stadium nach Breslow-Tumordicke (ordinal)	in ganzen Zahlen von 0–4 angegeben
Vereinheitlichte Lokalisation (nominal)	obere Extremität (OE), Stamm, untere Extremität (UE)
#1: atypisches Pigmentnetzwerk (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
#2: blau-weißlicher Schleier (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
#3: atypisches Gefäßmuster (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
#4: unregelmäßige Streifen (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
#5: unregelmäßige Pigmentierung (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
#6: unregelmäßige Punkte/Kügelchen (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
#7: Regressionsstrukturen (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
#8: Zusatzpunkt Ulzeration (nominal)	vorhanden (1), nicht vorhanden (0)
Summe des 7-Point-Checklist-Scores (ordinal)	in ganzen Zahlen von 1 bis 9 Punkten angegeben
Klassierte Summe des 7-Point-Checklist-Scores (ordinal)	durch Cut-Off von ≥ 3 Punkten für Melanom-Verdacht 2 Gruppen gebildet (< 3 Punkte, ≥ 3 Punkte)

Tabelle 4: Angaben zu den gesammelten Melanom-Daten

Folgende Variablen waren nicht in allen Datensätzen enthalten und konnten deshalb nicht in die statistische Auswertung der Diplomarbeit miteinbezogen werden: klinischer Durchmesser der Melanome, histologischer Subtypus des Melanoms, Beschreibung des klinischen Bildes der malignen Läsion, genaue Angabe der TNM-Klassifikation mittels

sechster und siebenter Auflage des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und weitere Risikofaktoren wie der Hauttyp oder die Familienanamnese.

2.1.3 Analyse der klinischen und dermatoskopischen Bilder

Die Fotos der Melanom-PatientInnen wurden in zwei Durchgängen analysiert. Zuerst sind die Übersichtsaufnahmen des Rückens oder einer Extremität auf die Anzahl der Nävuszellnävi geprüft worden, und im Anschluss darauf erfolgte die dermatoskopische Befundung der malignen Läsionen.

Beurteilung der Nävuszellnävus-Anzahl

Die Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl ist anhand von Übersichtsaufnahmen großer Hautpartien geschehen. Zumeist war ein Foto mit einer Rückenansicht vorhanden. In anderen Fällen waren große Areale einer oberen oder unteren Extremität zu sehen. Beurteilt wurde dabei das Aufweisen vieler bzw. weniger Nävuszellnävi.

- Bei den Rückenansichten ist eine Anzahl von größer gleich 50 Nävuszellnävi als „viele Nävi“ definiert worden. Die Nävuszellnävus-Anzahl ist ein wichtiger Risikofaktor für das Entstehen eines Melanoms, worüber es zahlreiche Studien wie z. B. eine Meta-Analyse von Gandini et al. und eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie von Garbe et al. gibt. (41, 156)
- Bei der oberen Extremität kann auf die „Regel der 20 Nävi an den Armen“ aus einer Forschungsarbeit von Argenziano et al. verwiesen werden. (157) Ab einem Wert von 20 Nävuszellnävi ist von „vielen Nävi“ die Rede. Eine Publikation von Fariñas-Alvarez et al. lieferte das gleiche Ergebnis. (158)
- Bei der unteren Extremität ist keine klare Festlegung bekannt, weshalb eine Einigung auf 20 Nävuszellnävi wie bei der „Regel der 20 Nävi an den Armen“ erfolgt ist. Laut einer Studie von Synnerstad et al. passt diese Einschätzung zur unteren Extremität gut, da auf dieser im Vergleich zu dem erwarteten Nävuszellnävus-Anzahl-Wert, der in Relation zur Körperoberfläche steht, niedrigere Werte gefunden werden. (159)

Die Publikation von Gallus et al. hat die verschiedenen Nävuszellnävus-Lokalisationen mit deren Anzahl in Verbindung gebracht, und dabei ist das Team zu folgendem Schluss gekommen: In absteigender Reihenfolge vom besten zum weniger idealen Indikator wurde

die obere Extremität (v. a. die lateralen Partien der Arme), gefolgt von der unteren Extremität, dem Stamm und der Kopf-Hals-Region genannt. (160)

Auswertung der dermatoskopischen Merkmale nach der 7-Point-Checklist

Wie in der Einleitung im Kapitel 1.3 „Die Dermatoskopie“ beschrieben, bietet die 7-Point-Checklist von Giuseppe Argenziano einen wichtigen Score für die Abschätzung, ob es sich bei der suspekten Läsion tatsächlich um ein Melanom handelt oder von einer der zahlreichen Differentialdiagnosen ausgegangen werden kann. Die dermatoskopischen Aufnahmen wurden anhand der von Argenziano ausgewählten sieben dermatoskopischen Merkmale analysiert. (132)

Da es in der non-invasiven Prognoseabschätzung eine große Rolle spielt, ob die Läsion von einer Ulzeration betroffen ist, und dieser Faktor auch in der TNM-Klassifikation der AJCC aus dem Jahr 2017 enthalten ist, wird die Ulzeration neben den sieben Merkmalen der 7-Point-Checklist als Zusatzpunkt in die Analyse eingebunden.

Bei der Beurteilung der dermatoskopischen Bilder wurden binäre Stellvertreter-Variablen eingesetzt, nämlich eine Variable mit der Ausprägung „1“ für das Vorhandensein und eine Variable mit der Ausprägung „0“ für das Nichtvorhandensein des dermatoskopischen Merkmals:

- #1: atypisches Pigmentnetzwerk
- #2: blau-weißlicher Schleier
- #3: atypisches Gefäßmuster
- #4: unregelmäßige Streifen
- #5: unregelmäßige Pigmentierung
- #6: unregelmäßige Punkte/Kügelchen
- #7: Regressionsstrukturen
- #8: Zusatzpunkt Ulzeration

Bei der Evaluierung der klinischen und dermatoskopischen Aufnahmen war neben einer Studentin immer eine Fachärztin für Dermatologie und Venerologie beteiligt, damit eine permanente Vier-Augen-Kontrolle gewährleistet werden konnte. Bei Unklarheiten ist eine weitere Fachärztin/ein weiterer Facharzt für Dermatologie und Venerologie in die Analyse eingebunden worden.

Bildausschnitte

Die folgende Darstellung soll die einzelnen Analyseschritte, von der Bewertung der Übersichtsaufnahme einer großen Hautpartie bis zur Auswertung des dermatoskopischen Bildes, verdeutlichen:



Abbildung 8: Schritt 1 der Bildauswertung: Beurteilung der Nävuszellnävus-Anzahl





Abbildung 9: Schritt 2 der Bildauswertung (wenn vorhanden): Mustern der klinischen Melanom-Aufnahme

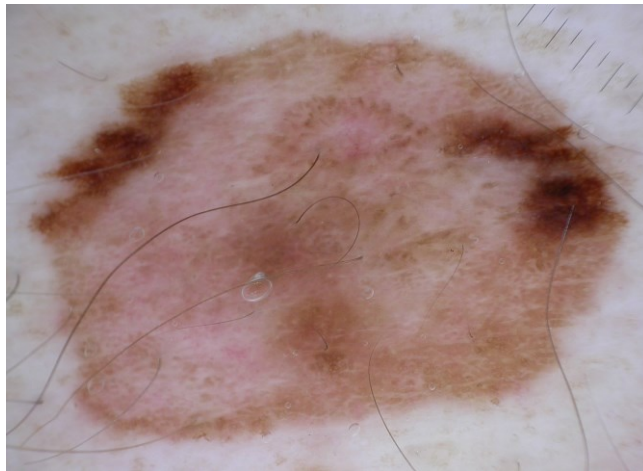


Abbildung 10: Schritt 3 der Bildauswertung: Analyse der dermatoskopischen Merkmale des Melanoms

2.1.4 Statistische Analyse der Daten

Für die statistische Datenauswertung dieser Studie ist das Statistik- und Analyseprogramm IBM „SPSS Statistics“ in der aktuellen Version 25 eingesetzt worden. Zur Erstellung von Tabellen wurde das Tabellenkalkulationsprogramm „Excel“ von Microsoft Office aus dem Jahr 2013 verwendet.

Die statistische Analyse der Diplomarbeit umfasst drei Teilbereiche der Statistik:

Deskriptive Statistik

Die Aufgabe der deskriptiven Statistik ist es, die gesammelten Daten mittels Kennzahlen, Tabellen und Grafiken zu beschreiben. Bei dieser Diplomarbeit wurden folgende statistische Werkzeuge eingesetzt: Häufigkeiten, Prozentsätze, Lageparameter (Mittelwert, Median, Modus, Perzentilenwerte) und Streuwerte (Standardabweichung, Spannweite mit Minimum und Maximum, Interquartilsabstand). Mit den Maßen Schiefe und Kurtosis sind die Daten auf eine Normalverteilung geprüft worden. Balken- und Kreisdiagramme stellen die visuelle Darstellung der Diplomarbeitsdaten dar.

Explorative Datenanalyse

Die explorative Datenanalyse dient zur ersten Begutachtung der Daten und versucht, erste Zusammenhänge in den Datensätzen zu explorieren. Neben grafischen Darstellungen wie beispielsweise Boxplots, Histogramme mit angezeigter Normalverteilungskurve und Q-Q-Diagramme ist in dieser Diplomarbeit auch eine Regressionsanalyse eingesetzt worden. Die multinominale logistische Regression mit Korrelationsmatrices kann einen möglichen linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen darstellen, wobei ein gemeinsames Unterscheidungskriterium existiert.

Induktive Statistik

Hypothesentestungen, Verteilungsprüfungen und Mittelwertvergleiche sind der induktiven Statistik zuzuschreiben. Dabei werden Variablen auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Bei den Hypothesentestungen sind der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest und der „Exakte Test“ nach Fisher (bei erwarteten Häufigkeitsangaben in der Tabelle < 5) eingesetzt worden. Die Daten sind dabei anhand von Kontingenztabellen, auch Kreuztabellen genannt, mit den erwarteten und beobachteten Werten dargestellt worden. Die zweiseitigen asymptotischen bzw. exakten Signifikanzen gelten ab einem Wahrscheinlichkeitswert von $p < 0,05$, der auch für die im Anschluss erwähnten Testverfahren gilt. In diesem Fall müssen die Nullhypothesen, die besagen, dass es keinen Unterschied zwischen den Variablen gibt, verworfen und die Alternativhypothesen aufgrund der geprüften statistischen Unterschiede angenommen werden. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist zum Prüfen von Normalverteilungen eingesetzt worden. Da die Daten des Mittelwertvergleichs laut der grafischen Darstellungen und mathematischen Prüfungen nicht normalverteilt sind, ist der Mann-Whitney-U-Test als Rangsummen-Test bei zwei unabhängigen Stichproben eingesetzt worden.

Einige Daten sind für die statistische Auswertung neu generiert worden, wie zum Beispiel:

- Melanom-Diagnosealter (ordinal): Diese Variable weist durch den Median der ursprünglich metrischen Variable Diagnosealter als Trennwert zwei Werte auf, nämlich PatientInnen ≤ 61 Jahre und PatientInnen > 61 Jahre.
- Eigens für diese Diplomarbeit festgelegte Einteilung der Diagnose und des Stadiums (ordinal): Diese sind an die Breslow-Tumordicke angelehnt, sollen aber keinesfalls mit der T-Klassifikation des Melanoms von der AJCC aus dem Jahr 2017 verwechselt werden, da vor der Analyse der dermatoskopischen Bilder keine Hinweise auf das Bestehen einer malignen Läsion mit Ulzeration gegeben worden sind. (91)

Stadium (+ Diagnose)	Tumordicke nach Breslow
0 (= Melanoma in situ)	keine Tumorinvasion
1 (= oberflächliches Melanom)	$\leq 1,0$ mm
2 (= invasives Melanom)	$> 1,0$ mm bis $2,0$ mm
3 (= invasives Melanom)	$> 2,0$ mm bis $4,0$ mm
4 (= invasives Melanom)	$> 4,0$ mm

Tabelle 5: Einteilung von Stadium und Diagnose nach der Breslow-Tumordicke

- Summe des 7-Point-Checklist-Scores: Dabei wird pro PatientIn die Summe aller vorhandenen und mit der Ausprägung „1“ gekennzeichneten dermatoskopischen Merkmale der 7-Point-Checklist nach Argenziano gebildet.
- Klassierte Summe des 7-Point-Checklist-Scores: Die addierten Werte werden durch einen Cut-Off von ≥ 3 Punkten, was als Verdacht auf die Diagnose eines Melanoms angesehen wird, in zwei Klassen geteilt: < 3 Punkte und ≥ 3 Punkte. (161)

2.2 Arbeitsfeld „Literatur“

Die Literaturrecherche als zentrales Thema des zweiten Arbeitsschrittes der Studie stellt sich als ganz wesentliche Säule dieser wissenschaftlichen Arbeit dar. Damit sollen neue und altbekannte Erkenntnisse der Forschungsgebiete „melanozytäre Nävi“, „Melanom“ und „Dermatoskopie“ zusammengefasst und mit den Ergebnissen der Diplom-arbeitsstudie verknüpft und verglichen werden, um über den momentanen Stand der Forschung zu den jeweiligen Themengebieten diskutieren zu können.

2.2.1 Quellenbeschaffung

In dieser Arbeit sind verschiedenste Arten von Literaturquellen eingesetzt worden:

Die **Internet-Datenbanken** „PubMed“, „ResearchGate“, „UpToDate“ und „Google Scholar“ bieten eine Vielzahl an Forschungsarbeiten und haben sowohl für den ersten Überblick zu den Forschungsgebieten als auch für ganz spezielle Fragestellungen relevante Literatur geboten. Da nicht alle Artikel kostenlos zur Verfügung gestellt werden, ist bei äußerst interessanten Publikationen versucht worden, mit den AutorInnen Kontakt aufzunehmen, was aber nicht immer erfolgreich war.

Da im Juni 2018 der **fünfte “World Congress of Dermoscopy“**, welcher von der „International Dermoscopy Society“ organisiert wurde, in Thessaloniki (Griechenland) stattgefunden hat, sind interessante Programmpunkte von der Homepage der Veranstaltung in die Recherche miteinbezogen worden.

Darüber hinaus erfolgte eine zeitintensive Literaturrecherche an der **Universitätsbibliothek** der Medizinischen Universität Graz und an der Bibliothek der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie. Dabei wurde vor allem in Nachschlagewerken, die nicht entlehnbar sind, recherchiert.

Die dermatologische und venerologische **Zeitschrift „Der Hautarzt“** vom deutschen Springer Verlag ist auf passende Artikel für die Studie gescreent worden und bot ebenso essentielle Artikel für diese wissenschaftliche Arbeit.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

3.1.1 Fallzahl der Studie

In dieser wissenschaftlichen Diplomarbeit sind vom Februar 2005 bis inklusive April 2016 220 PatientInnen mit der histopathologisch bestätigten Melanom-Diagnose und den benötigten Bildaufnahmen (dermatoskopisches Bild und Übersichtsaufnahme des Rückens bzw. einer Extremität) erfasst worden. All jene PatientInnen, die Ausschlusskriterien wie im Kapitel 2 „Material und Methoden“ beschrieben aufgewiesen haben, wurden bei der weiteren statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

In elf Fällen sind multiple primäre Melanome dokumentiert gewesen, wobei für die statistischen Analysen nur das aussagekräftigste Melanom ausgewählt wurde, um bei der Berechnung des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests keine Fehler in der Fallzahl zu machen. Bei neun dieser elf PatientInnen (82 %) sind zwei primäre Melanome entdeckt worden und zwei Patienten männlichen Geschlechts (18 %) präsentierten sogar drei primäre Melanome. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass unter diesen elf PatientInnen lediglich eine Frau (9 %) zu finden war. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in dieser Studie die Zahl der PatientInnen ($n = 220$) mit der Anzahl der Melanome übereinstimmt.

3.1.2 Daten zu den PatientInnen

Die Melanom-PatientInnen dieser retrospektiven, bizzentrischen Studie wurden an zwei verschiedenen Zentren behandelt. Dank einer Forschungsk Kooperation sind Melanom-PatientInnen der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie und der Abteilung für Dermatologie an der 2. Universität von Neapel (Italien) in diese Forschung einbezogen worden. Der Ländervergleich zeigt, dass 125 der 220 Melanom-PatientInnen (57 %) aus Österreich und die restlichen 95 (43 %) aus Italien stammen.

Wenn man die beschreibende Statistik der Variable „Geschlecht“ betrachtet, dann fällt eine fast idente Häufigkeitsverteilung zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht wie bei der Variable „Nationalitäten“ auf. In Zahlen ausgedrückt bedeutet das, dass 126 Männer (57 %) und 94 Frauen (43 %) die Diagnose „Melanom“ gestellt bekommen haben.

In der Abbildung 11 ist ein geringer Unterschied bei der Geschlechterverteilung zwischen Österreich und Italien zu sehen. Österreich weist ein Verhältnis zwischen Mann und Frau

von 69 Fällen (55 %) zu 56 Fällen (45 %) auf. In Italien ist die Prozentzahl der Melanom-Patienten (bei 57 Fällen 60 %) im Vergleich zum weiblichen Pendant (bei 38 Fällen 40 %) etwas höher

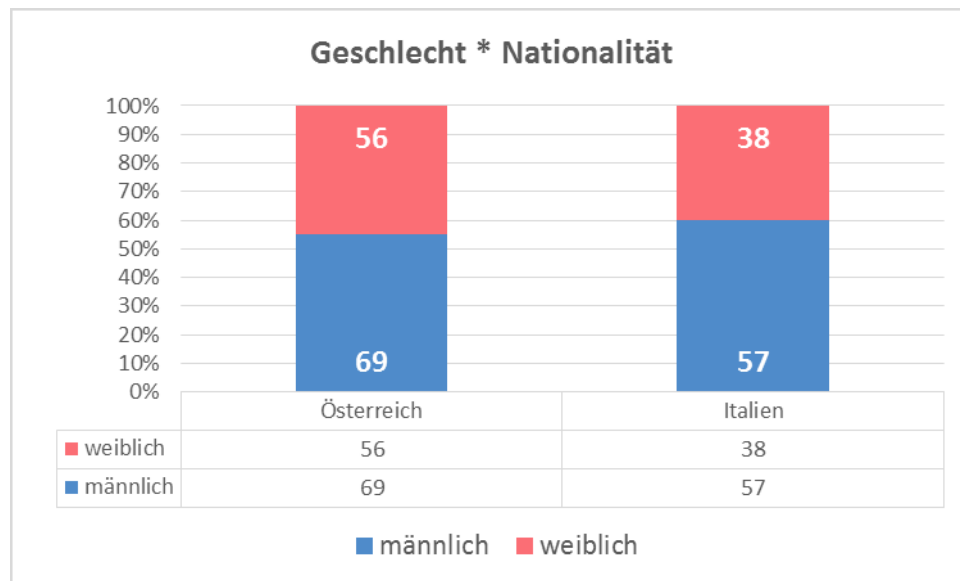


Abbildung 11: Geschlechterverteilung der österreichischen und italienischen Daten

Die PatientInnen-Kohorte der Studie hat im Durchschnitt mit knapp unter $60 \pm 15,7$ Jahren (= Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) die Diagnose eines Melanoms gestellt bekommen, wobei der/die Jüngste 26 Jahre alt und der/die Älteste 95 Jahre alt war. Der in der Mitte der Häufigkeitstabelle liegende Wert, auch besser bekannt als Median, ist zwischen 61 und 62 Jahren zu finden. Die 25%-Perzentile liegt bei 47 Jahren und die 75%-Perzentile bei 73 Jahren, was einen Interquartilsabstand von 26 Jahren ergibt. Mit zwölf PatientInnen kommt das Alter von 73 Jahren am häufigsten vor, was den Wert des Modus widerspiegelt.

Bei weiteren Berechnungen sind die PatientInnen anhand des Median-Wertes von 61,5 Jahren aufgeteilt worden. Somit sind zwei Altersgruppen entstanden, und zwar PatientInnen ≤ 61 Jahre und PatientInnen > 61 Jahre.

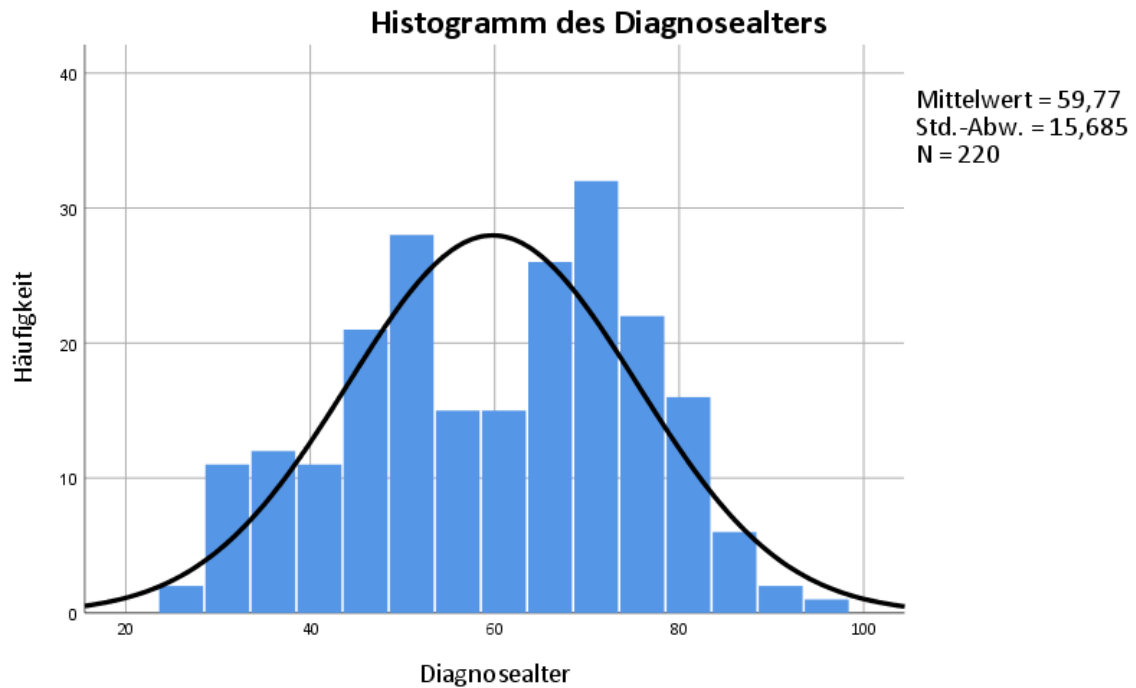


Abbildung 12: Histogramm zum Diagnosealter mit Normalverteilungskurve

Da das Thema „Nävuszellnävus-Anzahl“ in dieser Diplomarbeit essentiell ist, kommt hier die deskriptive Auswertung dieser Variable. In den gesammelten Datensätzen zeigen mehr als die Hälfte der PatientInnen die Ausprägung „viele Nävi“ ($n = 124$, 56 %). Die übrigen 96 Fälle machen 44 % der Melanom-PatientInnen aus.

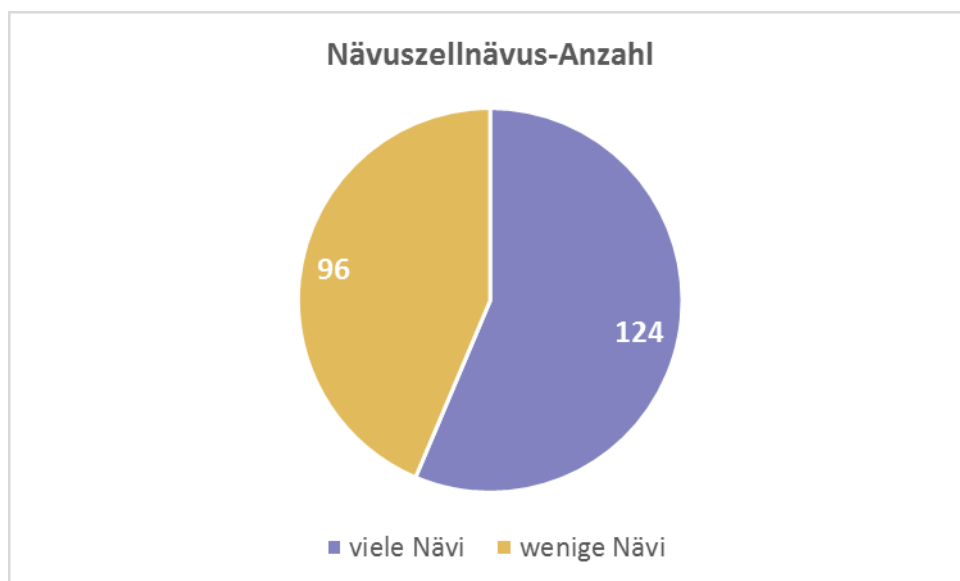


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Nävuszellnävus-Anzahl

3.1.3 Daten zur Diagnose „Melanom“

Mithilfe der Tumordicke nach Breslow sind die Melanom-Diagnosen in drei Gruppen eingeteilt worden:

Diagnose (+ Stadium)	Tumordicke nach Breslow
Melanoma in situ (Stadium 0)	keine Invasivität
oberflächliches Melanom (Stadium 1)	$\leq 1,0$ mm
invasives Melanom (Stadium 2)	$> 1,0$ mm bis $2,0$ mm
(Stadium 3)	$> 2,0$ mm bis $4,0$ mm
(Stadium 4)	$> 4,0$ mm

Tabelle 6: Einteilung von Diagnose und Stadium durch die Breslow-Tumordicke

Von den 220 PatientInnen haben fast 21 % ($n = 45$) die Diagnose eines Melanoma in situ bekommen. 58 % ($n = 128$) sind mit einem oberflächlichen und knapp über 21 % ($n = 47$) mit einem invasiven Melanom diagnostiziert worden.

Die invasiven Melanome lassen sich in drei weitere Gruppen unterteilen, nämlich wie in der Tabelle 4 beschrieben ins Stadium zwei, drei und vier. 23 der 47 PatientInnen (49 %) mit einem invasiven Melanom werden dem Stadium 2, 16 PatientInnen (34 %) dem Stadium 3 und 8 PatientInnen (17 %) dem Stadium 4 zugeordnet.

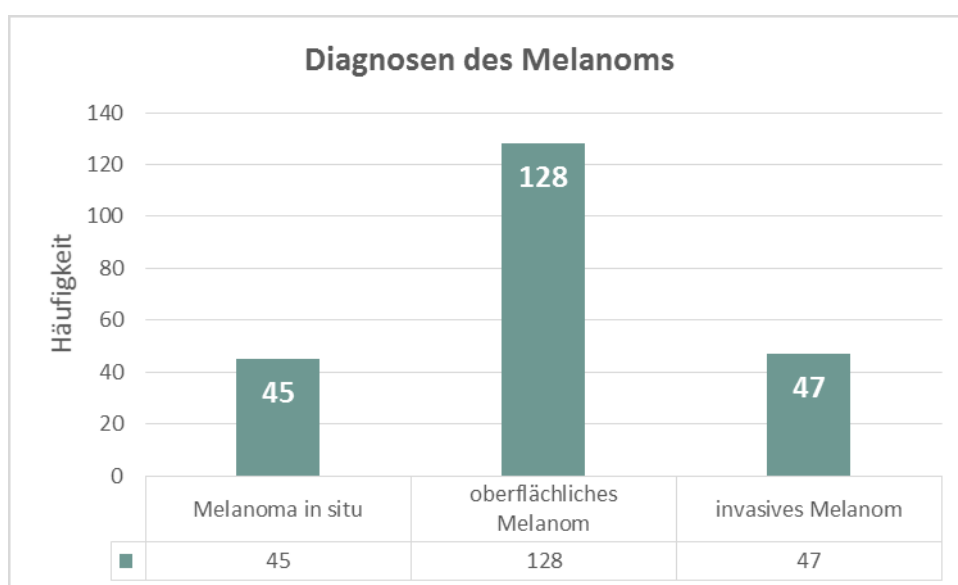


Abbildung 14: Häufigkeiten der einzelnen Melanom-Diagnosen

Die Breslow-Tumordicke der Melanome ist auf zwei unterschiedliche Arten ausgewertet worden. Bei der ersten Variante sind die statistischen Berechnungen aller Fälle durchgeführt worden, bei der zweiten wurden die „Melanoma in situ“-Läsionen ausgeschlossen, wobei die Melanome, die die Basalmembran der Haut überschritten haben, isoliert betrachtet wurden.

Bei der Variante 1 ($n = 220$) liegt die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow aller Läsionen bei 1,03 mm. Das Minimum stellt sich als Melanoma in situ (0,00 mm Tumordicke) dar, das auch gleichzeitig den häufigsten Wert (= Modus) repräsentiert, und bei der invasivsten Läsion ist eine Tumordicke von 20 mm gemessen worden. Der Median zeigt sich bei 0,5 mm. Bei 0,2 ist die 25-%-Perzentile und bei 0,89 die 75-%-Perzentile erreicht.

Die Variante 2 mit dem Ausschluss der „Melanoma in situ“-Fälle ($n = 175$) weist einen Mittelwert der Tumordicke von 1,3 mm auf. Die kleinste Läsion wurde mit 0,1 mm und die größte mit 20 mm gemessen. Der in der Mitte stehende Wert (= Median) ist bei 0,7 mm zu finden. Der Modus und die 25-%-Perzentile zeigen eine Tumordicke von 0,5 mm und die 75-%-Perzentile liegt bei 1,1 mm.

Um über die Daten dieser Diplomarbeitsstudie den Überblick zu bewahren, sind die Lokalisationen vereinheitlicht in drei Gruppen unterteilt worden: obere Extremität, Stamm und untere Extremität. Am häufigsten sind Melanome am Stamm ($n = 129$, 59 %) zu finden. Mit 54 Fällen (24 %) stellt die untere Extremität die zweithäufigste maligne Läsion dar. Die obere Extremität bildet mit 37 Melanomen (17 %) das Schlusslicht.

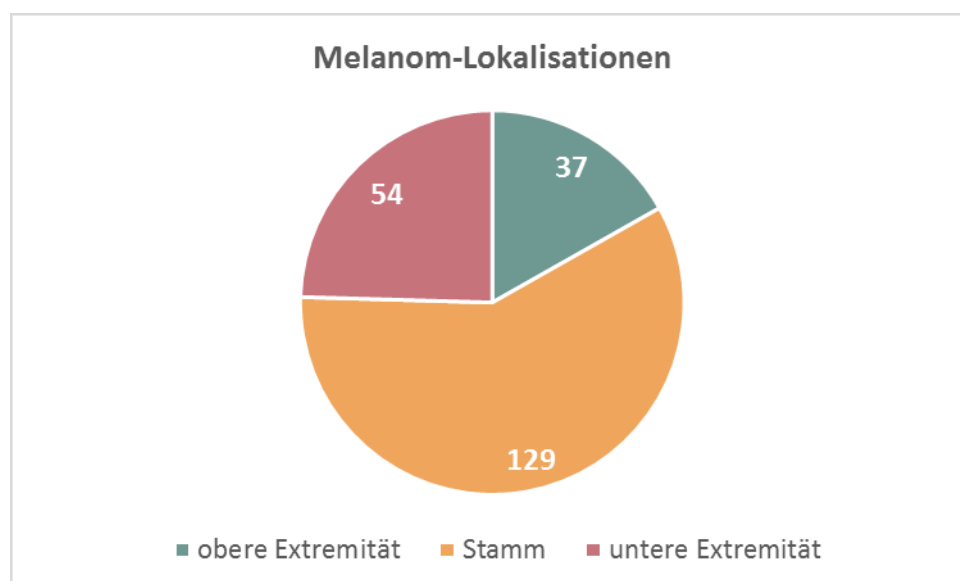


Abbildung 15: Kreisdiagramm der Melanom-Lokalisationen

Weitere Auswertungen dieser besprochenen Variablen werden mittels anderer statistischer Verfahren, wie beispielsweise der Prüfung auf Unabhängigkeit mit dem Chi-Quadrat-Test, in den anschließenden Kapiteln folgen.

3.1.4 Daten zu den dermatoskopischen Merkmalen

Die dermatoskopischen Merkmale der Melanome (Kriterien der 7-Point-Checklist mit dem Zusatzpunkt Ulzeration) werden in weiterer Folge durch Häufigkeitsangaben und eine grafische Darstellung zum besseren Verständnis der Daten beschrieben.

#1 Atypisches Pigmentnetzwerk: Dieses dermatoskopische Merkmal ist in 146 Melanom-Fällen (66 %) detektiert worden. Knapp über ein Drittel der malignen Läsionen (34 %, n = 74) zeigt kein „atypisches Pigmentnetzwerk“.

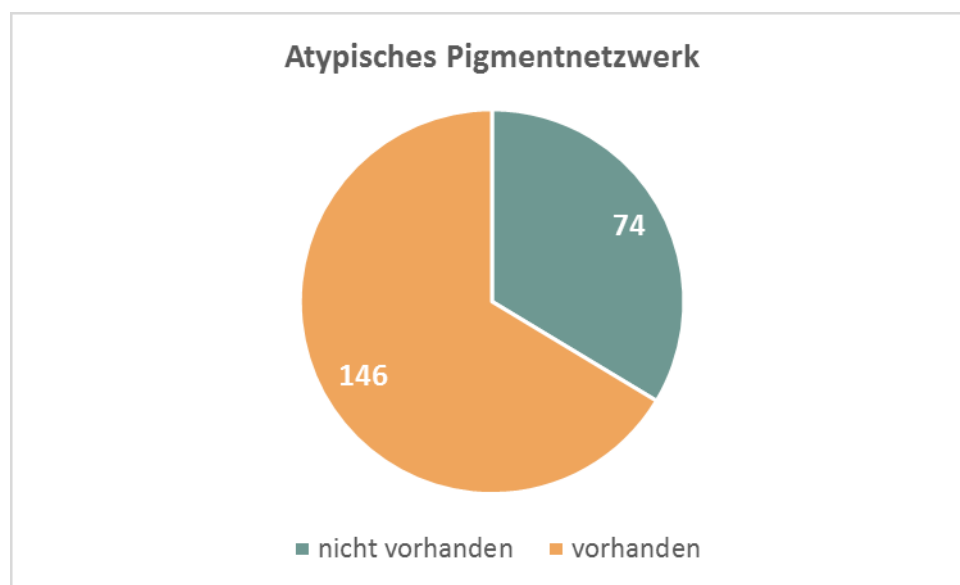


Abbildung 16: Grafische Darstellung des „atypischen Pigmentnetzwerkes“

#2 Blau-weißlicher Schleier: Das dermatoskopische Kriterium des „blau-weißlichen Schleiers“ wird in 3 von 10 Melanomen, gerechnet auf die gesamte Studienpopulation (30 %, n = 66), beschrieben. Bei den restlichen 70 % (n = 154) kommt es nicht vor.

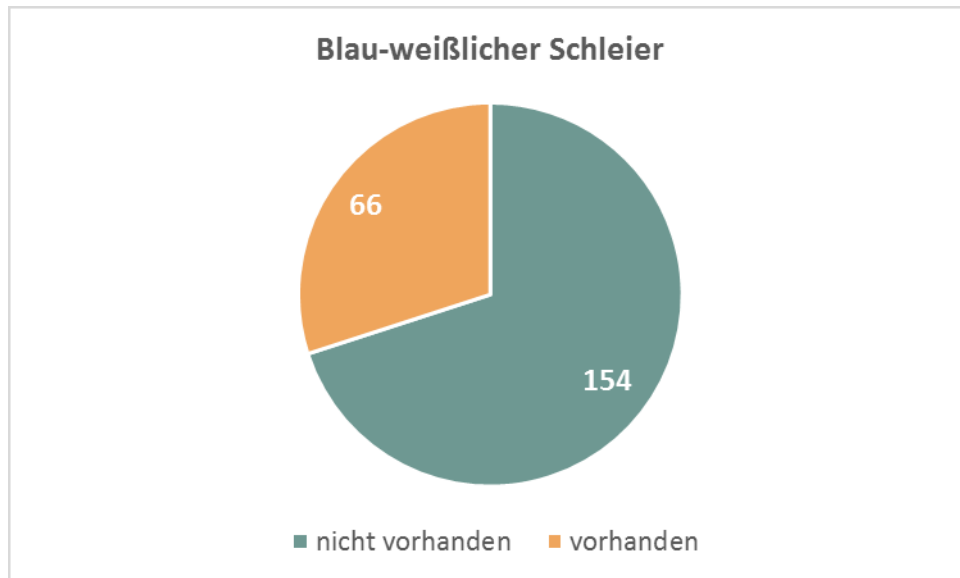


Abbildung 17: Grafische Darstellung des „blau-weißlichen Schleiers“

#3 Atypisches Gefäßmuster: Bei 100 Melanom-PatientInnen (45 %) ist ein „atypisches Gefäßmuster“ in der malignen Läsion gefunden worden. Über die Hälfte der Fälle (55 %, n = 120) zeigt dieses dermatoskopische Merkmal nicht.

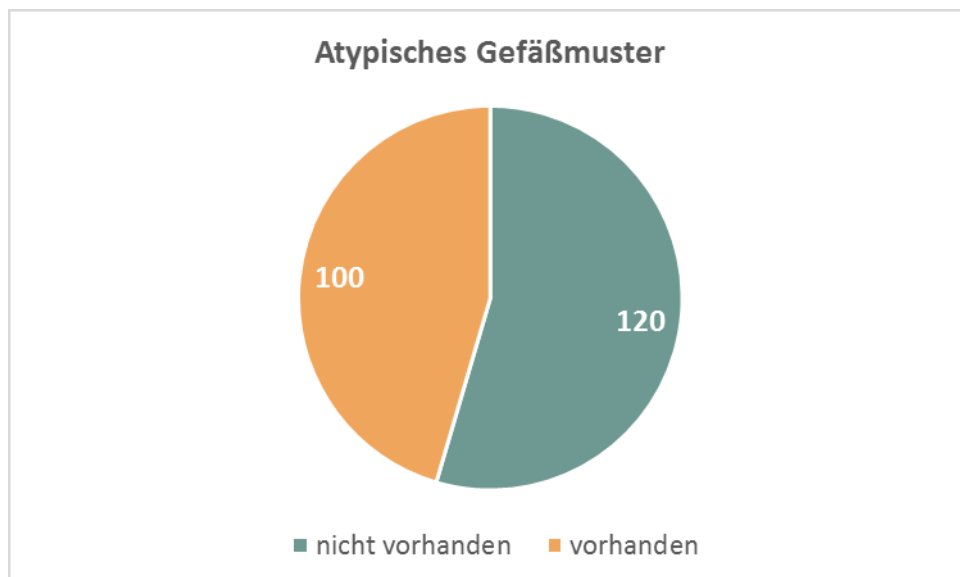


Abbildung 18: Grafische Darstellung des „atypischen Gefäßmusters“

#4 Unregelmäßige Streifen: „Unregelmäßige Streifen“ sind für fast ein Sechstel der Melanom-Fälle (15 %, n = 34) charakteristisch. Jedoch weisen die übrigen fünf Sechstel (85 %, n = 186) diese in der Auflichtmikroskopie nicht auf.

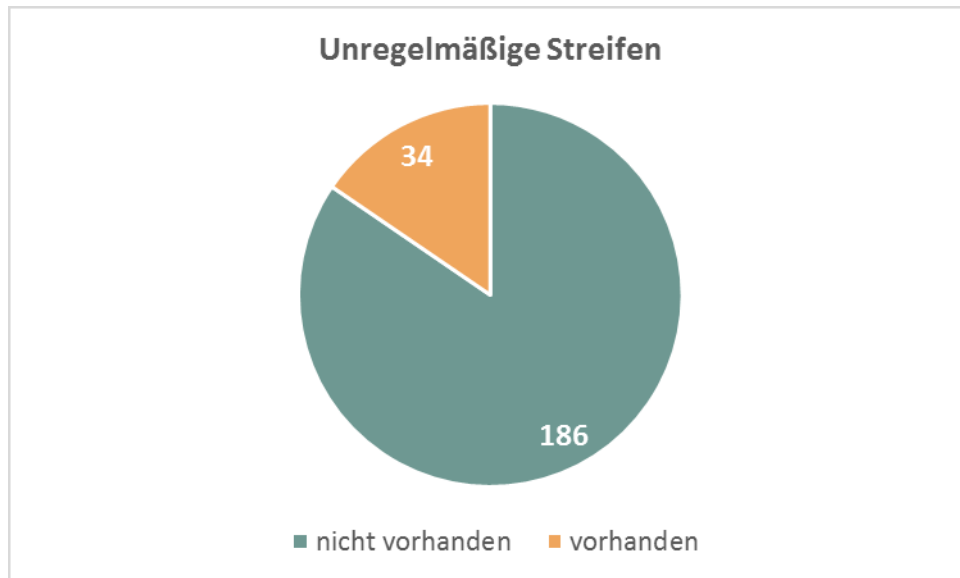


Abbildung 19: Grafische Darstellung der „unregelmäßigen Streifen“

#5 Unregelmäßige Pigmentierung: In 9 von 10 Melanom-Läsionen, gerechnet auf die gesamte Studienkohorte (90 %, n = 198), wird das dermatoskopische Merkmal einer „unregelmäßigen Pigmentierung“ beschrieben. Beim Rest der Fälle (10 %, n = 22) ist es nicht vorhanden.

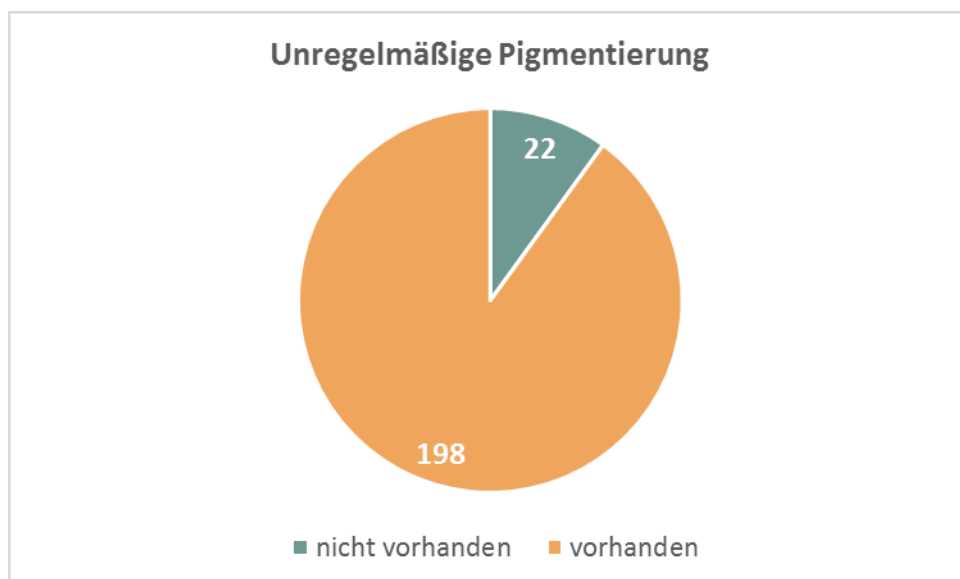


Abbildung 20: Grafische Darstellung der „unregelmäßigen Pigmentierung“

#6 Unregelmäßige Punkte/Kügelchen: Dieses dermatoskopische Merkmal ist in 63 malignen Läsionen (29 %) festgestellt worden. Beim Großteil der Fälle (n = 157, 71 %) sind keine Anzeichen von „unregelmäßigen Punkten/Kügelchen“ ersichtlich.

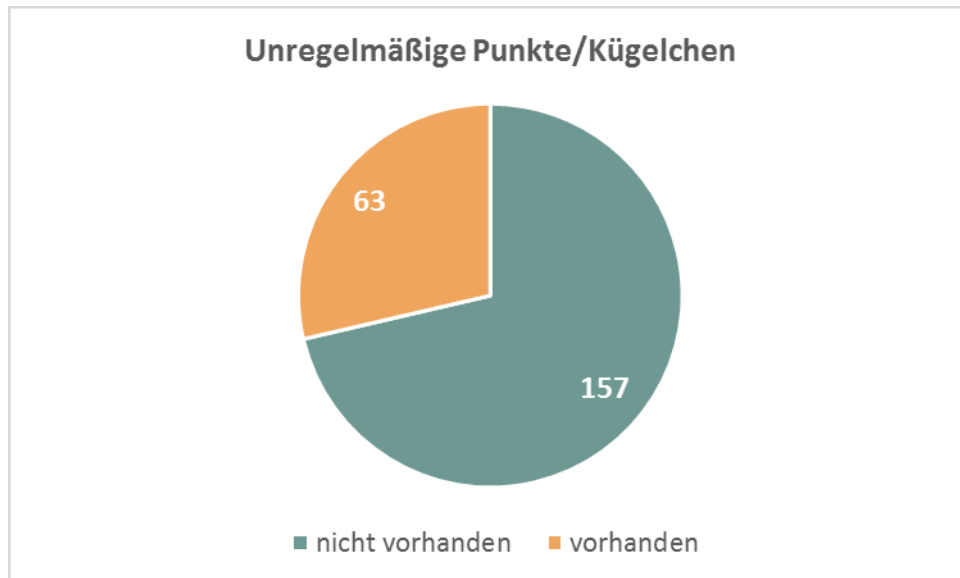


Abbildung 21: Grafische Darstellung der „unregelmäßigen Punkte/Kügelchen“

#7 Regressionsstrukturen: Bei 136 Melanom-PatientInnen (62 %) konnten „Regressionsstrukturen“ detektiert werden. Das Vorhandensein dieses dermatoskopischen Kriteriums ist bei 84 Melanom-Fällen (38 %) nicht gegeben.

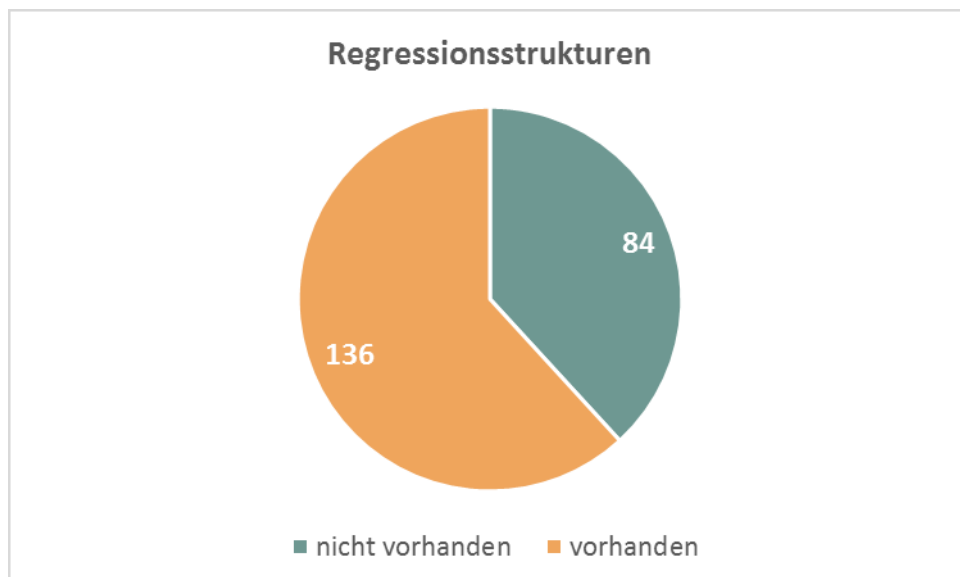


Abbildung 22: Grafische Darstellung der „Regressionsstrukturen“

#8 Ulzeration: Das dermatoskopische Merkmal der „Ulzeration“ zeigt sich bei einer kleinen Gruppe von 30 PatientInnen (14 %) dieser Studienpopulation. In der überwiegenden Mehrheit der Melanom-Fälle (n = 190, 86 %) ist dieses Kriterium nicht zu finden.

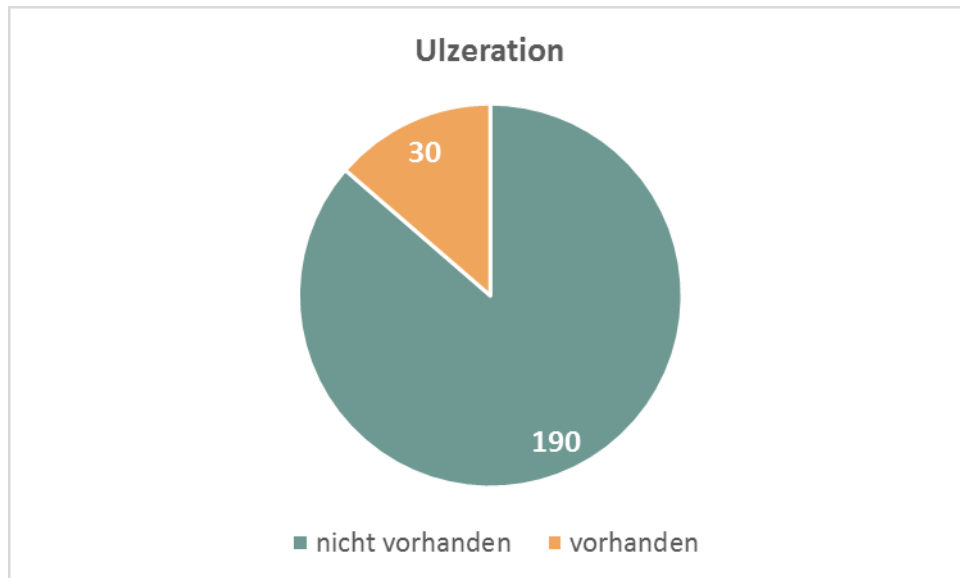


Abbildung 23: Grafische Darstellung der „Ulzeration“

7-Point-Checklist-Score

Dieser Score erfolgt aus der Addition der in der malignen Läsion vorhandenen dermatoskopischen Merkmale nach Argenziano und wird für jedes einzelne Melanom berechnet. In der Melanom-Diagnostik wird der 7-Point-Checklist-Score routinemäßig angewandt, um suspekte Läsionen von den zahlreichen Differentialdiagnosen des Melanoms abgrenzen zu können. Dabei werden Hauptkriterien von Nebenkriterien unterschieden, deren Vorhandensein in der „Excel“-Tabelle durch die binäre Stellvertreter-Variable „1“ ausgedrückt ist. Zu den Hauptkriterien zählen das atypische Pigmentnetzwerk, der blau-weißliche Schleier und das atypische Gefäßmuster (Nummer 1–3*), die jeweils 2 Punkte wert sind. Den vier Nebenkriterien (unregelmäßige Streifen, unregelmäßige Pigmentierung, unregelmäßige Punkte/Kügelchen und Regressionsstrukturen / Nummer 4–7*) wird je ein Punkt vergeben. Ein Score ≥ 3 gibt einen klaren Hinweis auf den Verdacht eines Melanoms. (132)

In weiterer Folge werden durch Addition der Punkte (je nach Vorhandensein der Haupt- und Nebenkriterien) für die 220 Melanome separate Scores gebildet und analysiert.

* **Anmerkung:** Die Zuteilung der Nummern 1–7 zu den einzelnen dermatoskopischen Merkmalen wurde im Kapitel 2 „Material und Methoden“ genau beschrieben und ist eigens für diese Diplomarbeit definiert worden.

Aus dem Datensatz dieser Studie ergibt sich folgende deskriptive Statistik des „7-Point-Checklist-Scores“:

Es werden insgesamt 14 Läsionen (6,5 %) beschrieben, die den Cut-Off von 3 Punkten nicht erreicht haben. Ein einziges Melanom (0,5 %) ist mit nur „1 Punkt“ beschrieben. Die restlichen 6 % (n = 13) haben einen Score von „2 Punkten“ erreicht.

206 maligne Hautläsionen (93,5 %) sind mit einer Punktzahl von ≥ 3 laut 7-Point-Checklist-Score korrekt als „Melanome“ eingestuft worden. 30 Läsionen (13,5 %) haben „3 Punkte“ erreicht. Mit „4 Punkten“ wurden 57 maligne Tumore (26 %) diagnostiziert. 46 Fälle (21 %) haben „5 Punkte“ gezeigt. Fast ebenso viele Läsionen (n = 43, 19,5 %) haben einen Score von „6 Punkten“ erreicht. Bei 21 Melanomen (9,5 %) hat sich ein Wert von „7 Punkten“ gezeigt. Die höchsten Score-Werte haben 6 Läsionen (2,5 %) mit „8 Punkten“ und 3 Fälle (1,5 %) mit „9 Punkten“, dem Maximum dieser Studienkohorte, erreicht.

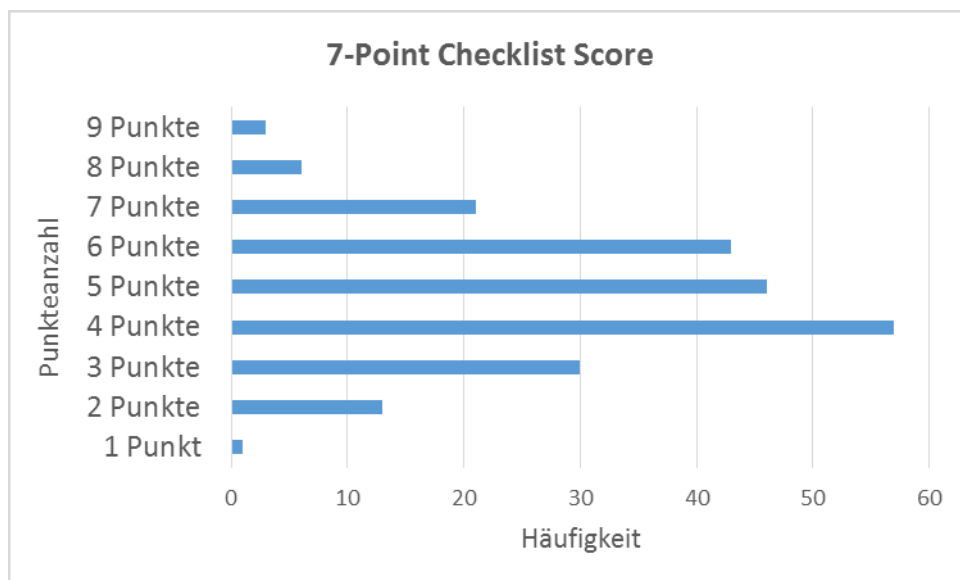


Abbildung 24: Balkendiagramm der Punkteverteilung des 7-Point-Checklist-Scores

3.2 Morphologische Kriterien des Melanoms

Morphologisch untersucht werden die sieben Merkmale der 7-Point-Checklist nach Argenziano, namentlich: atypisches Pigmentnetzwerk, blau-weißlicher Schleier, atypisches Gefäßmuster, unregelmäßige Streifen, unregelmäßige Pigmentierung, unregelmäßige Punkte/Kügelchen und Regressionsstrukturen. Als Zusatzpunkt und somit achttes Merkmal kommt die Ulzeration hinzu.

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, ob einerseits die Nävuszellnävus-Anzahl (viele Nävi versus wenige Nävi) und andererseits die histologisch festgelegte Diagnose (Melanoma in situ, oberflächliches Melanom, invasives Melanom) Unterschiede im Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein dieser dermatoskopischen Merkmale zeigen.

In Bezug auf die Anzahl der Nävuszellnävi wird eine multinominale logistische Regression aufgestellt, die Zusammenhänge zwischen den einzelnen dermatoskopischen Kriterien feststellen kann.

Der Mittelwert der Breslow-Tumordicke wird zwischen den Gruppen „viele Nävi“ versus „wenige Nävi“ verglichen.

Im letzten Abschnitt wird überprüft, ob ein Unterschied zwischen dem 7-Point-Checklist-Score und den Variablen „Nävuszellnävus-Anzahl“ und „Diagnose“ besteht.

3.2.1 Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl

In diesem Kapitel wird untersucht, ob sich die sieben dermatoskopischen Merkmale der 7-Point-Checklist von Giuseppe Argenziano inklusive dem Zusatzpunkt Ulzeration von der Anzahl der Nävuszellnävi, unterteilt in wenige Nävi und viele Nävi, unterscheiden.

Zum besseren Verständnis der Zahlen kann wiederholend erläutert werden, dass „wenige Nävi“ (n = 96, 44 %) etwas weniger häufig als „viele Nävi“ (n = 124, 56 %) vorkommen.

Bevor jedes dermatoskopische Merkmal einzeln besprochen wird, soll die nächste Tabelle einen Überblick über die Tests auf Unabhängigkeit (Chi-Quadrat-Tests) der dermatoskopischen Kriterien zur Variable „Nävuszellnävus-Anzahl“ liefern:

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Nävuszellnävus- Anzahl
#1 atypisches Pigmentnetzwerk	Sig.	,623
#2 blau-weißlicher Schleier	Sig.	,514
#3 atypisches Gefäßmuster	Sig.	,921
#4 unregelmäßige Streifen	Sig.	,416
#5 unregelmäßige Pigmentierung	Sig.	,856
#6 unregelmäßige Punkte/Kügelchen	Sig.	,294
#7 Regressionsstrukturen	Sig.	,020 *
#8 Zusatzpunkt Ulzeration	Sig.	,121

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

*) Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

Tabelle 7: Chi-Quadrat-Tests „Nävuszellnävus-Anzahl * dermatoskopische Merkmale“

#1: Atypisches Pigmentnetzwerk

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Das „atypische Pigmentnetzwerk“ ist in 146 Melanom-Fällen (66 %) vorhanden und in 74 malignen Läsionen (34 %) nicht vorhanden.

Dieses dermatoskopische Merkmal zeigt sich in 62 Melanomen (65 %) bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ und in 84 malignen Läsionen (68 %) bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“.

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation dieser Studie mit einer sehr ähnlichen Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist.

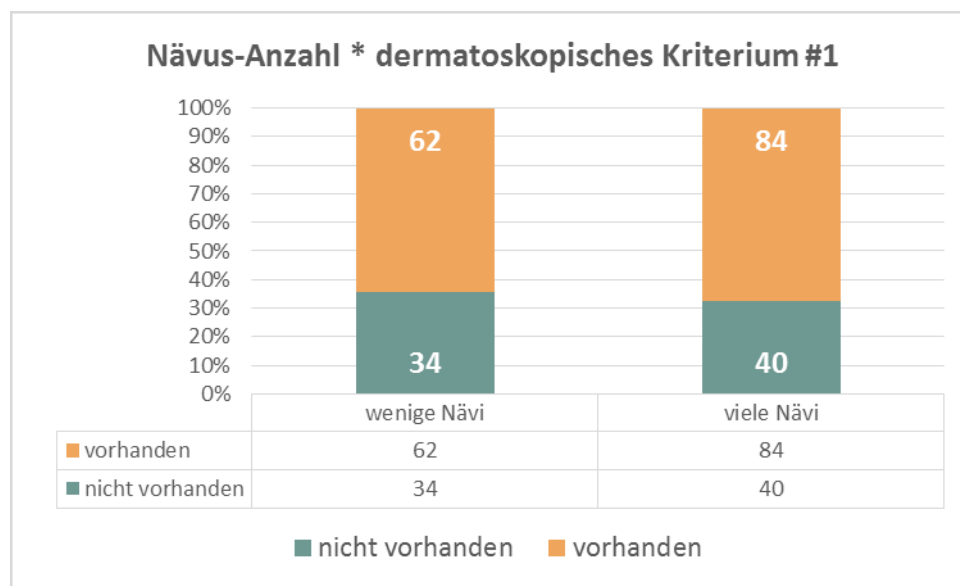


Abbildung 25: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * atypisches Pigmentnetzwerk“

Dieses Balkendiagramm der Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ zeigt fast keinen Unterschied.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,623$. Aufgrund der fehlenden Signifikanz wird die Nullhypothese angenommen, die in Bezug auf das „atypische Pigmentnetzwerk“ keinen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl feststellt.

#2: Blau-weißlicher Schleier

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Das dermatoskopische Kriterium des „blau-weißlichen Schleiers“ ist in 30 % (n = 66) der malignen Läsionen detektiert und in 70 % (n = 154) der Melanome nicht detektiert worden.

Bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ kommt dieses dermatoskopische Merkmal in 31 malignen Läsionen (32 %) und bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ in 35 Melanomen (28 %) vor.

Diese Prozentangaben weisen eine große Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt) auf.

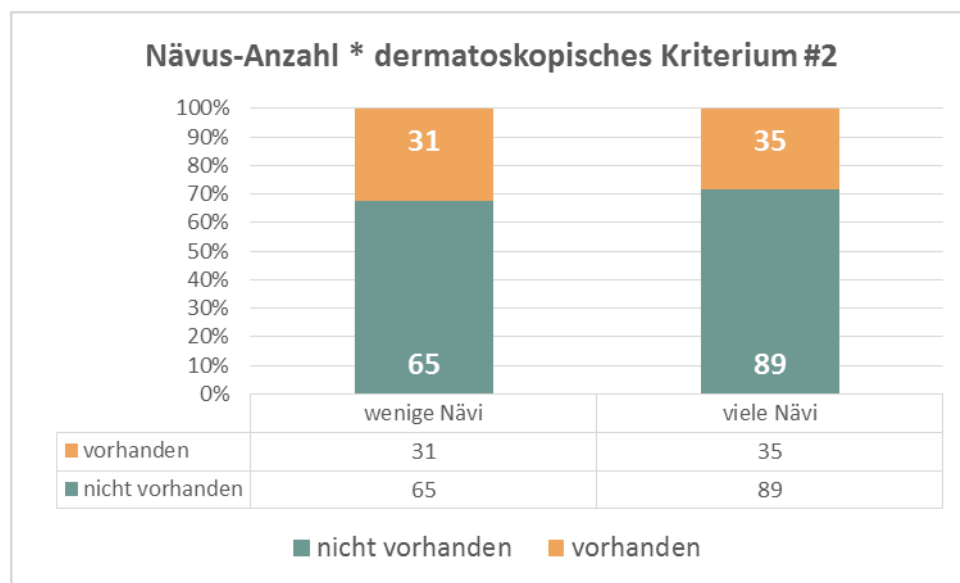


Abbildung 26: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * blau-weißlicher Schleier“

Die Abbildung 26 verdeutlicht, dass es in den Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ keine großen Unterschiede gibt.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,514$ liegt. Da der Wert sich als nicht signifikant darstellt, wird die Nullhypothese beibehalten, die besagt, dass es in Bezug auf den „blau-weißlichen Schleier“ keinen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl gibt.

#3: Atypisches Gefäßmuster

Kurzer Überblick aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Die Variable „atypisches Gefäßmuster“ zeigt sich in 100 Melanom-Fällen (45 %), aber in den übrigen 120 malignen Läsionen (55 %) zeigt diese sich nicht.

Dieses dermatoskopische Merkmal ist in 44 Melanomen (46 %) bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ und in 56 malignen Läsionen (45 %) bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ vorhanden.

Eine fast idente Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist, wird bei der Gesamtpopulation der Studie gefunden.

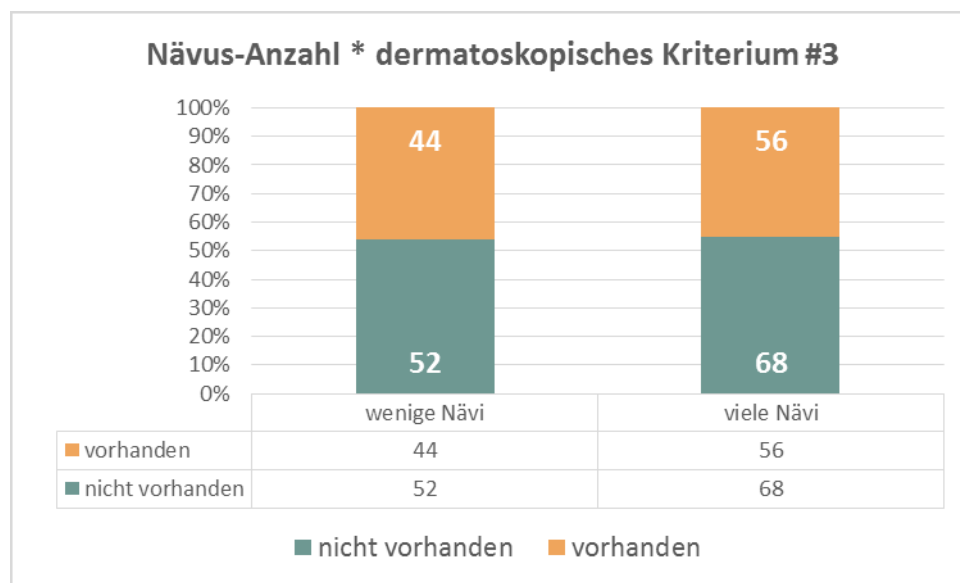


Abbildung 27: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * atypisches Gefäßmuster“

Dieses Balkendiagramm der Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ demonstriert fast keinen Unterschied.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,921$. Aufgrund der fehlenden Signifikanz wird die Nullhypothese angenommen, die in Bezug auf das „atypische Gefäßmuster“ keinen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl feststellt.

#4: Unregelmäßige Streifen

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Die „unregelmäßigen Streifen“ sind für 15 % (n = 34) der malignen Läsionen charakteristisch und für die restlichen 85 % (n = 186) der Melanome nicht charakteristisch.

Bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ ist dieses dermatoskopische Merkmal in 17 malignen Läsionen (18 %) und bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ in ebenso 17 Melanomen (14 %) zu finden.

Diese Prozentangaben zeigen eine große Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt).

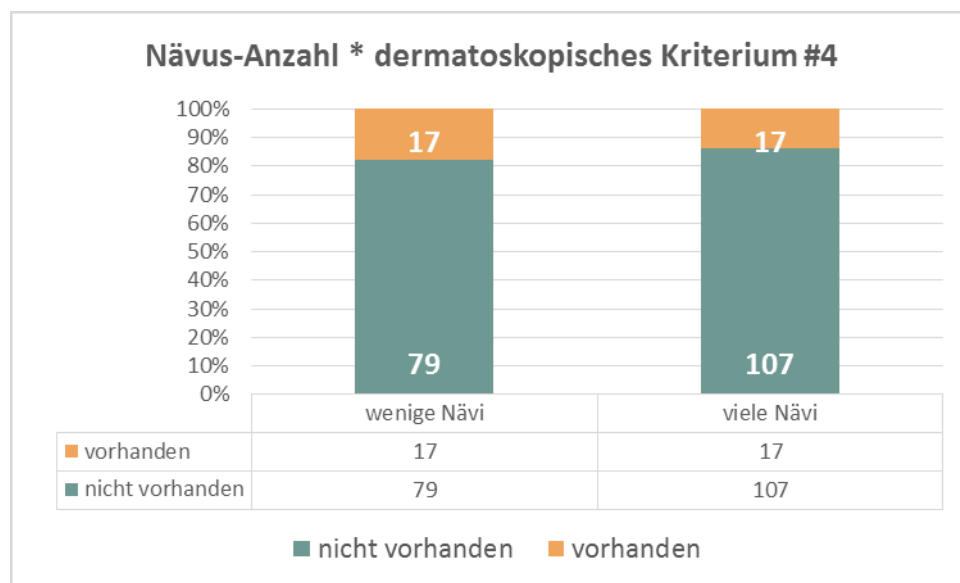


Abbildung 28: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * unregelmäßige Streifen“

Die Abbildung 28 stellt in den Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ keine großen Unterschiede dar.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,416$ liegt. Da dieser Wert keine Signifikanz darstellt, wird die Nullhypothese beibehalten, die besagt, dass es in Bezug auf die „unregelmäßigen Streifen“ keinen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl gibt.

#5: Unregelmäßige Pigmentierung

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Das dermatoskopische Merkmal „unregelmäßige Pigmentierung“ ist in 198 Melanomen (90 %) aufzufinden, aber in den übrigen 22 malignen Läsionen (10 %) ist dieses nicht aufzufinden.

Dieses dermatoskopische Merkmal zeigt sich in 86 Melanomen (90 %) bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ und in 112 malignen Läsionen (90 %) bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“.

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation dieser Studie mit einer identen Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist.

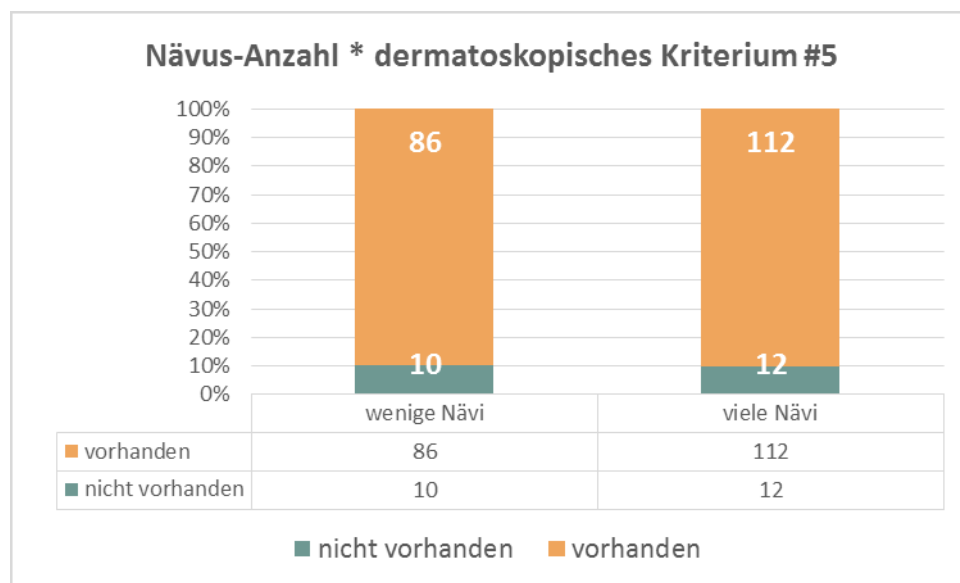


Abbildung 29: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * unregelmäßige Pigmentierung“

Dieses Balkendiagramm der Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ zeigt fast keinen Unterschied.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,856$. Aufgrund der fehlenden Signifikanz wird die Nullhypothese angenommen, die in Bezug auf die „unregelmäßige Pigmentierung“ keinen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl feststellt.

#6: Unregelmäßige Punkte/Kügelchen

Kurzer Überblick aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Die Variable „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ ist in 29 % (n = 63) der malignen Läsionen ersichtlich und in 71 % (n = 157) der Melanom-Fälle nicht ersichtlich.

Bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ kommt dieses dermatoskopische Merkmal in 24 malignen Läsionen (25 %) und bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ in 39 Melanomen (31 %) vor.

Diese Prozentangaben weisen eine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt) auf.

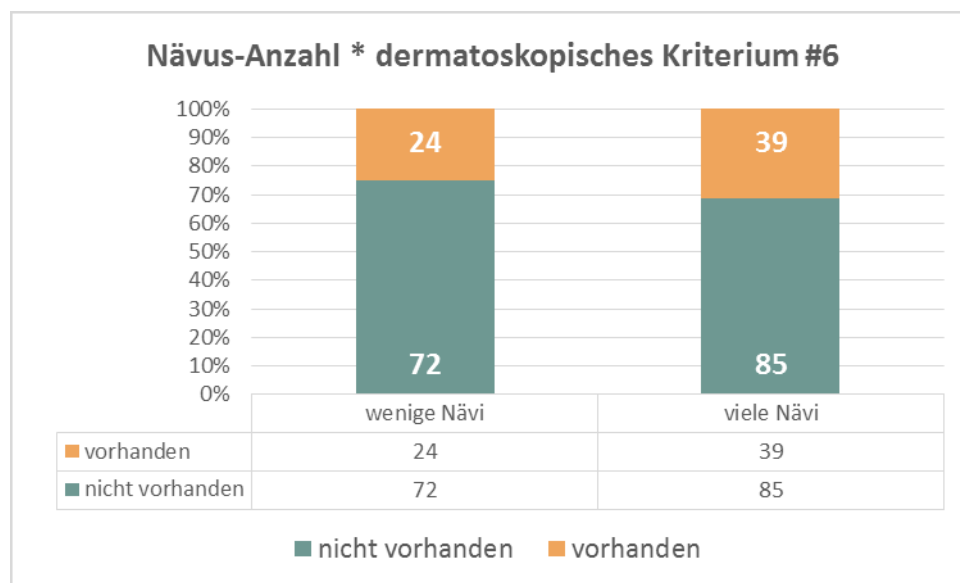


Abbildung 30: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * unregelmäßige Punkte/Kügelchen“

Die Abbildung 30 verdeutlicht, dass es in den Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ keine großen Unterschiede gibt.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,294$ liegt. Da der Wert nicht signifikant ist, wird die Nullhypothese beibehalten, die besagt, dass es in Bezug auf die „unregelmäßigen Punkte/Kügelchen“ keinen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl gibt.

#7: Regressionsstrukturen

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Die „Regressionsstrukturen“ sind in 136 Melanomen (62 %) vorhanden und in 84 malignen Läsionen (38 %) nicht vorhanden.

Dieses dermatoskopische Merkmal ist für 51 Melanome (53 %) bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ und für 85 maligne Läsionen (69 %) bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ charakteristisch.

Eine davon stark abweichende Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist, wird bei der Gesamtpopulation der Studie gefunden.

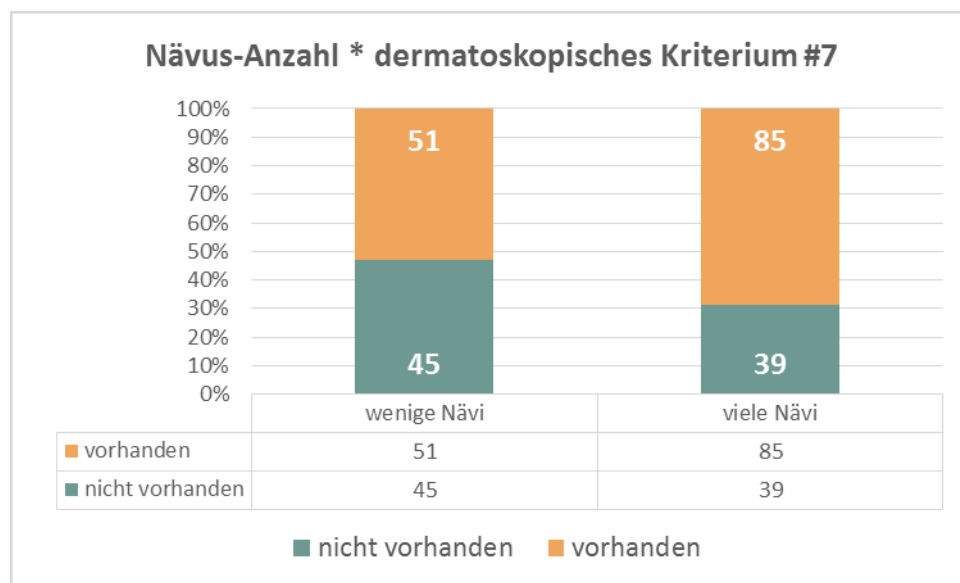


Abbildung 31: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Regressionsstrukturen“

Dieses Balkendiagramm der Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ demonstriert einen deutlichen Unterschied im Vorhandensein des Merkmals. PatientInnen mit „wenigen Nävi“ zeigen weniger häufig „Regressionsstrukturen“ und jene mit „vielen Nävi“ weisen mehr Fälle mit diesem dermatoskopischen Merkmal auf. Das bedeutet, dass die beobachteten Werte nicht mit den statistisch erwarteten Werten übereinstimmen.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,020$. Aufgrund dieser Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf die „Regressionsstrukturen“ einen deutlichen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl feststellt.

#8: Zusatzpunkt Ulzeration

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Das dermatoskopische Kriterium der „Ulzeration“ ist in 14 % (n = 30) der malignen Läsionen zu finden, aber in 86 % (n = 190) der Melanome nicht zu finden.

Bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ ist dieses dermatoskopische Merkmal in 17 malignen Läsionen (18 %) und bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ in 13 Melanomen (10 %) zu finden.

Diese Prozentangaben zeigen tendenziell keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt).

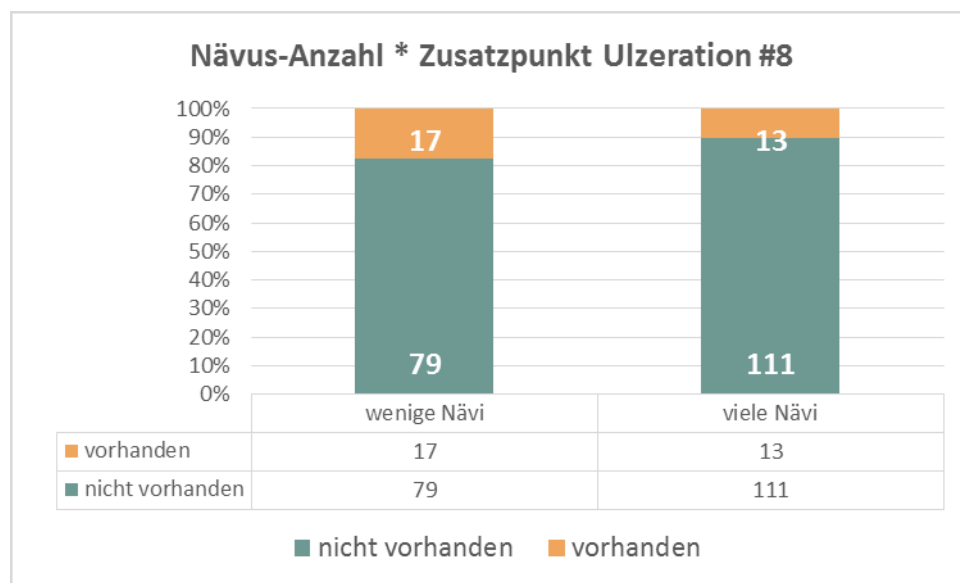


Abbildung 32: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Ulzeration“

Die Abbildung 32 stellt in den Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ nur minimale Unterschiede dar.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,121$ liegt. Da es nur eine statistische Tendenz in den Variablen gibt, aber daraus keine Signifikanz resultiert, wird die Nullhypothese beibehalten, die besagt, dass es in Bezug auf die „Ulzeration“ keinen Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl gibt.

Gesamtergebnis der Analyse „Nävuszellnävus-Anzahl“

Wenn man alle dermatoskopischen Merkmale, die in dieser Studie analysiert werden, zusammenfasst und diese auf einen Unterschied in der „Nävuszellnävus-Anzahl“ untersucht, kommt folgendes heraus:

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

Nävuszellnävus-Anzahl		
Unterschied "Nävuszellnävus-Anzahl * dermatoskopische Kriterien"	Chi-Quadrat	10,326
	df	8
	Sig.	,243

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

Tabelle 8: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Nävuszellnävus-Anzahl * dermatoskopische Merkmale“

Der Wert von $p = 0,243$ spricht gegen eine Signifikanz, weshalb die Nullhypothese beibehalten wird, die von keinem Unterschied der analysierten Variablen ausgeht.

Zusammengefasst kann nun gesagt werden, dass sich bei den verschiedenen dermatoskopischen Kriterien in der „Nävuszellnävus-Anzahl“ kein großer Unterschied erkennen lässt.

3.2.2 Multinominale logistische Regressionsanalyse

Durch die Analyse mithilfe einer multinominalen logistischen Regression können lineare Zusammenhänge zwischen den dermatoskopischen Merkmalen untereinander erfasst werden. Als gemeinsames Unterscheidungskriterium wurde die Nävuszellnävus-Anzahl „wenige Nävi“ gewählt, auch Analysekategorie genannt. Die Nävuszellnävus-Anzahl „viele Nävi“ dient dabei als Referenzkategorie.

Die „SPSS“-Ausgabe zeigt sich, wie in den folgenden Abbildungen dargestellt, in Form einer asymptotischen Korrelationsmatrix. Die Zellen können Werte von -1 (negativer Zusammenhang) bis $+1$ (perfekter positiver Zusammenhang) annehmen.

Um die Richtigkeit der Ergebnisse zu überprüfen, sind die Analysekategorie und die Referenzkategorie für eine weitere Berechnung vertauscht worden und haben wiederholt dieselben Ergebnisse geliefert. Die Bedingung $r_{xy} = r_{yx}$ wurde somit erfüllt.

Aus der asymptotischen Korrelationsmatrix ist folgendes zu entnehmen:

Schwache Korrelationen finden sich zwischen den Variablen „atypisches Pigmentnetzwerk“ und „blau-weißlicher Schleier“ ($r = 0,119$), „atypisches Gefäßmuster“ und „atypisches Pigmentnetzwerk“ ($r = 0,102$), „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ und „atypisches Pigmentnetzwerk“ ($r = 0,174$), „Zusatzpunkt Ulzeration“ und „atypisches Pigmentnetzwerk“ ($r = 0,153$) und abschließend „Zusatzpunkt Ulzeration“ und „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ ($r = 0,101$).

Zwischen den Variablen „unregelmäßige Pigmentierung“ und „Zusatzpunkt Ulzeration“ herrscht ein mäßiger linearer Zusammenhang ($r = 0,212$).

Eine starke Korrelation zeichnet die Verbindung „blau-weißlicher Schleier“ und „Regressionsstrukturen“ ($r = 0,644$) aus.

Bei der Klassifikation der Korrelationen ist die Einteilung nach Bortz/Döring aus dem Jahre 1995 erfolgt. (162)

Anmerkung: In diesem Kapitel wird nur auf die positiven linearen Zusammenhänge der dermatoskopischen Variablen eingegangen. Die negativen Korrelationen sind in den Tabellen mit einem Minus als Vorzeichen versehen.

Asymptotische Korrelationsmatrix					
Nävuszellnävus-Anzahl ^a		Nävuszellnävus-Anzahl			
		Wenige Nävi			
		# 1	# 2	# 3	# 4
Wenige Nävi	# 1 atypisches Pigmentnetzwerk	1	,119	,102	,093
	# 2 blau-weißlicher Schleier	,119	1	-,087	-,224
	# 3 atypisches Gefäßmuster	,102	-,087	1	,061
	# 4 unregelmäßige Streifen	,093	-,224	,061	1
	# 5 unregelmäßige Pigmentierung	-,311	,008	-,062	-,103
	# 6 unregelmäßige Punkte / Kügelchen	,174	-,055	,080	,032
	# 7 Regressionsstrukturen	,064	,644	-,165	-,088
	# 8 Zusatzpunkt Ulzeration	,153	-,225	-,286	,064
a. Die Referenzkategorie lautet: viele Nävi.					

Tabelle 9: Erster Teil (Spalte #1 bis #4) der asymptotischen Korrelationsmatrix zwischen den dermatoskopischen Merkmalen

Asymptotische Korrelationsmatrix					
Nävuszellnävus-Anzahl ^a		Nävuszellnävus-Anzahl			
		Wenige Nävi			
		# 5	# 6	# 7	# 8
Wenige Nävi	# 1 atypisches Pigmentnetzwerk	-,311	,174	,064	,153
	# 2 blau-weißlicher Schleier	,008	-,055	,644	-,225
	# 3 atypisches Gefäßmuster	-,062	,080	-,165	-,286
	# 4 unregelmäßige Streifen	-,103	,032	-,088	,064
	# 5 unregelmäßige Pigmentierung	1	-,161	-,068	,212
	# 6 unregelmäßige Punkte / Kügelchen	-,161	1	-,024	,101
	# 7 Regressionsstrukturen	-,068	-,024	1	,082
	# 8 Zusatzpunkt Ulzeration	,212	,101	,082	1
a. Die Referenzkategorie lautet: viele Nävi.					

Tabelle 10: Zweiter Teil (Spalte #5 bis #8) der asymptotischen Korrelationsmatrix zwischen den dermatoskopischen Merkmalen

3.2.3 Analyse der Diagnose

Nach der ausführlichen Analyse der dermatoskopischen Kriterien mit Bezugnahme auf die Nävuszellnävus-Anzahl wird nun verglichen, ob ein Unterschied zwischen den sieben dermatoskopischen Kriterien der 7-Point-Checklist von Giuseppe Argenziano einschließlich des Zusatzpunktes Ulzeration und der Melanom-Diagnose laut schriftlichem histologischem Befund, eingeteilt in Melanoma in situ, oberflächliches Melanom und invasives Melanom, zu finden ist.

Um die Zahlen besser verstehen zu können, werden hier noch einmal die Häufigkeiten der Diagnosen dargestellt: Die Diagnose „Melanoma in situ“ ist bei 45 PatientInnen (21 %), „oberflächliche Melanome“ in 128 malignen Läsionen (58 %) und „invasive Melanome“ in 47 Fällen (21 %) durch einen histologischen Befund bestätigt worden.

Als Einführung in diesen Schwerpunkt soll die folgende Tabelle einen Überblick über die Tests auf Unabhängigkeit (Chi-Quadrat-Tests) der dermatoskopischen Kriterien zur Variable „Diagnose“ bieten:

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Diagnose
#1 atypisches Pigmentnetzwerk	Sig.	,000 *
#2 blau-weißlicher Schleier	Sig.	,000 *
#3 atypisches Gefäßmuster	Sig.	,000 *
#4 unregelmäßige Streifen	Sig.	,085
#5 unregelmäßige Pigmentierung	Sig.	,000 *, ^b
#6 unregelmäßige Punkte/Kügelchen	Sig.	,062
#7 Regressionsstrukturen	Sig.	,000 *
#8 Zusatzpunkt Ulzeration	Sig.	,000 *

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

*) Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

b) In dieser Untertabelle weisen mehr als 20 % der Zellen erwartete Zellenhäufigkeiten von weniger als 5 auf. Daher sind die Ergebnisse von Chi-Quadrat möglicherweise ungültig.

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Tests „Diagnose * dermatoskopische Merkmale“

Anmerkung zu der Legende: Das dermatoskopische Merkmal „unregelmäßige Pigmentierung“ weist den hochgestellten Hinweis „b“ auf, der besagt, dass in einer Tabelle einzelne erwartete Zellenhäufigkeiten kleiner als 5 vorkommen. In diesem Fall wird anstelle des Chi-Quadrat-Tests mit einer asymptotischen Signifikanz der „Exakte Test“ nach Fisher mit einer exakten Signifikanz für die Prüfung auf Unabhängigkeit herangezogen.

#1: Atypisches Pigmentnetzwerk

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Das „atypische Pigmentnetzwerk“ ist in 146 Melanom-Fällen (66 %) vorhanden und in 74 malignen Läsionen (34 %) nicht vorhanden.

Dieses dermatoskopische Merkmal zeigt sich im Verhältnis am häufigsten bei der „Melanoma in situ“-Gruppe (n = 38, 84 %), gefolgt von „oberflächlichen Melanomen“ (n = 91, 71 %) und „invasiven Melanomen“ (n = 17, 36 %).

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation dieser Studie mit einer stark abweichenden Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist.

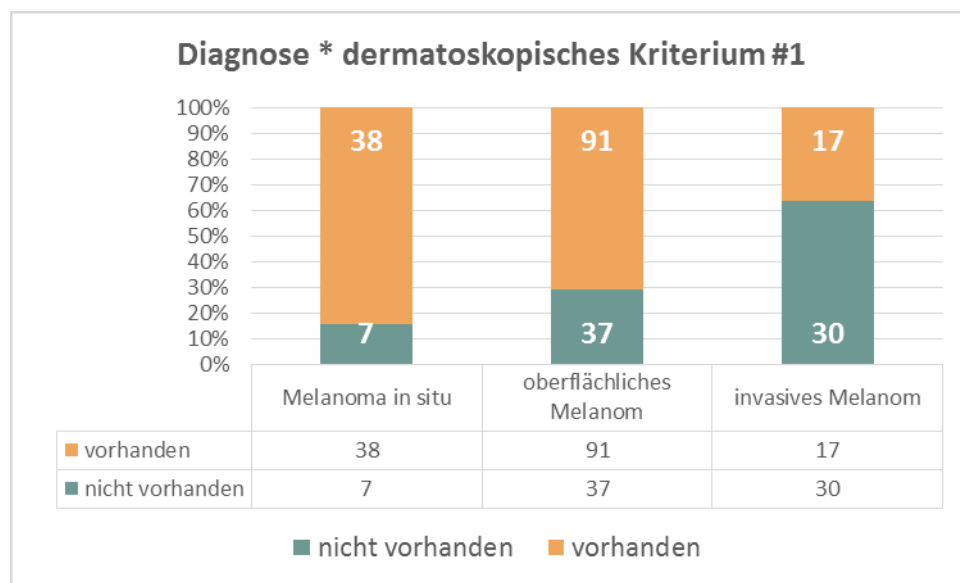


Abbildung 33: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * atypisches Pigmentnetzwerk“

Dieses Balkendiagramm der einzelnen Diagnose-Gruppen zeigt einen deutlichen Unterschied im Vorhandensein des Merkmals. In den Gruppen „Melanoma in situ“ und „oberflächliches Melanom“ kommt das „atypische Pigmentnetzwerk“ häufiger und bei den „invasiven Melanom“-Fällen weniger häufig als statistisch erwartet vor.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Aufgrund dieser Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf das „atypische Pigmentnetzwerk“ einen prägnanten, statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnose-Gruppen feststellt.

#2: Blau-weißlicher Schleier

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Das dermatoskopische Kriterium des „blau-weißlichen Schleiers“ ist in 30 % (n = 66) der malignen Läsionen detektiert und in 70 % (n = 154) der Melanome nicht detektiert worden.

In der Rubrik „invasives Melanom“ kommt dieses dermatoskopische Merkmal in 37 malignen Läsionen (79 %), in der Gruppe „oberflächliches Melanom“ bei 29 PatientInnen (23 %) und bei den „Melanoma in situ“-Fällen gar nicht (0 %) vor.

Diese Prozentangaben weisen keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt) auf.

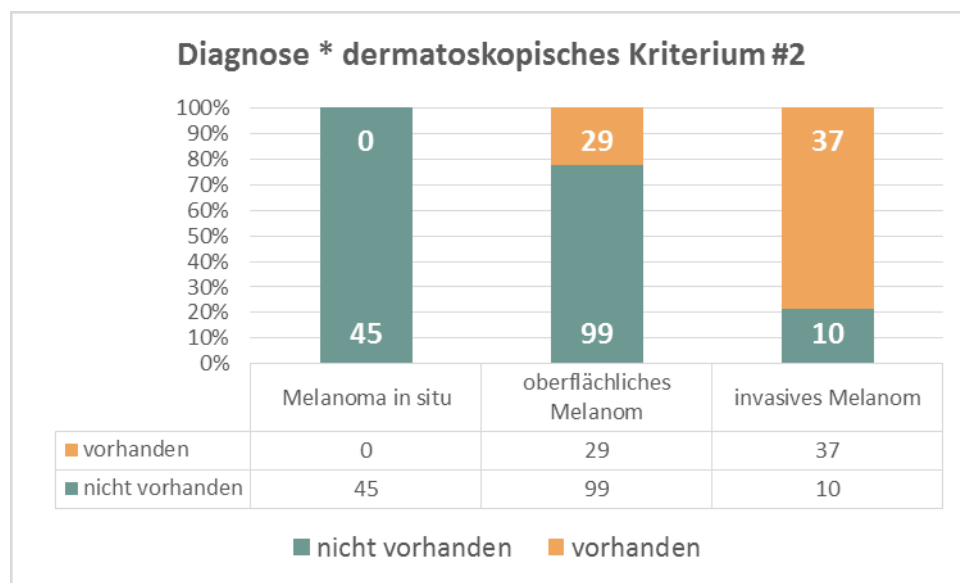


Abbildung 34: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * blau-weißlicher Schleier“

Die Abbildung 34 verdeutlicht, dass es in den Diagnose-Gruppen prägnante Unterschiede gibt. Einerseits kommt in der Gruppe „Melanoma in situ“ kein „blau-weißlicher Schleier“ vor, andererseits ist dieser bei den „oberflächlichen Melanomen“ weniger häufig und bei den „invasiven Melanomen“ häufiger als erwartet zu sehen.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den „Exakten Test“ nach Fisher ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Da der Wert sich als signifikant darstellt, wird die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese anerkannt, die besagt, dass es in Bezug auf den „blau-weißlichen Schleier“ einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnose-Gruppen gibt.

#3: Atypisches Gefäßmuster

Kurzer Überblick aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Die Variable „atypisches Gefäßmuster“ zeigt sich in 100 Melanom-Fällen (45 %), aber in den übrigen 120 malignen Läsionen (55 %) zeigt sich diese nicht.

Dieses dermatoskopische Merkmal ist im Verhältnis in der Gruppe „invasives Melanom“ (n = 36, 77 %) am häufigsten, in der Rubrik „oberflächliches Melanom“ 55 Mal (43 %) und bei den „Melanoma in situ“-PatientInnen 9 Mal (20 %) zu finden.

Eine abweichende Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist, wird bei der Gesamtpopulation der Studie gefunden.

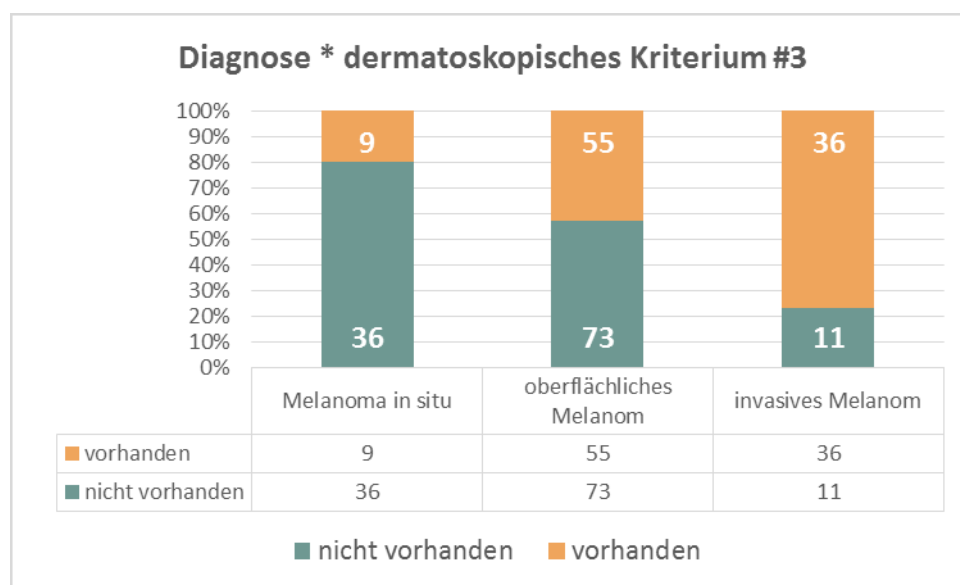


Abbildung 35: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * atypisches Gefäßmuster“

Dieses Balkendiagramm der Diagnose-Gruppen demonstriert einen deutlichen Unterschied im Vorhandensein des Merkmals. PatientInnen eines „Melanoma in situ“ und eines „oberflächlichen Melanoms“ weisen ein „atypisches Gefäßmuster“ weniger häufig und jene mit einem „invasiven Melanom“ häufiger als von der Statistik erwartet auf.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Aufgrund der Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf das „atypische Gefäßmuster“ einen prägnanten, statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnose-Gruppen feststellt.

#4: Unregelmäßige Streifen

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Die „unregelmäßigen Streifen“ sind für 15 % (n = 34) der malignen Läsionen charakteristisch und für die restlichen 85 % (n = 186) der Melanome nicht charakteristisch.

In absteigender Folge der Prozentwerte aufgezählt, ist dieses dermatoskopische Merkmal bei den „invasiven Melanomen“ in 11 malignen Läsionen (23 %), bei den „oberflächlichen Melanomen“ in 20 malignen Läsionen (16 %) und in der Gruppe „Melanoma in situ“ bei 3 malignen Läsionen (7 %) detektiert worden.

Diese Prozentangaben zeigen tendenziell keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt).

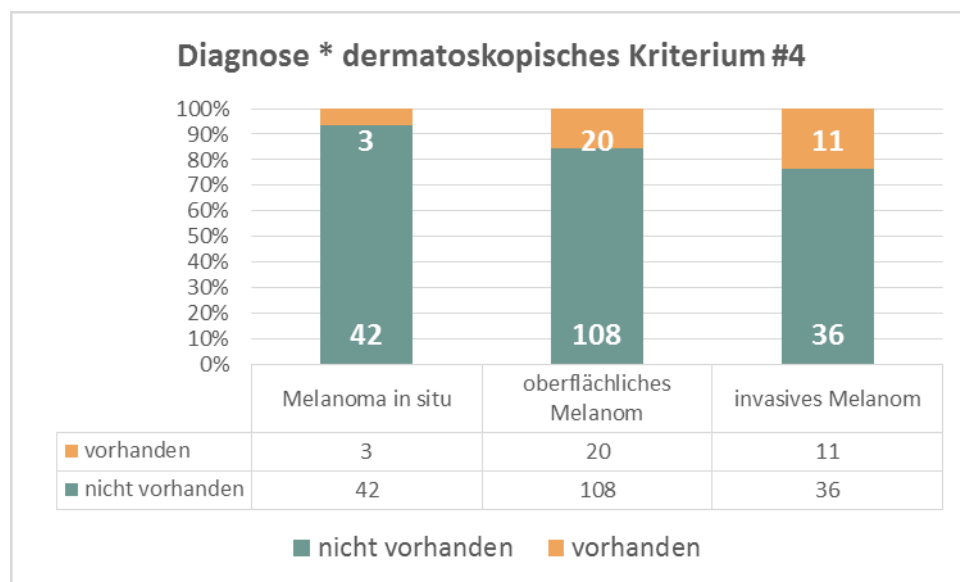


Abbildung 36: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * unregelmäßige Streifen“

Die Abbildung 36 stellt in den Diagnose-Gruppen prägnante Unterschiede im Vorhandensein des Merkmals dar. Die Häufigkeiten in Bezug auf „unregelmäßige Streifen“ der Gruppen „invasives Melanom“ und „oberflächliches Melanom“ sind höher und jene der „Melanoma in situ“-Fälle niedriger als durch die Wahrscheinlichkeit erwartet.

Dies wird auch durch den „Exakten Test“ nach Fisher bestätigt, der bei $p = 0,086$ liegt. Da dieser Wert nur eine statistische Tendenz und keine Signifikanz darstellt, wird die Nullhypothese beibehalten, die besagt, dass es in Bezug auf die „unregelmäßigen Streifen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnose-Rubriken gibt.

#5: Unregelmäßige Pigmentierung

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Das dermatoskopische Merkmal „unregelmäßige Pigmentierung“ ist in 198 Melanomen (90 %) aufzufinden, aber in den übrigen 22 malignen Läsionen (10 %) ist dieses nicht aufzufinden.

Dieses dermatoskopische Merkmal zeigt sich im Verhältnis am häufigsten bei „oberflächlichen Melanomen“ (n = 122, 95 %), gefolgt von der „Melanoma in situ“-Gruppe (n = 41, 91 %) und den „invasiven Melanomen“ (n = 35, 74 %).

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation dieser Studie mit einer stark abweichenden Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist.

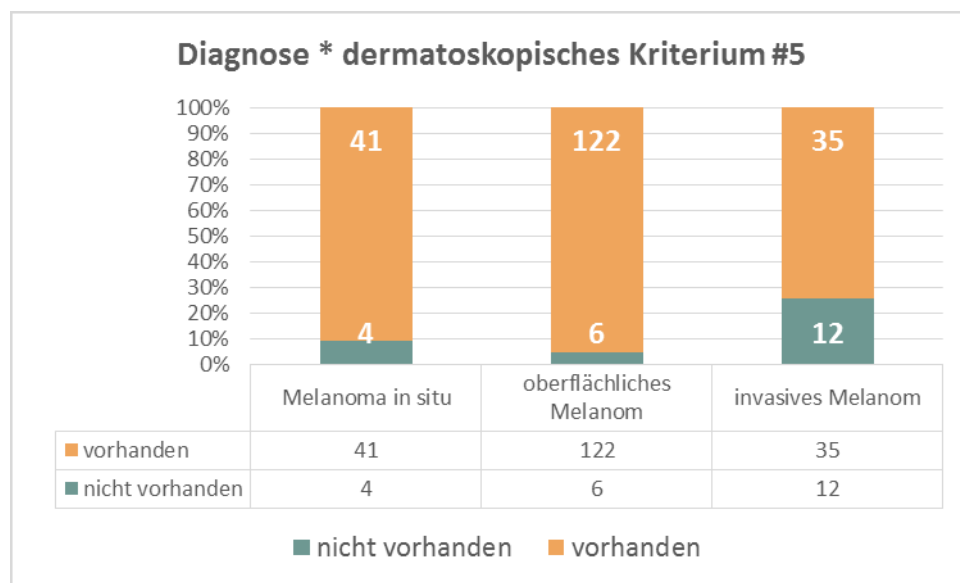


Abbildung 37: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * unregelmäßige Pigmentierung“

Dieses Balkendiagramm der einzelnen Diagnose-Gruppen zeigt einen deutlichen Unterschied im Vorhandensein des Merkmals. In den Gruppen „Melanoma in situ“ und „oberflächliches Melanom“ kommt die „unregelmäßige Pigmentierung“ häufiger und bei den „invasiven Melanom“-Fällen weniger häufig als statistisch erwartet vor.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den „Exakten Test“ nach Fisher ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Aufgrund dieser Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf die „unregelmäßige Pigmentierung“ einen prägnanten, statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnose-Gruppen feststellt.

#6: Unregelmäßige Punkte/Kügelchen

Kurzer Überblick aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Die Variable „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ ist in 29 % (n = 63) der malignen Läsionen ersichtlich und in 71 % (n = 157) der Melanom-Fälle nicht ersichtlich.

In der Rubrik „oberflächliches Melanom“ kommt dieses dermatoskopische Merkmal in 44 malignen Läsionen (34 %), in der Gruppe „Melanoma in situ“ bei 11 PatientInnen (24 %) und bei den „invasiven Melanom“-Fällen 8 Mal (17 %) vor.

Diese Prozentangaben weisen tendenziell keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt) auf.

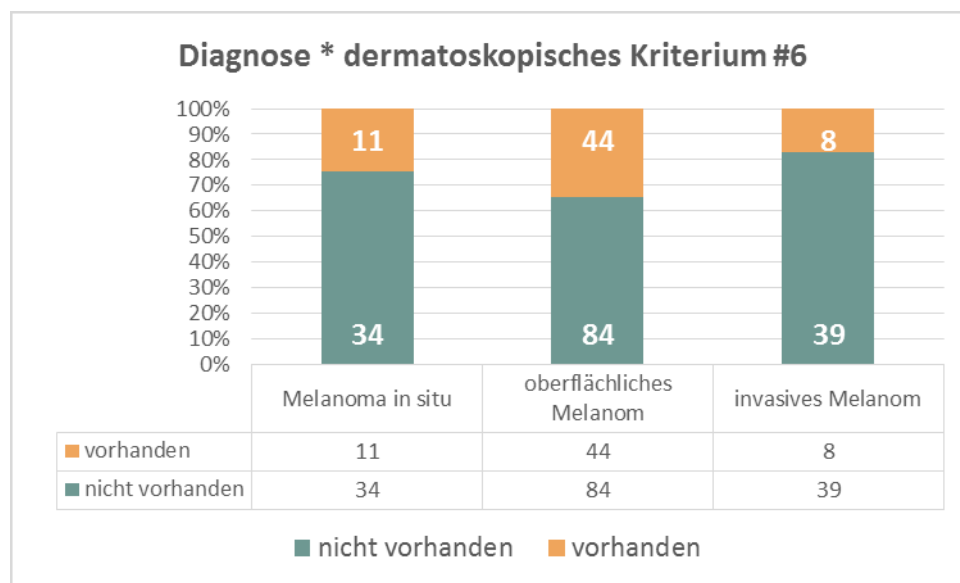


Abbildung 38: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * unregelmäßige Punkte/Kügelchen“

Die Abbildung 38 verdeutlicht, dass es in den Diagnose-Gruppen prägnante Unterschiede gibt. Einerseits kommen die „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ bei den „oberflächlichen Melanomen“ häufiger vor, andererseits sind diese bei den „invasiven Melanomen“ und in der Gruppe der „Melanoma in situ“-Läsionen weniger häufig als erwartet zu sehen.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,062$ liegt. Da dieser Wert nur eine statistische Tendenz und keine Signifikanz darstellt, wird die Nullhypothese beibehalten, die besagt, dass es in Bezug auf die „unregelmäßigen Punkte/Kügelchen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied in den einzelnen Diagnosen gibt.

#7: Regressionsstrukturen

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Die „Regressionsstrukturen“ sind in 136 Melanomen (62 %) vorhanden und in 84 malignen Läsionen (38 %) nicht vorhanden.

Dieses dermatoskopische Merkmal ist im Verhältnis in der Gruppe „oberflächliches Melanom“ (n = 92, 72 %) am häufigsten, in der Rubrik „Melanoma in situ“ 32 Mal (71 %) und bei den „invasiven Melanom“-PatientInnen 12 Mal (26 %) zu finden.

Eine abweichende Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist, wird bei der Gesamtpopulation der Studie gefunden.

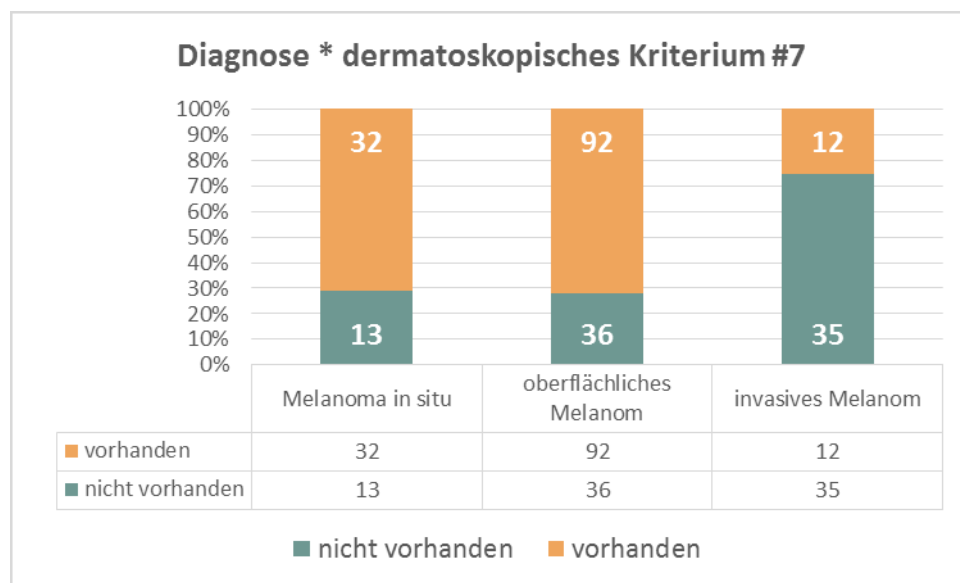


Abbildung 39: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Regressionsstrukturen“

Dieses Balkendiagramm der Diagnose-Gruppen demonstriert einen deutlichen Unterschied im Vorhandensein des Merkmals. PatientInnen eines „Melanoma in situ“ und eines „oberflächlichen Melanoms“ weisen „Regressionsstrukturen“ häufiger und jene mit einem „invasiven Melanom“ weniger häufig als von der Statistik erwartet auf.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Aufgrund der Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf die „Regressionsstrukturen“ einen prägnanten, statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnose-Gruppen feststellt.

#8: Zusatzpunkt Ulzeration

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Das dermatoskopische Kriterium der „Ulzeration“ ist in 14 % (n = 30) der malignen Läsionen zu finden, aber in 86 % (n = 190) der Melanome nicht zu finden.

In absteigender Folge der Prozentwerte aufgezählt, ist dieses dermatoskopische Merkmal bei den „invasiven Melanomen“ in 25 malignen Läsionen (53 %), bei den „oberflächlichen Melanomen“ in 5 Melanomen (4 %) und in der Gruppe „Melanoma in situ“ bei keiner malignen Läsion (0 %) detektiert worden.

Diese Prozentangaben zeigen keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte (im ersten Absatz dargestellt).

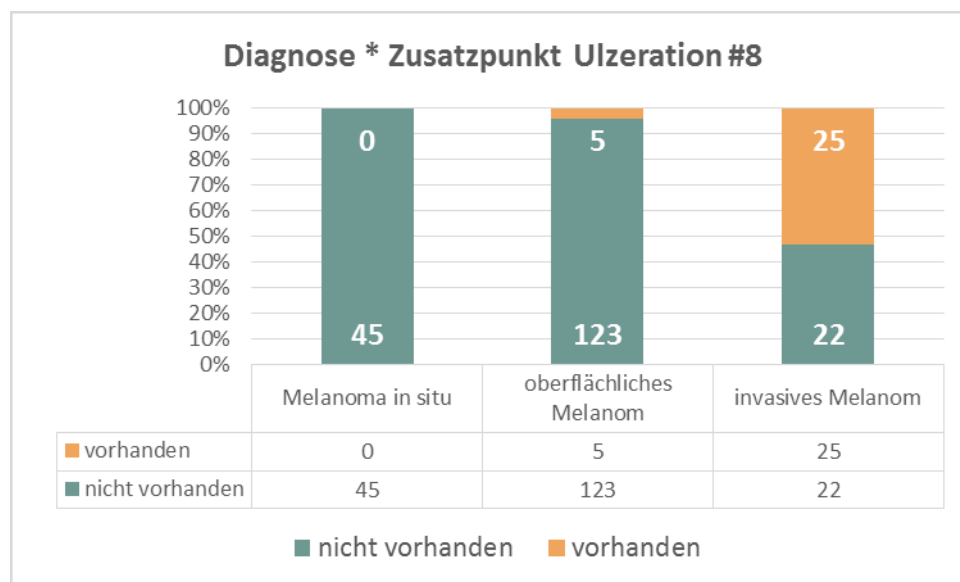


Abbildung 40: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Ulzeration“

Die Abbildung 40 stellt in den Diagnose-Gruppen prägnante Unterschiede im Vorhandensein des Merkmals dar. Die Häufigkeiten in Bezug auf die „Ulzeration“ ist bei „invasiven Melanomen“ höher und in den Gruppen „Melanoma in situ“ und „oberflächliches Melanom“ niedriger als durch die Wahrscheinlichkeit erwartet.

Dies wird auch durch den „Exakten Test“ nach Fisher bestätigt, der bei $p < 0,001$ liegt. Da dieser Wert eine Signifikanz darstellt, wird die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese anerkannt, die besagt, dass es in Bezug auf die „Ulzeration“ einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnose-Rubriken gibt.

Gesamtergebnis der Analyse „Diagnose“

Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest der Diagnose-Gruppen und aller in dieser Studie analysierten dermatoskopischen Merkmale, zusammengefasst in einer Variablen, ergibt folgendes:

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

Diagnose		
Unterschied "Diagnose * dermatoskopische Kriterien"	Chi-Quadrat	273,584
	df	16
	Sig.	,000*

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

*) Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

Tabelle 12: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Diagnose * dermatoskopische Merkmale“

Der Wert $p < 0,001$ spricht für eine Signifikanz, weshalb die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen wird, die von einem deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied der analysierten Variablen ausgeht.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass sich bei den verschiedenen dermatoskopischen Kriterien in den drei Diagnose-Gruppen ein prägnanter Unterschied beobachten lässt.

3.2.4 Mittelwertvergleich der Breslow-Tumordicke

Dieses Kapitel behandelt den Vergleich der Mittelwerte der Tumordicke nach Breslow zwischen PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ versus PatientInnen mit „vielen Nävuszellnävi“.

Es werden zwei verschiedene Analysen durchgeführt: Einerseits wird in Variante 1 die gesamte Studienkohorte untersucht, andererseits wird bei der Variante 2 die Gruppe der „Melanoma in situ“ ($n = 45$), die 0,00 mm an Tumordicke aufweisen, von den Berechnungen ausgeschlossen, um einen Wert nur für die die Basalmembran überschreitenden Melanome, ergo für die oberflächlichen und invasiven Melanome ($n = 128 + 47 = 175$), zu bekommen.

Ohne speziellen Test auf Mittelwertvergleich schaut die Statistik folgendermaßen aus:

Die **Variante 1** ($n = 220$), die die gesamte Studienpopulation miteinbezieht, zeigt bei den Fällen mit „wenigen Nävuszellnävi“ ($n = 96$) einen Mittelwert der Tumordicke von 1,01 mm und bei jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ ($n = 124$) einen durchschnittlichen Breslow-Level von 1,05 mm. Daraus ergibt sich eine Differenz der Mittelwerte der Tumordicke beider Kategorien von 0,04 mm. Bei der Gruppe der „vielen Nävuszellnävi“ ist auch der Maximalwert der vertikalen Tumorausbreitung von 20 mm erreicht worden. Bemerkt werden muss auch das Faktum, dass bei den PatientInnen der „wenige Nävuszellnävus“-Rubrik etwas mehr „Melanoma in situ“-Diagnosen (26 % im Vergleich zu 16 % bei den „vielen Nävi“) vorkommen.

Bei der **Variante 2** ($n = 175$), in der die „Melanoma in situ“-Fälle ausgenommen sind, liegt der Mittelwert der Breslow-Tumordicke bei 1,36 mm für PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ ($n = 71$) und bei 1,25 mm für die Fälle mit „vielen Nävuszellnävi“ ($n = 104$). Somit wird eine Differenz der Tumordicke beider Gruppen von 0,11 mm beschrieben.

Je nach Verteilungskurve der Daten können zum Test des Mittelwertvergleichs zwei unterschiedliche Verfahren eingesetzt werden: Der parametrische t-Test wird bei Normalverteilungen verwendet, wohingegen bei schiefen Verteilungen der Mann-Whitney-U-Test als Rangsummen-Test zur Anwendung kommt.

Um den passenden Test auf Mittelwertunterschiede auswählen zu können, muss vor der Analyse noch auf eine Normalverteilung geprüft werden.

Sowohl die Analyse der gesamten Studienkohorte in Variante 1 wie auch jene mit Ausschluss der „Melanoma in situ“-Fälle in Variante 2 stellen mittels Schiefe (= Maß für Symmetrie der Verteilung) und Kurtosis (= Maßzahl für die Steilheit der Verteilungsfunktion), grafischer Darstellung (Histogramme, normalverteilte Q-Q-Diagramme, trendbereinigte normalverteilte Q-Q-Diagramme und Boxplot) und Prüfung auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung dar.

Tests auf Normalverteilung der Variante 1

Nävuszellnävus-Anzahl		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
wenige	Tumordicke Nävi	,290	96	,000	,525	96	,000
viele	Tumordicke Nävi	,330	124	,000	,373	124	,000

a) Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 13: Kolmogorov-Smirnov-Test der Breslow-Tumordicke der Variante 1 (n = 220)

Tests auf Normalverteilung der Variante 2

Nävuszellnävus-Anzahl		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
wenige	Tumordicke Nävi	,316	71	,000	,531	71	,000
viele	Tumordicke Nävi	,335	104	,000	,370	104	,000

a) Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 14: Kolmogorov-Smirnov-Test der Breslow-Tumordicke der Variante 2 (n = 175)

Anmerkung zum Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung: Hypothesen werden bei diesem Testverfahren wie folgt aufgestellt: Die Nullhypothese gibt an, dass die Zufallsvariable der „Breslow-Tumordicke“ für die Gruppen „wenige Nävuszellnävi“ und „viele Nävuszellnävi“ normalverteilt ist. Die Alternativhypothese besagt, dass die Tumordicke nach Breslow in den beiden Gruppen nicht einer Normalverteilung folgt. In beiden Kolmogorov-Smirnov-Test-Tabellen (Berechnungen der Variante 1 und 2) ist eine Signifikanz von $p < 0,001$ kalkuliert worden. Das bedeutet für die Variable „Breslow-Tumordicke“ der beiden Gruppen, dass aufgrund der Signifikanz die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen wird. Damit wird bestätigt, dass die „Breslow-Tumordicke“ nicht normalverteilt ist.

Da die Daten keinen Hinweis auf eine Normalverteilung geben, wird bei den Berechnungsvarianten 1 und 2 für den Vergleich der Gruppen „wenige“ und „viele Nävuszellnävi“ der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test, auch als Wilcoxon-Rangsummen-Test bekannt, angewendet.

Mann-Whitney-U-Test der Variante 1 (n = 220): Der Mann-Whitney-U-Test vergibt an alle Tumordicken dieser Studienkohorte in aufsteigender Größe Ränge, die dann in den zwei Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl („wenige Nävi“ versus „viele Nävi“) miteinander verglichen werden.

Nach der Rangsummen-Berechnung zu den Breslow-Tumordicken werden die mittleren Ränge in den zu vergleichenden Gruppen miteinander gegenübergestellt. Die asymptotische Signifikanz ergibt hierbei einen Wert von $p = 0,750$. Da dies für keine Signifikanz spricht, wird die Nullhypothese beibehalten, die keinen statistisch signifikanten Unterschied der Tumordicke-Mittelwerte zwischen PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ versus „vielen Nävuszellnävi“ belegt.

Statistik für Test^a der Variante 1

(n = 220)

Tumordicke	
Mann-Whitney-U	5804,000
Wilcoxon-W	10460,000
Z	-,319
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,750

a) Gruppenvariable: Nävuszellnävus-Anzahl

Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test der Breslow-Tumordicke aller Diagnosen

Mann-Whitney-U-Test der Variante 2 (n = 175): Den Tumordicken der oberflächlichen und invasiven Melanome (Ausschluss der Diagnose „Melanoma in situ“) dieser Studienpopulation werden beim Mann-Whitney-U-Test in aufsteigender Größe Ränge zugeteilt, die dann in den zwei Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl („wenige Nävi“ versus „viele Nävi“) miteinander gegenübergestellt werden.

Die berechneten Rangsummen zu den Breslow-Tumordicken werden in den zwei Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl miteinander verglichen. Die asymptotische Signifikanz weist hierbei einen Wert von $p = 0,176$ auf. Da dies nur eine statistische Tendenz, aber keine Signifikanz darstellt, wird die Nullhypothese angenommen, die besagt, dass in den die Basalmembran überschreitenden Läsionen (oberflächliches und invasives Melanom) kein statistisch signifikanter Unterschied der Tumordicke-Mittelwerte zwischen PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ versus „vielen Nävuszellnävi“ zu finden ist.

Statistik für Test^a der Variante 2

(n = 175)

Tumordicke	
Mann-Whitney-U	3250,000
Wilcoxon-W	8710,000
Z	-1,352
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,176

a) Gruppenvariable: Nävuszellnävus-Anzahl

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test der Breslow-Tumordicke mit Ausschluss der Diagnose „Melanoma in situ“

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Varianten 1 und 2 machen deutlich, dass es bei der Berechnung ohne die „Melanoma in situ“-Fälle, was der Variante 2 entspricht, zwar keine statistische Signifikanz ($p = 0,176$), aber eine statistische Tendenz in den Tumordicke-Mittelwerten zwischen PatientInnen mit wenigen Nävuszellnävi und jenen mit vielen Nävuszellnävi gibt. Bei den Fällen mit „wenigen Nävi“ wird durchschnittlich eine höhere Breslow-Tumordicke beschrieben als in der Gruppen „viele Nävi“.

Vergleich zwischen den Altersgruppen „ ≤ 61 Jahre“ und „ > 61 Jahre“

In der schon mehrmals erwähnten Studie “Total nevi, atypical nevi, and melanoma thickness: An analysis of 566 patients at 2 US centers.” von Geller et al. werden explizit Unterschiede in der Tumordicke von 2 Altersgruppen (in der Publikation „ < 60 Jahre“ und „ ≥ 60 Jahre“) untersucht.

Aus diesem Grund wird die Studienkohorte anhand des Medians von 61,5 Jahren in zwei gleich große Gruppen eingeteilt, nämlich in Fälle „ ≤ 61 Jahre“ und „ > 61 Jahre“. Daraufhin werden die Mittelwerte der Breslow-Tumordicken noch einmal bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ und „vielen Nävuszellnävi“ verglichen.

Aus der deskriptiven Statistik ist folgendes zu lesen:

In der PatientInnen-Kohorte „**≤ 61 Jahre**“ (n = 110) ist der Tumordicke-Mittelwert der Gruppe „wenige Nävuszellnävi“ bei 1,35 mm und der Gruppe „viele Nävuszellnävi“ bei 0,86 mm zu finden. Der Median beträgt in beiden Gruppen 0,5 mm. Bei den Fällen mit „wenigen Nävi“ wird ein Maximum von 11 mm und bei jenen mit „vielen Nävi“ der höchste Tumordicke-Wert bei 12 mm erreicht.

In der PatientInnen-Kohorte „**> 61 Jahre**“ (n = 110) zeigt sich die Tumordicke der malignen Läsion in der Rubrik „wenige Nävuszellnävi“ bei 0,83 mm und in der Rubrik „viele Nävuszellnävi“ bei 1,35 mm. Der Median ist wie in der anderen Kohorte bei 0,5 mm zu finden. Die malignen Läsionen von PatientInnen mit „wenigen Nävi“ kommen auf einen maximalen Wert von 6 mm, wohingegen Melanome von PatientInnen mit „vielen Nävi“ ein Maximum der Breslow-Tumordicke von 20 mm erreichen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass beim Vergleich der zwei Altersgruppen („≤ 61 Jahre“ und „> 61 Jahre“) eine gegenläufige Bewegung ersichtlich ist:

In der Gruppe „≤ 61 Jahre“ ist die durchschnittliche Breslow-Tumordicke bei den PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ höher als bei den Fällen mit „vielen Nävuszellnävi“. Ein höheres Maximum (Differenz zur anderen Gruppe von 1 mm) erreicht jedoch die Gruppe der „vielen Nävuszellnävi“.

Die Gruppe „> 61 Jahre“ weist bei den Fällen mit „wenigen Nävuszellnävi“ eine dünnere durchschnittliche Tumordicke auf als bei den PatientInnen mit „vielen Nävuszellnävi“. Auch hier stellt die Gruppe der „vielen Nävuszellnävi“ den Maximalwert der Tumordicke, wobei diesmal eine Differenz von 14 mm auffällt.

Je nach Verteilungskurve der Daten können zum Test des Mittelwertvergleichs zwei unterschiedliche Verfahren eingesetzt werden: Der parametrische t-Test kommt bei Normalverteilungen zur Anwendung, wohingegen bei schiefen Verteilungen der Mann-Whitney-U-Test als Rangsummen-Test eingesetzt wird. Diese Analyse findet in zwei unterschiedlichen Altersgruppen statt, nämlich in der Altersgruppe 1 (≤ 61 Jahre) und der Altersgruppe 2 (> 61 Jahre).

Um den richtigen Test für den Mittelwertvergleich anzuwenden, wird vor der Analyse mittels Dichte und Kurtosis, grafischer Darstellung (Histogramme, normalverteilte Q-Q-Diagramme, trendbereinigte normalverteilte Q-Q-Diagramme und Boxplot) und Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung geprüft. All diese Tests haben gezeigt, dass bei den Breslow-Tumordicken der zwei verglichenen Gruppen („wenige Nävuszellnävi“ versus „viele Nävuszellnävi“) keine Normalverteilungen bestehen.

Tests auf Normalverteilung der Altersgruppe 1

	Nävuszellnävus-Anzahl	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Tumordicke	wenige Nävi	,356	33	,000	,516	33	,000
	viele Nävi	,307	77	,000	,416	77	,000

a) Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 17: Kolmogorov-Smirnov-Test der Altersgruppe 1 (≤ 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“

Tests auf Normalverteilung der Altersgruppe 2

	Nävuszellnävus-Anzahl	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Tumordicke	wenige Nävi	,245	63	,000	,704	63	,000
	viele Nävi	,337	47	,000	,402	47	,000

a) Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 18: Kolmogorov-Smirnov-Test der Altersgruppe 2 (> 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“

Anmerkung zum Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung: Hypothesen werden bei diesem Testverfahren wie folgt gebildet: Die Nullhypothese gibt an, dass die Zufallsvariable der Breslow-Tumordicke für die Gruppen „wenige Nävuszellnävi“ und „viele Nävuszellnävi“ normalverteilt ist. Die Alternativhypothese geht vom Gegenteil aus, also einer anderen Form von Verteilung außer der Normalverteilung. In der Kolmogorov-Smirnov-Test-Tabelle ist eine Signifikanz von $p < 0,001$ kalkuliert worden. Das bedeutet für die Variable „Breslow-Tumordicke“ der beiden Gruppen, dass aufgrund der Signifikanz die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen wird. Somit ist die „Breslow-Tumordicke“ nicht normalverteilt.

Weil die Tumordicke-Daten nicht normalverteilt sind, wird für den Altersgruppen-Vergleich der Variablen „wenige“ und „viele“ Nävuszellnävi der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test, auch als Wilcoxon-Rangsummen-Test bezeichnet, angewendet.

Mann-Whitney-U-Tests der Tumordicke beider Altersgruppen (n = 220): Der Mann-Whitney-U-Test verteilt an alle Tumordicken dieser Studienpopulation in aufsteigender Größe Ränge, die folglich in den zwei Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl („wenige Nävi“ versus „viele Nävi“) verglichen werden.

Nach der Rangsummen-Berechnung zu den Tumordicken werden die mittleren Ränge in den beiden Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl einander gegenübergestellt. Die asymptotische Signifikanz ergibt hierbei einen Wert von $p = 0,589$ in der Altersgruppe 1 (≤ 61 Jahre) und einen Wert von $p = 0,998$ in der Altersgruppe 2 (> 61 Jahre). Da dies keine Signifikanz ergibt, wird die Nullhypothese angenommen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied der Breslow-Tumordicke in den zwei Altersgruppen (≤ 61 Jahre, > 61 Jahre) zwischen PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ versus jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ beschreibt.

Statistik für Test^a der Altersgruppe 1

Tumordicke	
Mann-Whitney-U	1188,500
Wilcoxon-W	1749,500
Z	-,540
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,589

a) Gruppenvariable: Nävuszellnävus-Anzahl

Tabelle 19: Mann-Whitney-U-Test der Altersgruppe 1 (≤ 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“

Statistik für Test^a der Altersgruppe 2

Tumordicke	
Mann-Whitney-U	1480,000
Wilcoxon-W	2608,000
Z	-,003
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,998

a) Gruppenvariable: Nävuszellnävus-Anzahl

Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test der Altersgruppe 2 (> 61 Jahre) der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“

3.2.5 Auswertung des 7-Point-Checklist-Scores

Giuseppe Argenziano teilt die sieben dermatoskopischen Merkmale seiner 7-Point-Checklist für die Bildung eines Scores in drei Haupt- und vier Nebenkriterien ein. Als Hauptkriterien werden das atypische Pigmentnetzwerk, der blau-weißliche Schleier und das atypische Gefäßmuster zugeordnet, die bei Vorhandensein eines Merkmals jeweils zwei Punkte bedeuten. Die unregelmäßigen Streifen, die unregelmäßige Pigmentierung, die unregelmäßigen Punkte/Kügelchen und die Regressionsstrukturen fallen unter die Nebenkriterien, wobei für jedes Merkmal dieser Gruppe ein Punkt vergeben wird. In der 7-Point-Checklist wird ein Score berechnet, der bei einem Wert ≥ 3 das höchst wahrscheinliche Antreffen eines Melanoms angibt und als Konsequenz eine rasche Exzision der Läsion fordert.

Analyse anhand der Nävuszellnävus-Anzahl

In der folgenden Analyse wird verglichen, ob sich der Mittelwert des 7-Point-Checklist-Scores bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“ im Vergleich zu PatientInnen mit „vielen Nävi“ unterscheidet.

Die deskriptive Statistik des 7-Point-Checklist-Scores liefert beim Vergleich der Nävuszellnävus-Anzahl („wenige Nävi“ versus „viele Nävi“) folgende Ergebnisse:

Die Gruppe mit „**wenigen Nävuszellnävi**“ ($n = 96$) präsentiert einen Mittelwert des 7-Point-Checklist-Scores von 4,71 Punkten ($\pm 1,69$). Den niedrigsten Score stellen 2 Punkte und den höchsten 9 Punkte dar. Der in der Mitte der Daten liegende Wert (= Median) ist bei 4 Punkten zu finden. Die meisten PatientInnen dieser Gruppe weisen ein Melanom mit der Punkteanzahl von 4 auf, was den Modus widerspiegelt. Die 25-%-Perzentile befindet sich bei 3,25 Punkten und die 75-%-Perzentile zeigt einen Punktwert von 6.

Die Melanome von PatientInnen mit „**vielen Nävuszellnävi**“ ($n = 124$) auf der Haut haben bei der Analyse der dermatoskopischen Merkmale im Durchschnitt 4,86 Punkte ($\pm 1,45$) erreicht. Die Minimum-Punkteanzahl ist bei 1 zu finden und als Maximum sind 8 Punkte vorgekommen. Der Median befindet sich bei 5 Punkten und der Modus liegt wie bei der Gruppe der wenigen Nävi bei 4 Punkten. Die 25-%-Perzentile stellt sich bei 4 Punkten und die 75-%-Perzentile bei 6 Punkten dar.

Die Punkte-Differenz des Mittelwerts zwischen PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ und jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ beträgt 0,15 Punkte. Melanome von Fällen mit

„vielen Nävuszellnävi“ haben einen minimal höheren Score erhalten. Die andere Gruppe weist dafür ein Score-Maximum von 9 Punkten auf.

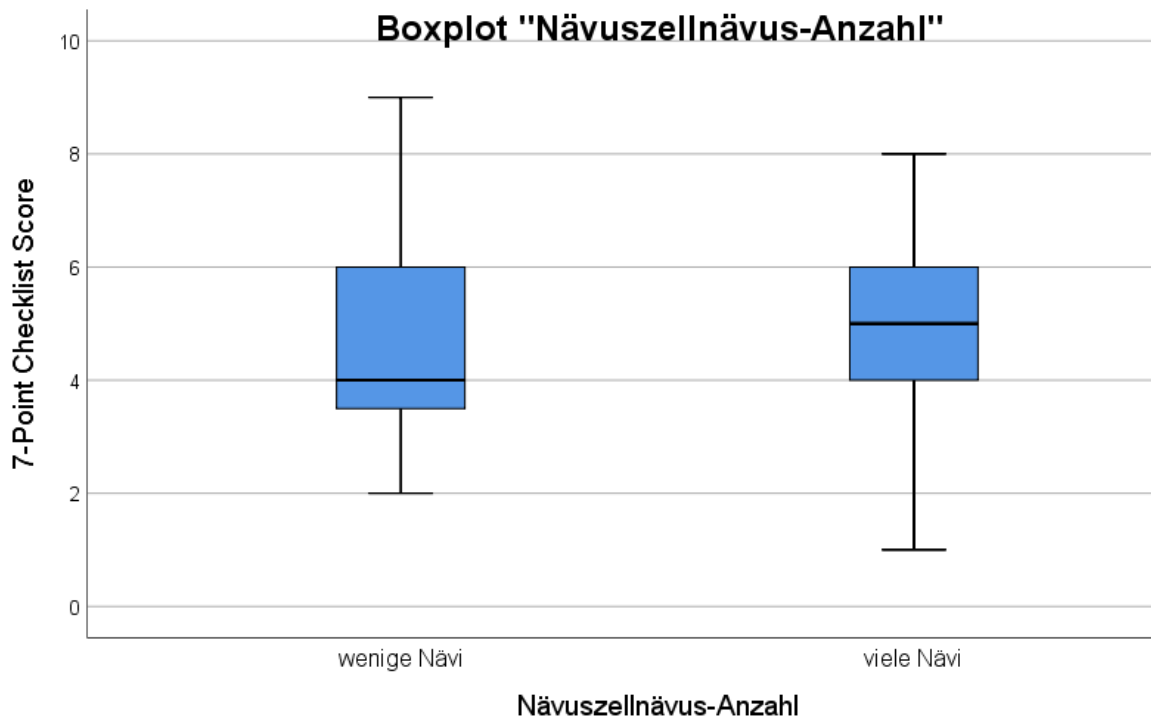


Abbildung 41: Vergleich der Boxplots der 7-Point-Checklist-Scores von PatientInnen mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“

Je nach Verteilungskurve der Daten können zum Test des Mittelwertvergleichs zwei unterschiedliche Verfahren eingesetzt werden: Der parametrische t-Test kommt bei Normalverteilungen zur Anwendung, wohingegen bei schiefen Verteilungen der Mann-Whitney-U-Test als Rangsummen-Test eingesetzt wird.

Um den richtigen Test für den Mittelwertvergleich anzuwenden, wird vor der Analyse mittels Dichte und Kurtosis, grafischer Darstellung (Histogramme, normalverteilte Q-Q-Diagramme, trendbereinigte normalverteilte Q-Q-Diagramme und Boxplot) und Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung geprüft. All diese Tests haben gezeigt, dass bei den 7-Point-Checklist-Scores der zwei verglichenen Gruppen keine Normalverteilung besteht.

Tests auf Normalverteilung

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Nävuszellnävus-Anzahl	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
7-Point-Checklist-Score	wenige Nävi	,173	96	,000	,944	96	,000
	viele Nävi	,144	124	,000	,957	124	,001

a) Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 21: Kolmogorov-Smirnov-Test der 7-Point-Checklist-Scores der beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“

Anmerkung zum Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung: Hypothesen werden bei diesem Testverfahren wie folgt aufgestellt: Als Nullhypothese wird definiert, dass die Zufallsvariable des 7-Point-Checklist-Scores für die Gruppen „wenige Nävuszellnävi“ und „viele Nävuszellnävi“ normalverteilt ist. Die Alternativhypothese besagt, dass der 7-Point-Checklist-Score in den beiden Gruppen nicht einer Normalverteilung folgt. In der Kolmogorov-Smirnov-Test-Tabelle ist eine Signifikanz von $p \leq 0,001$ kalkuliert worden. Das bedeutet für die Variable „7-Point-Checklist-Score“ der beiden Gruppen, dass aufgrund der Signifikanz die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen wird. Damit wird bestätigt, dass die „Breslow-Tumordicke“ nicht normalverteilt ist.

Weil kein Hinweis auf eine Normalverteilung der Score-Daten besteht, wird für den Vergleich der Gruppen „wenige“ und „viele“ Nävuszellnävi der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test, auch Wilcoxon-Rangsummen-Test genannt, verwendet.

Mann-Whitney-U-Test der 7-Point-Checklist-Scores (n = 220): Der Mann-Whitney-U-Test verteilt an alle 7-Point-Checklist-Scores dieser Studienpopulation in aufsteigender Größe Ränge. Diese werden daraufhin in den zwei Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl („wenige Nävi“ versus „viele Nävi“) gegenübergestellt.

Nach der Rangsummen-Berechnung zu den 7-Point-Checklist-Scores werden die mittleren Ränge in den beiden Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl miteinander verglichen. Die asymptotische Signifikanz ergibt hierbei einen Wert von $p = 0,289$. Da dies für keine

Signifikanz spricht, wird die Nullhypothese angenommen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied der 7-Point-Checklist-Scores zwischen PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ versus jenen mit „vielen Nävuszellnävi“ anzeigt.

Statistik für Test^a der 7-Point-Checklist-Scores

7-Point-Checklist-Score	
Mann-Whitney-U	5465,000
Wilcoxon-W	10121,000
Z	-1,060
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,289

a) Gruppenvariable: Nävuszellnävus-Anzahl

Tabelle 22: Mann-Whitney-U-Test der 7-Point-Checklist-Scores zwischen den beiden PatientInnen-Gruppen „wenige Nävi“ und „viele Nävi“

Analyse anhand der Diagnose

Im folgenden Abschnitt wird analysiert, ob PatientInnen mit den Diagnosen „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“ unterschiedliche Mittelwerte des 7-Point-Checklist-Scores aufweisen.

Die beschreibende Statistik des 7-Point-Checklist-Scores sieht beim Vergleich der Diagnosen „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“ folgendermaßen aus:

In der Gruppe „**Melanoma in situ**“ (n = 45) befindet sich der Mittelwert des 7-Point-Checklist-Scores bei 4,02 Punkten ($\pm 1,36$). Als Minimum- und Maximum-Score-Werte werden 1 Punkt bzw. 7 Punkte angegeben. Der in der Mitte der Daten liegende Wert (= Median) zeigt sich bei 4 Punkten und der häufigste Score-Wert (= Modus) stellt 3 Punkte dar. Die 25-%-Perzentile befindet sich bei 3 Punkten und die 75-%-Perzentile bei einem Punktwert von 5.

PatientInnen eines „**oberflächlichen Melanoms**“ (n = 128) haben bei der Analyse der dermatoskopischen Merkmale ihrer malignen Läsionen im Durchschnitt 4,91 Punkte

($\pm 1,52$) erreicht. Die Minimum-Punkteanzahl ist bei 2 zu finden und als Maximum sind 9 Punkte vorgekommen. Der Median liegt bei 5 Punkten und der Modus bei 4 Punkten. Die 25-%-Perzentile stellt sich bei 4 Punkten und die 75-%-Perzentile bei 6 Punkten dar.

Die Gruppe der „**invasiven Melanome**“ ($n = 47$) präsentiert einen Mittelwert des 7-Point-Checklist-Scores von 5,23 Punkten ($\pm 1,61$). Den niedrigsten Score stellen 2 Punkte und den höchsten 9 Punkte dar. Der in der Mitte der Daten liegende Wert (= Median) und ebenso der Modus sind bei 5 Punkten zu finden. Gleich wie bei den „oberflächlichen Melanomen“ zeigen sich die 25-%-Perzentile bei 4 Punkten und die 75-%-Perzentile bei einem Punktwert von 6.

Die deskriptive Statistik der 7-Point-Checklist-Scores beweist, dass mit steigender Tumordicke, die bestimmend für die Diagnose ist, auch die Punkte-Mittelwerte der 7-Point-Checklist-Scores zunehmen. Außerdem ist der häufigste Punktwert pro Diagnose-Stufe um einen Punkt gestiegen.

Da die Differenz der Mittelwerte zwischen den „oberflächlichen Melanomen“ und den „invasiven Melanomen“ relativ gering ausfällt, werden bei den weiteren Testverfahren auf Mittelwertunterschiede beide in eine gemeinsame Gruppe, nämlich in die der „invasiven Melanome“, zusammengefasst.

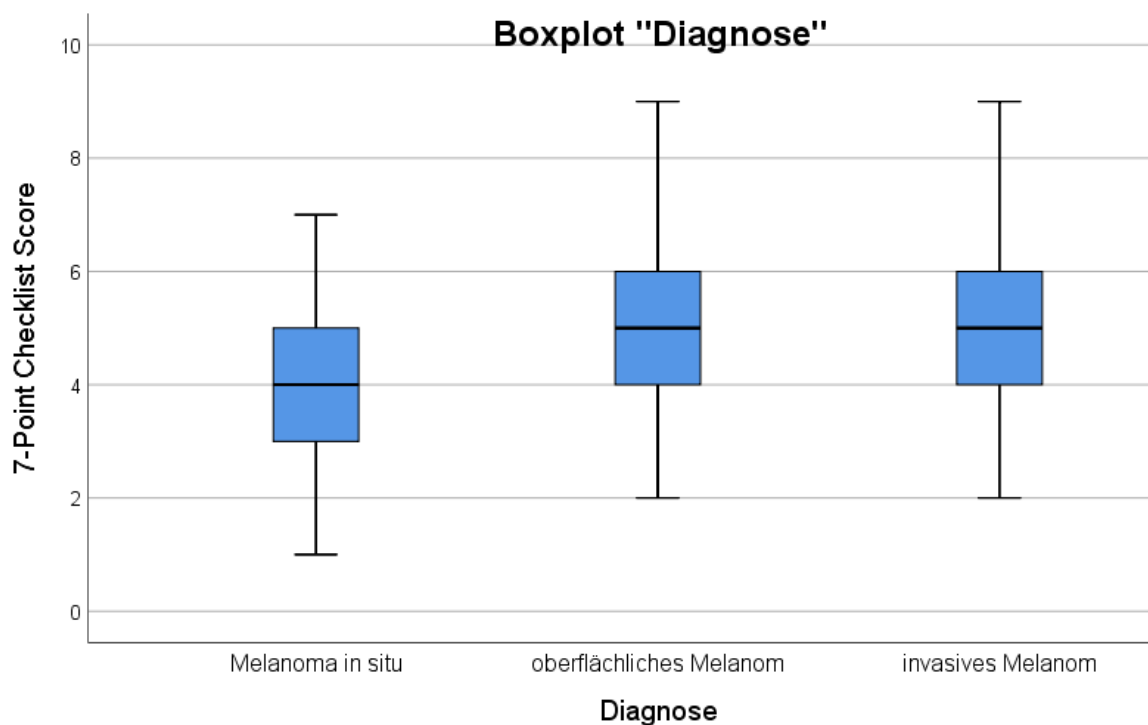


Abbildung 42: Vergleich der Boxplots der Melanom-Scores von PatientInnen mit der Diagnose „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“

Zum Mittelwertvergleich können je nach Verteilungskurve der Daten zwei unterschiedliche Verfahren eingesetzt werden: Der parametrische t-Test kommt bei Normalverteilungen zur Anwendung, wohingegen bei schiefen Verteilungen der Mann-Whitney-U-Test als Rangsummen-Test eingesetzt wird.

Um den richtigen Test für den Mittelwertvergleich auszuwählen, ist vor der Analyse die Prüfung auf Normalverteilung mittels Dichte und Kurtosis, grafischer Darstellung (Histogramme, normalverteilte Q-Q-Diagramme, trendbereinigte normalverteilte Q-Q-Diagramme und Boxplot) und Kolmogorov-Smirnov-Test erforderlich. All diese Tests haben gezeigt, dass bei den 7-Point-Checklist-Scores der zwei verglichenen Diagnose-Gruppen („Melanoma in situ“ [n = 45] und „invasives Melanom“ [n = 175]) keine Normalverteilungen bestehen.

Tests auf Normalverteilung

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Diagnose	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
7-Point-Checklist-Score	Melanoma in situ	,174	45	,001	,939	45	,020
	invasives Melanom	,146	175	,000	,956	175	,000

a) Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 23: Kolmogorov-Smirnov-Test der 7-Point-Checklist-Scores der zwei Diagnose-Gruppen „Melanoma in situ“ und „invasives Melanom“

Anmerkung zum Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung: Hypothesen werden bei diesem Test wie folgt erstellt: Als Nullhypothese ist definiert, dass die Zufallsvariable des 7-Point-Checklist-Scores für die beiden Diagnose-Gruppen normalverteilt ist. Die Alternativhypothese gibt an, dass der 7-Point-Checklist-Score in den beiden Gruppen nicht einer Normalverteilung folgt. In der Kolmogorov-Smirnov-Test-Tabelle ist eine Signifikanz von $p \leq 0,001$ kalkuliert worden. Das bedeutet für die Variable „7-Point-Checklist-Score“ der beiden Gruppen, dass aufgrund der Signifikanz die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese gewählt wird. Insgesamt zeigt das, dass die „7-Point-Checklist-Scores“ der Diagnosen „Melanoma in situ“ und „invasives Melanom“ nicht normalverteilt sind.

Da kein Hinweis auf eine Normalverteilung der Score-Daten besteht, wird für den Vergleich der beiden Diagnose-Gruppen der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test, auch als Wilcoxon-Rangsummen-Test bekannt, angewendet.

Mann-Whitney-U-Test der 7-Point-Checklist-Scores (n = 220): Der Mann-Whitney-U-Test verteilt an alle 7-Point-Checklist-Scores dieser Studienpopulation in aufsteigender Größe Ränge, die anschließend in den Gruppen der Diagnosen „Melanoma in situ“ und „invasives Melanom“ verglichen werden.

Nach der Rangsummen-Berechnung zu den 7-Point-Checklist-Scores werden die mittleren Ränge der Diagnose-Gruppen gegenübergestellt. Die asymptotische Signifikanz ergibt hierbei einen Wert von $p < 0,001$. Da dies für eine deutliche Signifikanz spricht, wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die einen statistisch höchst signifikanten Unterschied der 7-Point-Checklist-Scores zwischen den Diagnosen „Melanoma in situ“ und „invasivem Melanom“ feststellt.

Statistik für Test^a der 7-Point-Checklist-Scores

	7-Point-Checklist-Score
Mann-Whitney-U	2522,000
Wilcoxon-W	3557,000
Z	-3,789
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a) Gruppenvariable: Diagnose

Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test der 7-Point-Checklist-Scores zwischen den Gruppen „Melanoma in situ“ und „invasives Melanom“

3.3 Geschlechtsspezifische Aspekte

Die Gender-Medizin als Forschungsgebiet hat im letzten Jahrzehnt an Bedeutung gewonnen und hält in den verschiedensten medizinischen Disziplinen Einzug. Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch soll das Vorgehen bei Frauen ein anderes als bei Männern sein. (163) Aufgrund dessen befasst sich dieses Kapitel mit der Suche nach Unterschieden in den einzeln besprochenen Variablen zwischen Frauen und Männern.

Zum besseren Verständnis der Zahlen kann wiederholend veranschaulicht werden, dass Melanome in dieser Studienkohorte etwas häufiger bei Männern ($n = 126$, 57 %) als bei Frauen ($n = 94$, 43 %) vorkommen.

Auf den nächsten Seiten werden geschlechtsspezifische Unterschiede bei folgenden Variablen gesucht:

- Lokalisation
- Nävuszellnävus-Anzahl
- Diagnosealter (Median)
- Diagnose
- Dermatoskopische Merkmale der 7-Point-Checklist einschließlich des Zusatzpunktes Ulzeration

Lokalisation

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: In der Studienkohorte sind 37 Melanome (17 %) an der „oberen Extremität“, 129 maligne Läsionen (59 %) am „Stamm“ und 54 Melanome (24 %) an der „unteren Extremität“ aufzufinden.

Bei Frauen zeigen sich Melanome am häufigsten an der „unteren Extremität“ (n = 41, 44 %), gefolgt vom „Stamm“ (n = 36, 38 %) und der „oberen Extremität“ (n = 17, 18 %). Melanome kommen bei Männern am häufigsten am „Stamm“ (n = 93, 74 %), danach an der „oberen Extremität“ (n = 20, 16 %) und der „unteren Extremität“ (n = 13, 10 %) vor.

Diese Prozentangaben zeigen keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte.

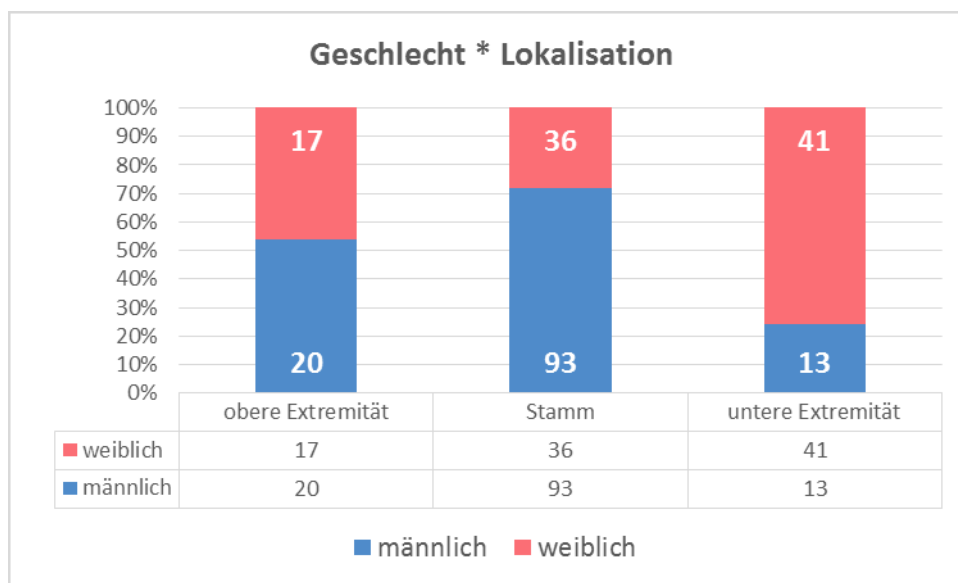


Abbildung 43: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Lokalisation * Geschlecht“

Dieses Balkendiagramm der drei Melanom-Lokalisationen zeigt einen prägnanten Unterschied im Geschlechtervergleich. Beim weiblichen Geschlecht kommen die „untere“ und die „obere“ Extremität häufiger und der „Stamm“ weniger häufig als erwartet vor. Beim männlichen Geschlecht sind Melanome am „Stamm“ häufiger und die anderen zwei Lokalisationen weniger häufig als erwartet gefunden worden

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Aufgrund dieser Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf das Geschlecht einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied in den drei Lokalisationen feststellt.

Nävuszellnävus-Anzahl

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: PatientInnen eines Melanoms haben in 96 Fällen „wenige Nävuszellnävi“ (44 %) und in 124 Fällen (56 %) „viele Nävuszellnävi“.

„Viele Nävuszellnävi“ (n = 51, 54 %) kommen beim weiblichen Geschlecht häufiger vor als „wenige Nävuszellnävi“ (n = 43, 46 %). Beim männlichen Geschlecht zeigt sich derselbe Trend: „Viele Nävuszellnävi“ (n = 73, 58 %) sind öfters als „wenige Nävuszellnävi“ (n = 53, 42 %) zu sehen.

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation dieser Studie mit keiner stark abweichenden Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist.

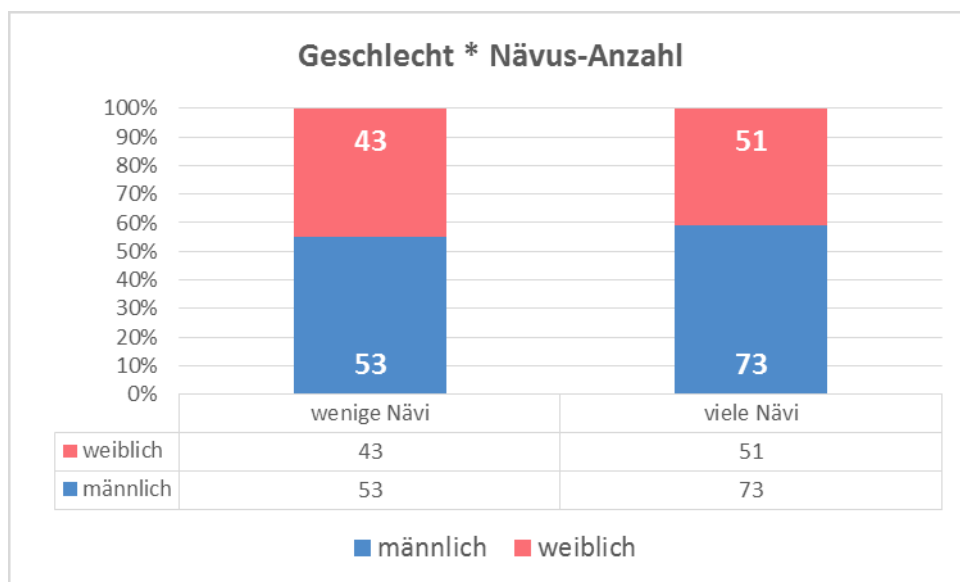


Abbildung 44: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Geschlecht“

Die Abbildung 44 verdeutlicht, dass es in den Nävuszellnävus-Gruppen keine prägnanten Unterschiede gibt.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,586$ liegt. Da der Wert sich als nicht signifikant darstellt, wird die Nullhypothese angenommen, die besagt, dass es im Geschlechtervergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl gibt.

Diagnosealter (Median)

Kurzer Überblick aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Der Mittelwert des Diagnosealters liegt bei dieser Studie bei $60 \pm 15,7$ Jahren. Der Median von 61,5 Jahren teilt die Studienkohorte in zwei gleich große Hälften: 110 PatientInnen (50 %) „ ≤ 61 Jahre“ und 110 PatientInnen (50 %) „ > 61 Jahre“ alt.

Mehr Frauen sind der Diagnosealtersgruppe „ ≤ 61 Jahre“ ($n = 61$, 65 %) als der Gruppe „ > 61 Jahre“ ($n = 33$, 35 %) zugehörig. Das Diagnosealter von Männern ist in der Gruppe „ > 61 Jahre“ ($n = 77$, 61 %) häufiger als in der Diagnosealtersgruppe „ ≤ 61 Jahre“ ($n = 49$, 39 %) zu finden.

Diese Prozentangaben zeigen keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte.

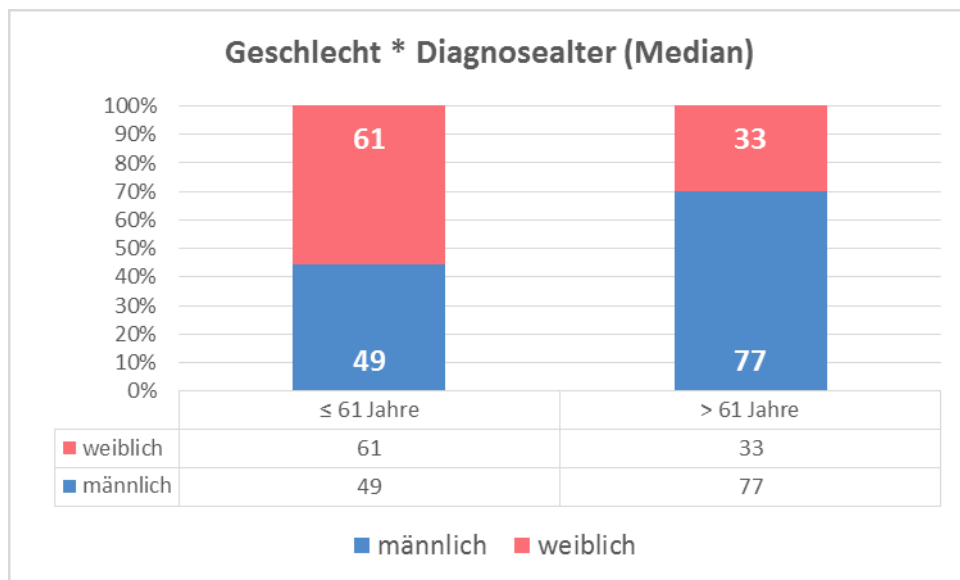


Abbildung 45: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnosealter (Median) * Geschlecht“

Dieses Balkendiagramm der Diagnosealtersgruppen demonstriert einen prägnanten Unterschied im Vergleich der Geschlechter. Patientinnen sind bei der Melanom-Diagnose häufig in der Gruppe „ ≤ 61 Jahre“ und Patienten öfters beim klassierten Diagnosealter „ > 61 Jahre“ anzutreffen.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p < 0,001$. Aufgrund der Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf den Vergleich Frau und Mann einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied in den Diagnosealtersgruppen feststellt.

Diagnose

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Die Diagnose „Melanoma in situ“ ist bei 45 PatientInnen (21 %), „oberflächliche Melanome“ in 128 malignen Läsionen (58 %) und „invasive Melanome“ in 47 Fällen (21 %) durch einen histologischen Befund diagnostiziert worden.

In absteigender Reihenfolge aufgezählt, sind die Diagnosen wie folgt in den beiden Geschlechtern verteilt: Das weibliche Geschlecht weist am meisten „oberflächliche Melanome“ ($n = 58$, 62 %), gefolgt von „invasiven Melanomen“ ($n = 21$, 22 %) und der Diagnose „Melanoma in situ“ ($n = 15$, 16 %) auf. Bei den Männern zeigt sich das „oberflächliche Melanom“ ($n = 70$, 56 %) vor dem „Melanoma in situ“ ($n = 30$, 24 %) und „invasivem Melanom“ ($n = 26$, 20 %) am häufigsten.

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation ohne stark abweichende Prozentangaben.

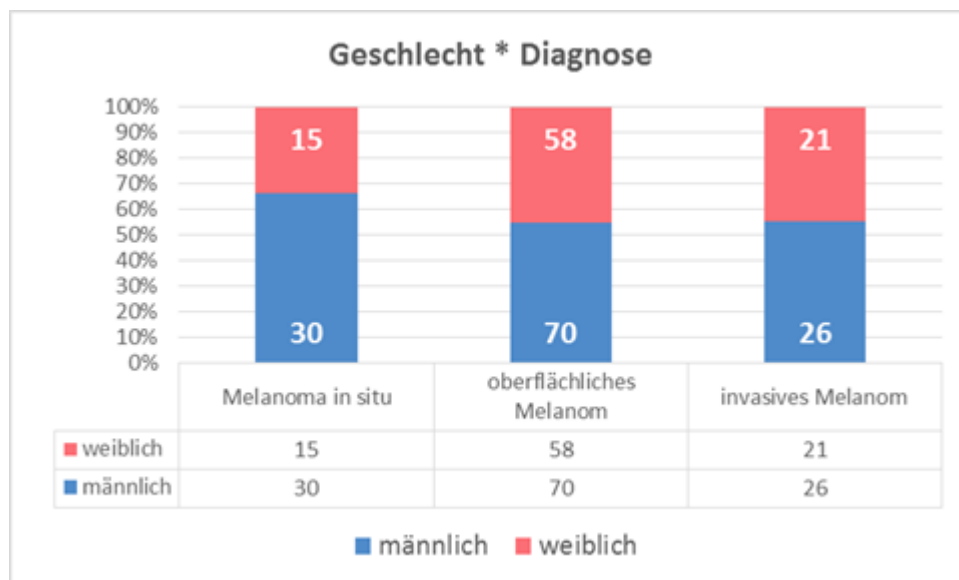


Abbildung 46: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Geschlecht“

Die Abbildung 46 stellt in den Diagnose-Gruppen keine großen Unterschiede dar.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,360$ liegt. Da dieser Wert keine Signifikanz aufweist, wird die Nullhypothese beibehalten, die besagt, dass es in Bezug auf die „Diagnose“ keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den beiden Geschlechtern gibt.

Dermatoskopische Merkmale

Am Ende dieses Kapitels wurde untersucht, ob sich in den dermatoskopischen Merkmalen der 7-Point-Checklist inklusive des Zusatzpunktes Ulzeration zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht Unterschiede zeigen.

In der Analyse sind keine statistischen Tendenzen aufgetaucht und es konnte nur ein dermatoskopisches Merkmal mit einer deutlichen Signifikanz gefunden werden.

Das „atypische Pigmentnetzwerk“ (#1) beschreibt im Vergleich Frau zu Mann in den Berechnungen des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests einen Wert von $p = 0,033$. Beim weiblichen Geschlecht kommt dieses dermatoskopische Merkmal weniger häufig und beim männlichen Geschlecht häufiger als der statistisch erwartete Wert vor.

Der Gesamtwert der Chi-Quadrat-Berechnungen aller dermatoskopischen Kriterien mit der Variable „Geschlecht“ sieht folgendermaßen aus:

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Geschlecht
Unterschied männlich vs. weiblich	Chi-Quadrat	7,745
	df	8
	Sig.	,459

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

Tabelle 25: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Geschlecht * dermatoskopische Merkmale“

Mit einem Wert von $p = 0,459$ ist keine Signifikanz gegeben, weshalb die Nullhypothese angenommen wird, die von keinem Unterschied der analysierten Variablen ausgeht.

Zusammengefasst kann nun gesagt werden, dass sich bei den verschiedenen dermatoskopischen Kriterien im „Geschlechtervergleich“ kein großer Unterschied erkennen lässt.

3.4 Aspekte des Ländervergleichs Österreich versus Italien

Nach der geschlechterspezifischen Analyse wird nun auf Unterschiede zwischen den Nationalitäten Österreich und Italien eingegangen. Da in diese Forschungsarbeit sowohl PatientInnen von der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie (n = 125, 57 %) und der Abteilung für Dermatologie an der 2. Universität von Neapel in Italien (n = 95, 43 %) einbezogen wurden, wird der Ländervergleich im nachstehenden Kapitel das große Thema sein.

Auf den nächsten Seiten werden länderspezifische Unterschiede bei folgenden Variablen gesucht:

- Lokalisation
- Nävuszellnävus-Anzahl
- Diagnosealter (Median)
- Diagnose
- Dermatoskopische Merkmale der 7-Point-Checklist einschließlich des Zusatzpunktes Ulzeration

Lokalisation

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: In der Studienkohorte sind 37 Melanome (17 %) an der „oberen Extremität“, 129 maligne Läsionen (59 %) am „Stamm“ und 54 Melanome (24 %) an der „unteren Extremität“ aufzufinden.

Bei der österreichischen Studienpopulation zeigen sich Melanome am häufigsten am „Stamm“ (n = 74, 59 %), gefolgt von der „unteren Extremität“ (n = 29, 23 %) und der „oberen Extremität“ (n = 22, 18 %). Melanome kommen bei den PatientInnen aus Italien am häufigsten am „Stamm“ (n = 55, 58 %), dann an der „unteren Extremität“ (n = 25, 26 %) und „oberen Extremität“ (n = 15, 16 %) vor.

Diese Prozentangaben zeigen eine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte.

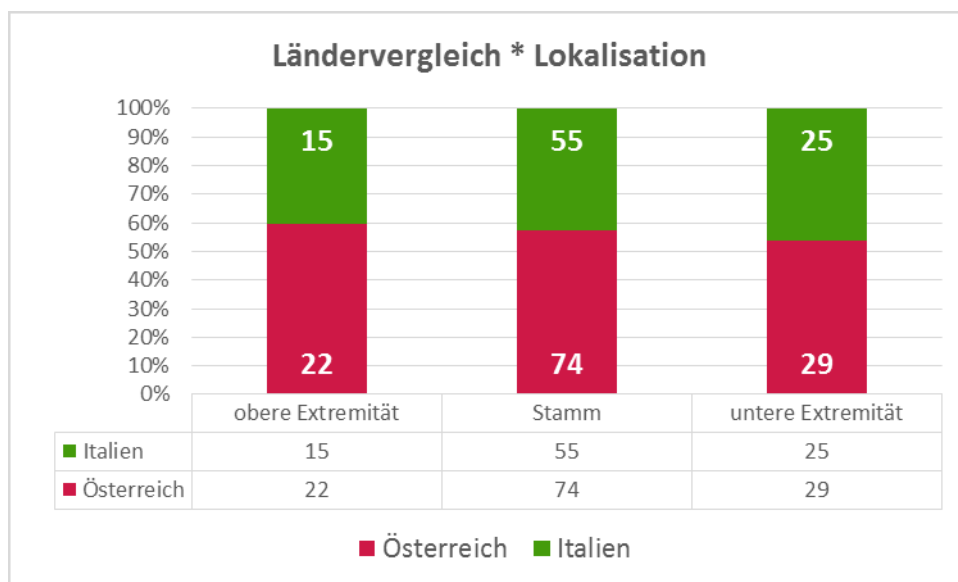


Abbildung 47: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Lokalisation * Nationalität“

Dieses Balkendiagramm der drei Melanom-Lokalisationen zeigt keinen prägnanten Unterschied im Ländervergleich.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,846$. Aufgrund dieses nicht signifikanten Ergebnisses wird die Nullhypothese angenommen, die in Bezug auf den Vergleich der Nationen Österreich und Italien keinen statistisch signifikanten Unterschied in den drei Lokalisationen feststellt.

Nävuszellnävus-Anzahl

Kurzer Überblick aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: PatientInnen eines Melanoms haben in 96 Fällen „wenige Nävuszellnävi“ (44 %) und in 124 Fällen (56 %) „viele Nävuszellnävi“.

„Viele Nävuszellnävi“ (n = 79, 63 %) kommen bei den österreichischen PatientInnen häufiger vor als „wenige Nävuszellnävi“ (n = 46, 37 %). Beim italienischen Pendant zeigt sich ein anderer Trend: „Viele Nävuszellnävi“ (n = 45, 47 %) sind seltener als „wenige Nävuszellnävi“ (n = 50, 53 %) zu sehen.

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation dieser Studie mit einer stark abweichenden Prozentangabe, welche im ersten Absatz angeführt ist.

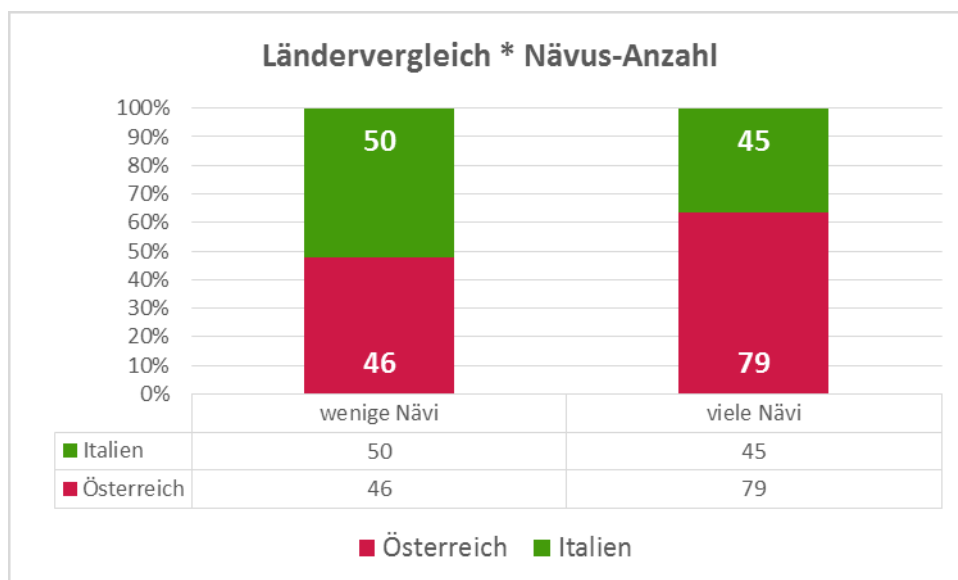


Abbildung 48: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Nävuszellnävus-Anzahl * Nationalität“

Die Abbildung 48 verdeutlicht, dass es in den Nävuszellnävus-Gruppen prägnante Unterschiede gibt. Österreichische PatientInnen weisen häufiger als von der Statistik erwartet „viele Nävuszellnävi“ als „wenige Nävi“ auf. Bei den italienischen Fällen tritt genau das Gegenteil auf, nämlich eine gehäufte Anzahl von Fällen mit „wenigen Nävi“.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p = 0,019$ liegt. Da der Wert sich als signifikant darstellt, wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese gewählt, die besagt, dass es im Ländervergleich einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl gibt.

Diagnosealter (Median)

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Der Mittelwert des Diagnosealters liegt bei dieser Studie bei knapp $60 \pm 15,7$ Jahren. Der Median von 61,5 Jahren teilt die Studienkohorte in zwei gleich große Hälften: 110 PatientInnen (50 %) „ ≤ 61 Jahre“ und 110 PatientInnen (50 %) „ > 61 Jahre“ alt.

Mehr österreichische Melanom-PatientInnen sind der Diagnosealtersgruppe „ ≤ 61 Jahre“ ($n = 66$, 53 %) als der Gruppe „ > 61 Jahre“ ($n = 59$, 47 %) zugehörig. Das Diagnosealter von den Fällen aus Italien ist in der Gruppe „ > 61 Jahre“ ($n = 51$, 54 %) häufiger als in der Diagnosealtersgruppe „ ≤ 61 Jahre“ ($n = 44$, 46 %) zu finden.

Diese Prozentangaben zeigen eine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte.

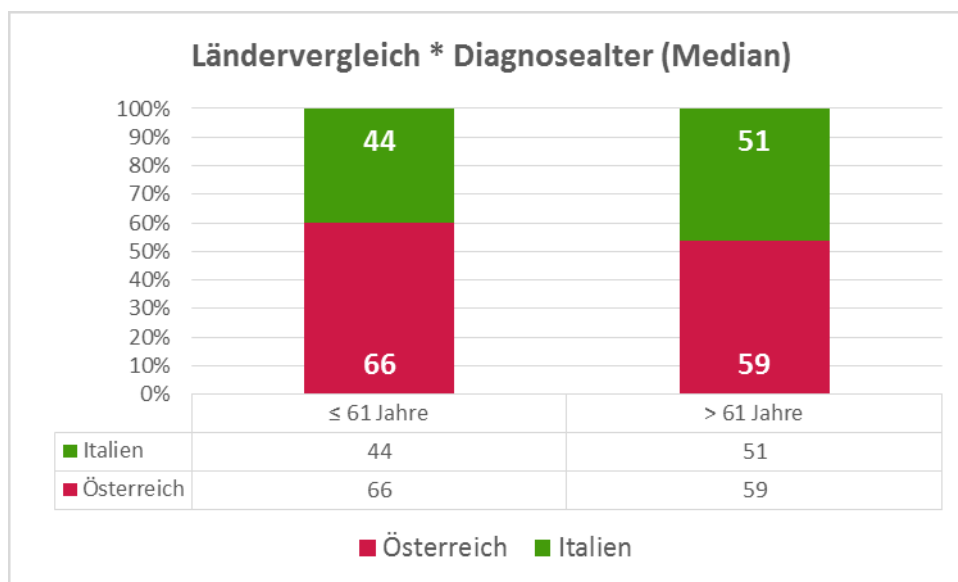


Abbildung 49: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnosealter (Median) * Nationalität“

Dieses Balkendiagramm der Diagnosealtersgruppen demonstriert keinen prägnanten Unterschied im Vergleich der Nationalitäten Österreich und Italien.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,341$. Da in diesem Fall von keiner Signifikanz die Rede ist, wird die Nullhypothese angenommen, die in Bezug auf den Vergleich Österreich und Italien keinen statistisch signifikanten Unterschied in den zwei Diagnosealtersgruppen feststellt.

Diagnose

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Die Diagnose „Melanoma in situ“ ist bei 45 PatientInnen (21 %), „oberflächliche Melanome“ in 128 malignen Läsionen (58 %) und „invasive Melanome“ in 47 Fällen (21 %) durch einen histologischen Befund diagnostiziert worden.

Die Diagnosen sind in absteigender Reihenfolge wie folgt verteilt: Österreichische Fälle weisen am meisten „oberflächliche“ (n = 85, 68 %), gefolgt von „invasiven“ Melanomen (n = 34, 27 %) und der Diagnose „Melanoma in situ“ (n = 6, 5 %) auf. Bei den Italienern zeigt sich das „oberflächliche Melanom“ (n = 43, 45 %) vor dem „Melanoma in situ“ (n = 39, 41 %) und „invasivem Melanom“ (n = 13, 14 %) am häufigsten.

Im Vergleich erscheint die Gesamtpopulation mit stark abweichenden Prozentangaben.

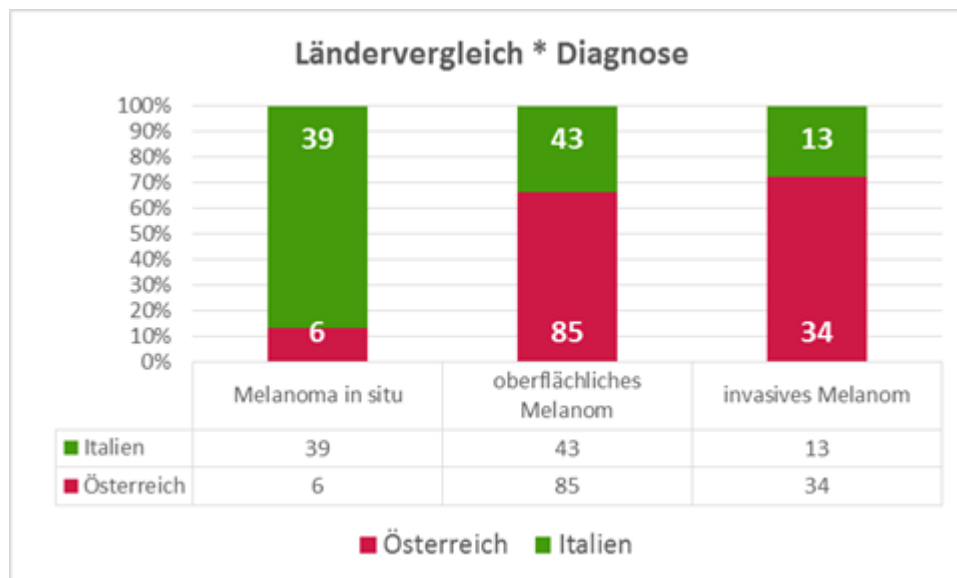


Abbildung 50: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Nationalität“

Die Abbildung 50 stellt in den Diagnose-Gruppen deutliche Unterschiede dar. Österreicher weisen mehr „oberflächliche“ und „invasive“ Melanome als der statistische Erwartungswert anzeigt auf, wohingegen Italiener mehr „Melanoma in situ“-Fälle zeigen.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p < 0,001$ liegt. Da dieser Wert eine Signifikanz aufweist, wird die Alternativhypothese anstelle der Nullhypothese gewählt, die besagt, dass es in Bezug auf die „Diagnose“ einen prägnanten, statistisch signifikanten Unterschied im Ländervergleich gibt.

Dermatoskopische Merkmale

Dieses Kapitel wird mit der Analyse, ob sich in den dermatoskopischen Merkmalen der 7-Point-Checklist inklusive des Zusatzpunktes Ulzeration zwischen österreichischen und italienischen Melanom-PatientInnen Unterschiede zeigen, abgeschlossen.

In der Untersuchung konnte nur ein dermatoskopisches Kriterium mit einer deutlichen Signifikanz gefunden werden. Das „atypische Gefäßmuster“ (#3) beschreibt im Vergleich Österreich zu Italien in den Berechnungen des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests einen Wert von $p = 0,012$. Verglichen mit Italienern kommt dieses dermatoskopische Merkmal bei Österreichern häufiger, als der statistisch erwartete Wert es prophezeit, vor.

Statistische Tendenzen sind bei zwei dermatoskopischen Variablen aufgetaucht: Die „unregelmäßige Pigmentierung“ (#5) weist einen Wert von $p = 0,112$ auf, und bei dem „Zusatzpunkt Ulzeration“ (#8) ist ein p -Wert von 0,117 berechnet worden.

Der Gesamtwert der Chi-Quadrat-Berechnungen aller dermatoskopischen Kriterien mit der Variable „Nationalität“ sieht folgendermaßen aus:

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Nationalität
Unterschied Österreich vs. Italien	Chi-Quadrat	13,091
	df	8
	Sig.	,109

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

Tabelle 26: Chi-Quadrat-Gesamtbewertung „Nationalität * dermatoskopische Merkmale“

Mit einem Wert von $p = 0,109$ ist eine statistische Tendenz ersichtlich, aber laut Definition keine statistische Signifikanz gegeben, weshalb die Nullhypothese angenommen wird, die von keinem Unterschied der analysierten Variablen ausgeht.

Zusammengefasst kann nun gesagt werden, dass sich bei den verschiedenen dermatoskopischen Kriterien im „Ländervergleich“ nur ein minimaler Unterschied erkennen lässt.

3.5 Weitere Zusammenhänge mit der Nävuszellnävus-Anzahl

Im früheren Kapitel 3.2.1 „Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl“ ist schon nach Unterschieden der Nävuszellnävus-Anzahl in Bezug auf die dermatoskopischen Merkmale der 7-Point-Checklist von Argenziano mitsamt des „Zusatzpunktes Ulzeration“ gesucht worden.

Im nächsten und somit letzten Abschnitt des Großkapitels 3 „Ergebnisse“ wird noch einmal genauer auf die Variable „Nävuszellnävus-Anzahl“ eingegangen, die für diese Studie eine sehr wichtige Rolle gespielt hat.

Folgende Variablen werden nun mit der Nävuszellnävus-Anzahl „wenige Nävuszellnävi“ (n = 96) und „viele Nävuszellnävi“ (n = 124) verglichen:

- Lokalisation
- Diagnosealter (Median)
- Diagnose

Lokalisation

Kurzer Überblick aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: In der Studienkohorte sind 37 Melanome (17 %) an der „oberen Extremität“, 129 maligne Läsionen (59 %) am „Stamm“ und 54 Melanome (24 %) an der „unteren Extremität“ aufzufinden.

Bei PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ zeigen sich Melanome am häufigsten am „Stamm“ (n = 46, 48 %), gefolgt von der „unteren Extremität“ (n = 31, 32 %) und der „oberen Extremität“ (n = 19, 20 %). Melanome kommen bei PatientInnen mit „vielen Nävuszellnävi“ am häufigsten am „Stamm“ (n = 83, 67 %), danach an der „unteren Extremität“ (n = 23, 19 %) und der „oberen Extremität“ (n = 18, 14 %) vor.

Diese Prozentangaben zeigen keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte.

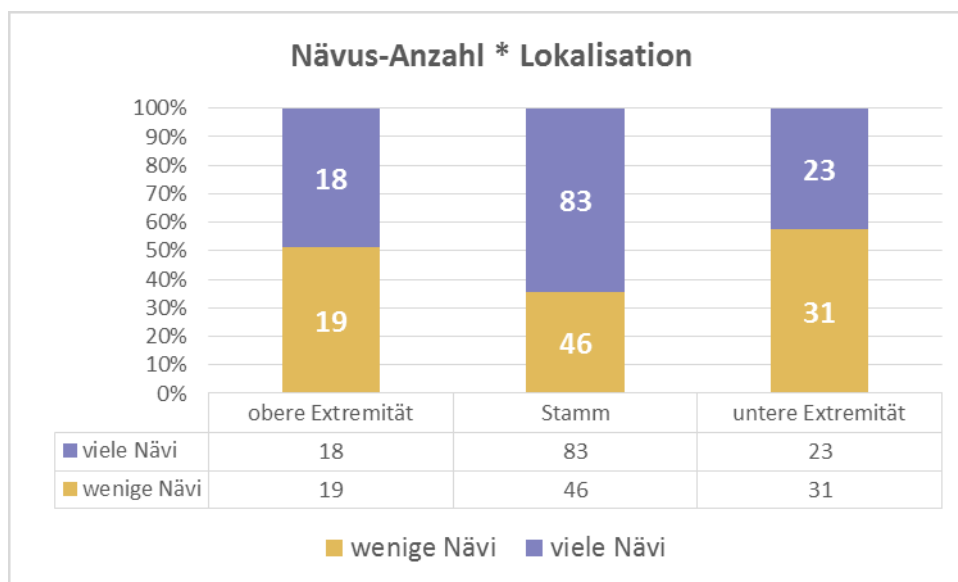


Abbildung 51: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Lokalisation * Nävuszellnävus-Anzahl“

Dieses Balkendiagramm der drei Melanom-Lokalisationen zeigt einen prägnanten Unterschied bei der Nävuszellnävus-Anzahl. Bei Fällen mit „wenigen Nävi“ kommen Melanome häufiger als statistisch erwartet an der „oberen“ und der „unteren Extremität“ vor und bei den PatientInnen mit „vielen Nävi“ zeigen sich diese öfters am „Stamm“.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,015$. Aufgrund dieser Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf die Nävuszellnävus-Anzahl einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied in den drei Lokalisationen feststellt.

Diagnosealter (Median)

Kurze Wiederholung aus dem Kapitel der „beschreibenden Statistik“: Das durchschnittliche Diagnosealter liegt bei dieser Studie bei knapp $60 \pm 15,7$ Jahren. Der Median von 61,5 Jahren teilt die Studienkohorte in zwei gleich große Hälften: 110 PatientInnen (50 %) „ ≤ 61 Jahre“ und 110 PatientInnen (50 %) „ > 61 Jahre“ alt.

Mehr Fälle mit „wenigen Nävuszellnävi“ sind der Altersgruppe „ > 61 Jahre“ ($n = 63$, 66 %) als der Gruppe „ ≤ 61 Jahre“ ($n = 33$, 34 %) zugehörig. Das Diagnosealter von PatientInnen mit „vielen Nävuszellnävi“ zeigt sich häufiger in der Gruppe „ ≤ 61 Jahre“ ($n = 77$, 62 %) als in der Diagnosealtersgruppe „ > 61 Jahre“ ($n = 47$, 38 %).

Die Gesamtpopulation dieser Studie erscheint mit einem stark abweichenden Prozentsatz.

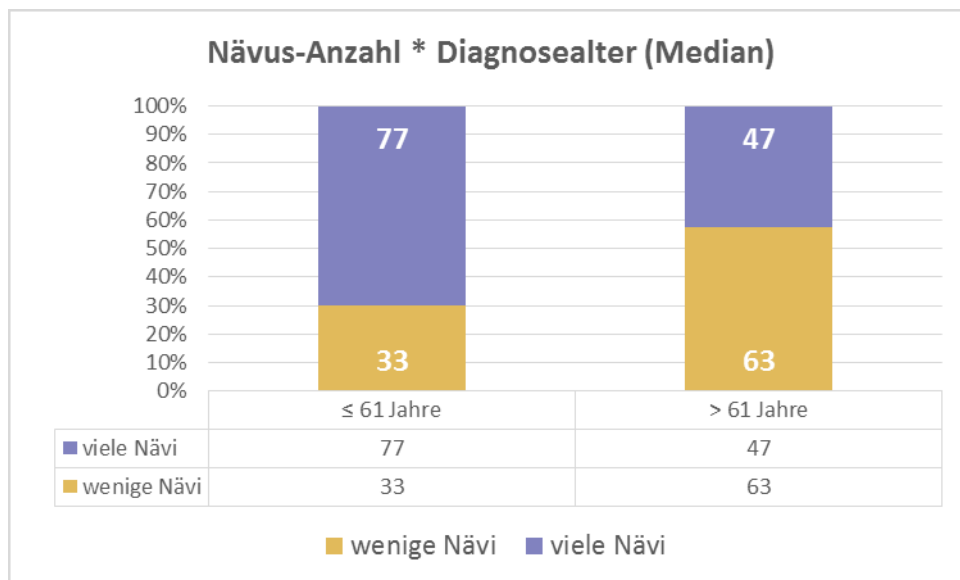


Abbildung 52: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnosealter (Median) * Nävuszellnävus-Anzahl“

Die Abbildung 52 stellt in den Diagnosealtersgruppen deutliche Unterschiede dar. PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ sind häufiger als der statistisch berechnete Erwartungswert in der Gruppe „ > 61 Jahre“ zu finden. Fälle mit „vielen Nävuszellnävi“ präsentieren sich gehäuft in der Diagnosealtersgruppe „ ≤ 61 Jahre“.

Dies wird auch durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der bei $p < 0,001$ liegt. Da dieser Wert eine Signifikanz aufweist, wird die Alternativhypothese anstelle der Nullhypothese gewählt, die besagt, dass es in Bezug auf die „Diagnosealtersgruppen“ einen prägnanten, statistisch signifikanten Unterschied in den zwei Nävuszellnävus-Gruppen gibt.

Diagnose

Kurzer Auszug aus dem Kapitel der „deskriptiven Statistik“: Die Diagnose des „Melanoma in situ“ ist bei 45 PatientInnen (21 %), „oberflächliche Melanome“ in 128 malignen Läsionen (58 %) und „invasive Melanome“ in 47 Fällen (21 %) diagnostiziert worden.

Die Diagnosen sind in absteigender Reihenfolge wie folgt verteilt: PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ weisen am meisten „oberflächliche“ (n = 47, 49 %), gefolgt von der Diagnose „Melanoma in situ“ (n = 25, 26 %) und „invasiven Melanomen“ (n = 24, 25 %) auf. Bei den PatientInnen mit „vielen Nävuszellnävi“ zeigt sich das „oberflächliche Melanom“ (n = 81, 65 %) vor dem „invasiven Melanom“ (n = 23, 19 %) und der Diagnose „Melanoma in situ“ (n = 20, 16 %) am häufigsten.

Diese Prozentangaben zeigen keine Ähnlichkeit zu den Berechnungen der Gesamtkohorte.

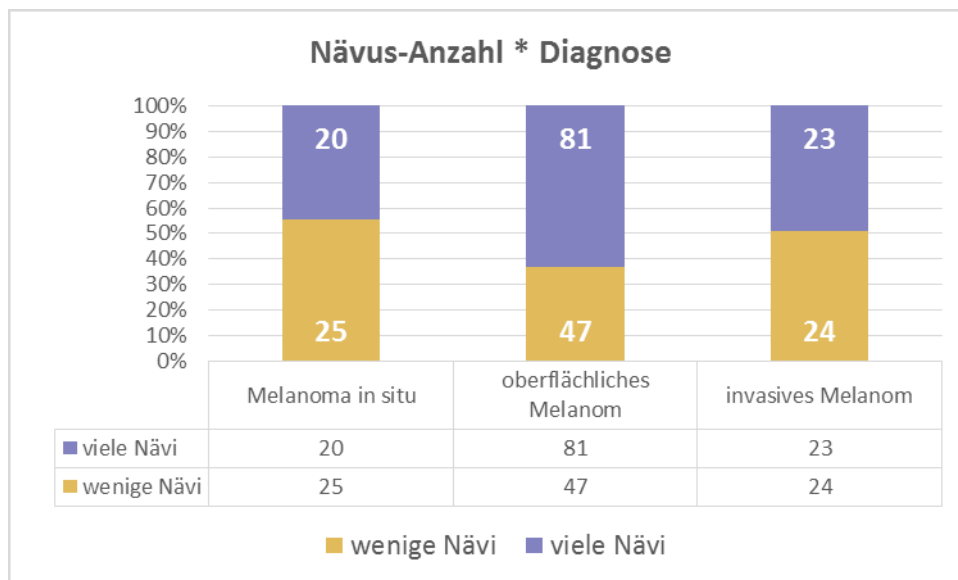


Abbildung 53: Balkendiagramm und Kreuztabelle „Diagnose * Nävuszellnävus-Anzahl“

Dieses Balkendiagramm der drei Diagnosen zeigt einen prägnanten Unterschied in der Nävuszellnävus-Anzahl. PatientInnen mit „wenigen Nävuszellnävi“ weisen mehr „Melanoma in situ“ und „invasive Melanome“ als von der Statistik erwartet auf. PatientInnen mit „vielen Nävuszellnävi“ präsentieren mehr „oberflächliche Melanome“.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ergibt einen Wert von $p = 0,046$. Aufgrund dieser Signifikanz wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, die in Bezug auf die Nävuszellnävus-Anzahl einen deutlichen, statistisch signifikanten Unterschied in den drei Diagnosen feststellt.

4 Diskussion

Das Melanom ist ein hochgradig bösartiger Hauttumor, bei dem melanozytäre Zellen aus neuroektodermalem Ursprung entarten. Neben der Haut können auch die Schleimhaut, Uvea, Konjunktiva und Hirnhaut betroffen sein. (5) Berichten der Statistik Austria zufolge liegt die Inzidenzrate in Österreich bei 21 Melanom-Fällen pro 100.000 Einwohnern. (51) In der hellhäutigen Bevölkerung steigt die Melanom-Inzidenzrate weltweit stetig, was unter anderem durch eine erhöhte Sonnen-Exposition und bessere Vorsorgeuntersuchungen erklärt werden kann. (59) Aufgrund der meist frühzeitigen Diagnosestellung des Tumors bleiben die Mortalitätsraten relativ stabil. (58) Bei der Genese tragen viele Faktoren, wie z. B. kumulative UV-Exposition, chronische Sonnenschäden, Phänotyp des Menschen, Nävuszellnävus bzw. dysplastische Nävus-Anzahl, genetische Disposition und positive Familienanamnese, zum Entarten der Melanozyten bei. (61, 62) Die Pathogenese des Melanoms ist ein sehr komplexer, molekularer Prozess, bei dem viele Gen-Mutationen geschehen. (59) Die vier Melanom-Subtypen SSM, NM, LMM und ALM weisen beträchtliche Unterschiede in der Epidemiologie, der Morphologie und dem Wachstumsmuster auf. Im Gegensatz zum SSM ist die horizontale Wachstumsphase der NM nur von kurzer Dauer, weshalb sich die Prognose des NM als deutlich schlechter darstellt. (67) Den wichtigsten Faktor für die Einschätzung der Prognose bildet die Breslow-Tumordicke, die in der T-Klassifikation des AJCC-Melanom-Stagings enthalten ist. (91)

Um das Melanom gut von seinen zahlreichen Differenzialdiagnosen unterscheiden zu können, ist die Diagnostik mittels Dermatoskopie von großer Bedeutung. Das Auflichtmikroskop, wie das Dermatoskop als Synonym bezeichnet wird, stellt ein einfaches, nicht-invasives, in-vivo diagnostisches Mittel in der Dermatologie dar, um einerseits pigmentierte, aber auch eine Vielzahl an unpigmentierten Hautveränderungen mit einer stärkeren Vergrößerung (10-fach) als mit dem bloßen Auge ersichtlich analysieren zu können. (122) Eine Reihe an Diagnostik-Scores können für die Differenzierung von benignen zu malignen melanozytären Hautläsionen hilfreich sein. (131) Diese Forschungsarbeit hat sich näher mit dem 7-Point-Checklist-Score von Argenziano befasst, der sieben bestimmte dermatoskopische Kriterien einsetzt, die zu einem Score gebildet werden können, um die Diagnostik des Melanoms zu vereinfachen. (132)

Ein „melanozytärer Nävus“ wird als „angeborene oder erworbene umschriebene benigne melanozytäre Fehlbildung der Haut“ definiert. (5) Da „multiple melanozytäre und atypische Nävi“ neben der kumulierten UV-Exposition einen der wichtigsten Risikofaktoren

sowohl als Risiko-Indikator als auch als Melanom-Präkursor darstellen, wird die Nävus-Anzahl als eine der Hauptvariablen in der Diplomarbeitsstudie eingesetzt. (35, 40)

Die Publikation von Geller et al., die sich mit Unterschieden von PatientInnen mit „wenigen Nävi“ und „vielen Nävi“ hinsichtlich der Breslow-Tumordicke auseinandergesetzt hat, hat einen großen Anreiz für diese Forschungsarbeit geboten. (4) Eine Fragestellung dieser Diplomarbeit wird in weiterer Folge mit Gellers Ergebnissen verglichen, und zudem sind noch andere Aspekte wie beispielsweise die genaue Analyse der dermatoskopischen Merkmale nach der 7-Point-Checklist behandelt worden.

Im Folgenden wird jede Fragestellung, die im Kapitel 3 „Ergebnisse“ analysiert wurde und dort mit allen Berechnungsdetails nachgelesen werden kann, separat besprochen.

4.1 Ad „Deskriptive Datenanalyse“

Daten zu den PatientInnen

Der Großteil der Melanom-PatientInnen dieser Studie kommt aus Österreich (n = 125, 57 %). Die Daten der italienischen PatientInnen (n = 95, 43 %) konnten durch eine Forschungskooperation in die Diplomarbeitsforschung miteinbezogen werden.

Fast dieselbe Häufigkeitsverteilung findet sich bei der Variable „Geschlecht“ wieder: 57 % Männer (n = 126) und 43 % Frauen (n = 94) konnten in die statistische Analyse eingeschlossen werden. Dabei ist die Anzahl der Männer in Italien (60 %) im Vergleich zu den österreichischen Fällen (55 %) etwas höher.

Laut Fritsch et al. ist die Melanom-Verteilung bei Frauen und Männern gleich. Vor vielen Jahren sind Frauen häufiger mit dieser malignen Hautläsion diagnostiziert worden. (48)

Im Durchschnitt wurde den PatientInnen mit knapp 60 Jahren ($\pm 15,7$ Jahren) die Melanom-Diagnose gestellt, wobei der/die Jüngste 26 Jahre alt und der/die Ältteste 95 Jahre alt war.

Die American Cancer Society hat angegeben, dass Menschen durchschnittlich mit 63 Jahren die Diagnose des „Melanoms“ gestellt bekommen. (49)

Mehr als die Hälfte der Melanom-PatientInnen konnte „viele Nävuszellnävi“ (n = 124, 56 %) im Vergleich zu „wenigen Nävuszellnävi“ (n = 96, 44 %) aufweisen.

Es gibt viele Faktoren, die die Nävuszellnävus-Anzahl beeinflussen können. (23) Der hier ausschlaggebendste Faktor ist der Hauttyp. Da in dieser Studie mehr österreichische Melanom-PatientInnen (Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie) als italienische Fälle (Abteilung für Dermatologie an der 2. Universität in Neapel) vertreten sind, darf angenommen werden, dass somit der Großteil der PatientInnen einen hellen Hauttyp (nach Fitzpatrick Typ I und v. a. Typ II) aufweist, mit dem auch eine höhere Nävuszellnävus-Anzahl verbunden ist.

Daten zur Diagnose „Melanom“

Bei den PatientInnen dieser Studie sind folgende Diagnosen gestellt worden: In 21 % der Fälle (n = 45) wurde ein „Melanoma in situ“ (Tumordicke 0 mm) diagnostiziert. 58 % (n = 128) der PatientInnen bekamen von der histopathologischen Auswertung die Diagnose „oberflächliches Melanom“ (Tumordicke $\leq 1,0$ mm) gestellt. 21 % der untersuchten Personen (n = 47) wiesen ein „invasives Melanom“ (Tumordicke $> 1,0$ mm) auf.

Der Mittelwert der Breslow-Tumordicke ist bei 1,03 mm gelegen. Das Maximum der Läsionsdicke war bei 20 mm erreicht. Bei Ausschluss der „Melanoma in situ“-Fälle ist die durchschnittliche Breslow-Tumordicke bei 1,3 mm gemessen worden, und der Median ist von ursprünglich 0,5 mm auf 0,7 mm gestiegen

Die Studien von Kölmel und Volkenandt bestätigen die These, dass die Breslow-Tumordicke der Melanome in den letzten Jahrzehnten stetig abgenommen hat. Somit werden, wie auch in dieser Studienpopulation ersichtlich, die meisten PatientInnen mit einem „oberflächlichen Melanom“, das eine Tumordicke von maximal 1,0 mm aufweist, diagnostiziert. Zugleich wird in diesen Fällen auch von einer besseren Prognose ausgegangen. Die Zahl der SSM nimmt laut Volkenandts Trendanalyse zu und NM werden deutlich seltener diagnostiziert. (60, 106)

Bezüglich der Melanom-Lokalisationen ist folgende Verteilung festgestellt worden: 129 maligne Läsionen (59 %) waren am Stamm zu finden. Auf der unteren Extremität sind 54 Melanome (24 %) und auf der oberen Extremität 37 Melanome (17 %) diagnostiziert worden.

Da Männer in dieser Studienkohorte einen größeren Anteil ausmachen, sind Melanome weitaus am häufigsten am Stamm aufzufinden. Die genaue Häufigkeitsverteilung zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht ist Diskussionsthema im Unterkapitel 4.3 Ad „Geschlechtsspezifische Aspekte“.

Die Tabelle 27 gibt einen kurzen Überblick über die Häufigkeiten der einzelnen dermatoskopischen Merkmale:

Dermatoskopisches Merkmal	Vorhanden	Nicht vorhanden
#1: atypisches Pigmentnetzwerk	146 (66 %)	74 (34 %)
#2: blau-weißlicher Schleier	66 (30 %)	154 (70 %)
#3: atypisches Gefäßmuster	100 (45 %)	120 (55 %)
#4: unregelmäßige Streifen	34 (15 %)	186 (85 %)
#5: unregelmäßige Pigmentierung	198 (90 %)	22 (10 %)
#6: unregelmäßige Punkte/Kügelchen	63 (29 %)	157 (71 %)
#7: Regressionsstrukturen	136 (62 %)	84 (38 %)
#8: Zusatzpunkt Ulzeration	30 (14 %)	190 (86 %)

Tabelle 27: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale

Die dermatoskopischen Merkmale werden in diesem Kapitel nach der „Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl“ und der „Analyse der Diagnose“ im Kommentar behandelt.

Der Score der 7-Point-Checklist nach Argenziano hat für die Melanome 1 bis 9 Punkte vergeben, wobei 4 Punkte bei der Analyse der Läsion am häufigsten vorgekommen sind. Der 7-Point-Checklist-Score hat mit seinem Cut-Off von 3 Punkten 93,5 % aller Diagnosen (n = 206) richtig als Melanome erfasst. Bei 14 PatientInnen der Studienpopulation (6,5 %) wäre anhand dieses Scores kein Melanom diagnostiziert worden.

Die Analyse des 7-Point-Checklist-Scores auf Validität innerhalb schon diagnostizierter Melanom-Fälle ist eine Besonderheit dieser Studie. Weitere Analysen zu dieser Thematik werden im Unterkapitel 4.2 Ad „Morphologische Kriterien des Melanoms“ diskutiert.

4.2 Ad „Morphologische Kriterien des Melanoms“

Wie im Unterkapitel 1.2.9 „Studien zum Thema Melanom“ angeführt, gibt es zum Thema dermatoskopische Merkmale, Breslow-Tumordicke, Nävuszellnävus-Anzahl, Melanom-Formen, Wachstumsmuster und Prognose eine Vielzahl an Forschungsarbeiten. Die Ergebnisse der Forschungsfragen werden an dieser Stelle mit unterschiedlichen Quellen aus der Literatur verglichen.

Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Unabhängigkeit sind die beiden Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ mit den einzelnen dermatoskopischen Merkmalen der 7-Point-Checklist einschließlich des Zusatzpunktes Ulzeration auf Unterschiede geprüft worden. Die Variable #7: „Regressionsstrukturen“ weist dabei als einzige einen statistisch signifikanten Wert auf ($p = 0,020$). PatientInnen mit „vielen Nävi“ weisen deutlich häufiger Regressionsstrukturen in deren Melanomen als PatientInnen mit „wenigen Nävi“ auf. Eine statistische Tendenz ist nur beim Merkmal #8: „Zusatzpunkt Ulzeration“ zu finden ($p = 0,121$). In den malignen Läsionen kommen bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“ etwas mehr Ulzerationen vor.

Die Zusammenfassung der Chi-Quadrat-Testergebnisse aller dermatoskopischen Kriterien hat für die Unterscheidung dieser Merkmale durch die „Nävuszellnävus-Anzahl“ keine statistische Signifikanz ergeben ($p = 0,243$). Dies ist auch durch die im unteren Absatz aufgelistete ähnliche Häufigkeitsverteilung der dermatoskopischen Kriterien in den einzelnen Diagnose-Gruppen ersichtlich.

Bei den 96 PatientInnen mit „wenigen Nävi“ kommen in 90 % eine unregelmäßige Pigmentierung ($n = 86$), in 65 % ein atypisches Pigmentnetzwerk ($n = 62$), in 53 % Regressionsstrukturen ($n = 51$), in 46 % ein atypisches Gefäßmuster ($n = 44$), in 32 % ein blau-weißlicher Schleier ($n = 31$), in 25 % unregelmäßige Punkte/Kügelchen ($n = 24$) und in 18 % ex aequo unregelmäßige Streifen ($n = 17$) und der Zusatzpunkt Ulzeration ($n = 17$) im Melanom vor.

Die Gruppe mit „vielen Nävi“, die 124 Fälle beinhaltet, zeigt ebenso in 90 % eine unregelmäßige Pigmentierung ($n = 112$), in 69 % Regressionsstrukturen ($n = 85$), in 68 % ein atypisches Pigmentnetzwerk ($n = 84$), in 45 % ein atypisches Gefäßmuster ($n = 56$), in 31 % unregelmäßige Punkte/Kügelchen ($n = 39$), in 28 % einen blau-weißlichen Schleier

(n = 35), in 14 % unregelmäßige Streifen (n = 17) und in 10 % den Zusatzpunkt Ulzeration (n = 13) im Melanom.

Dieses Kapitel, das die Hauptanalyse der Diplomarbeit darstellt, ist eine in diesem Forschungsbereich neu aufgegriffene Untersuchung.

In der Literatur wird vielfach zwischen „Nävus-assoziierten“ und „de novo“-Melanomen unterschieden. (35, 95–104, 107, 134, 147, 148)

- Martinez hat mit seinem Team herausgefunden, dass PatientInnen mit „Nävus-assoziierten“ Melanomen generell „viele Nävuszellnävi“ am Körper aufweisen. Auch morphologisch sind Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bemerkbar: „Nävus-assoziierte“ Melanome zeigen signifikant mehr Fibrose-Merkmale wie zum Beispiel „weiße Linien“. Im Gegensatz dazu kommen bei „de novo“-Melanomen häufiger Wachstumsmerkmale wie „Blutgerinnsel“, „Punkte“ und „strukturlose, braun oder schwarze Läsionsareale“ vor. In den Melanom-Frühsformen sollen laut Martinez noch keine Unterschiede in den Prognosen der beiden Melanom-Formen erkennbar sein. (134)
- Shitara et al. haben ein „negatives Pigmentnetzwerk“, „Kügelchen“ und „Streifen“ vor allem bei der dermatoskopischen Untersuchung von „Nävus-assoziierten“ Melanomen gefunden. Das Merkmal des „blau-weißlichen Schleiers“ ist bei dieser Melanom-Form nur selten detektiert worden. (147)
- Die Publikation von Stante konnte zeigen, dass ein „atypisches Pigmentnetzwerk“ und „Regressionsstrukturen“ besonders bei „Nävus-assoziierten“ Melanomen gefunden werden. Für diese Melanom-Form ist das Aufweisen von „unregelmäßigen Flecken“ und einem „atypischen Gefäßmuster“ untypisch gewesen. (148)

Weitere Kommentare zu diesen Ergebnissen folgen als Zusammenfassung nach der Diskussion des Unterpunktes dieses Kapitels „Analyse der Diagnose“.

Multinominale logistische Regressionsanalyse

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen den dermatoskopischen Merkmalen hat eine starke Korrelation ($r = 0,644$) zwischen den Variablen „blau-weißlicher Schleier“ und „Regressionsstrukturen“ ergeben. Ein mäßiger linearer Zusammenhang konnte bei den dermatoskopischen Kriterien „unregelmäßige Pigmentierung“ und „Zusatzpunkt Ulzeration“ gefunden werden ($r = 0,212$). Die fünf Zusammenhänge der Variablen, die nur schwach ausgeprägt sind, können im Kapitel 3 „Ergebnisse“ noch einmal nachgelesen werden.

Die Zusammenhänge, die in dieser Diplomarbeit gefunden worden sind, werden durch Beobachtungen in anderen Publikationen bestätigt:

- Die Forschungsarbeit von Seidenari et al. haben folgendes belegt: Je größer das Areal der „Regressionsstrukturen“ ist, desto invasiver zeigt sich das Melanom. Ein „grau-blauer Schleier“ und „weiße bzw. blaue Areale“ sind weitere Zeichen für dickere Melanome. (140)
- Emiroglu et al. haben entdeckt, dass invasive Melanome meist einen „blau-weißlichen Schleier“, „Regressionsstrukturen“ und „milchig-rote Areale“ aufweisen. Ein weiterer Hinweis auf Progression wird durch das „Multikomponentenmuster“ gegeben. (143)
- Laut Gonzáles-Álvarez et al. weisen Melanom-PatientInnen mit positiven Lymphknoten, was für eine Invasivität des malignen Tumors spricht, eine „unregelmäßige Pigmentierung“ in Form von Flecken mit zusätzlichen „Ulzerationen“ und einem „negativen Pigmentnetzwerk“ auf. (139)

Analyse der Diagnose

Die Diagnose-Gruppen „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“ sind durch den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest bzw. „Exakten Test“ nach Fisher in den einzelnen dermatoskopischen Merkmalen der 7-Point-Checklist einschließlich des Zusatzpunktes Ulzeration auf Unterschiede getestet worden. Bei folgenden dermatoskopischen Merkmalen haben sich in den untersuchten Diagnosen Signifikanzen gezeigt: #1: atypisches Pigmentnetzwerk ($p < 0,001$), #2: blau-weißlicher Schleier ($p < 0,001$), #3: atypisches Gefäßmuster ($p < 0,001$), #5: unregelmäßige Pigmentierung ($p < 0,001$), #7: Regressionsstrukturen ($p < 0,001$) und #8: Zusatzpunkt Ulzeration ($p < 0,001$). Die beiden anderen dermatoskopischen Kriterien haben aber eine statistische Tendenz für die

Unterschiede in den drei Diagnose-Gruppen aufgewiesen: #4: unregelmäßige Streifen ($p = 0,086$) und #6: unregelmäßige Punkte/Kügelchen ($p = 0,062$).

Die zusammengefassten Chi-Quadrat-Testergebnisse aller dermatoskopischen Merkmale haben für die Unterscheidung dieser Kriterien durch die drei gestellten Diagnosen eine deutliche statistische Signifikanz ergeben ($p < 0,001$). Dies ist ebenso durch die im folgenden Absatz aufgelistete unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der dermatoskopischen Merkmale in den einzelnen Diagnose-Gruppen ersichtlich.

Bei den 45 PatientInnen mit der Diagnose „**Melanoma in situ**“ kommen in 91 % eine unregelmäßige Pigmentierung ($n = 41$), in 84 % ein atypisches Pigmentnetzwerk ($n = 38$), in 71 % Regressionsstrukturen ($n = 32$), in 24 % unregelmäßige Punkte/Kügelchen ($n = 11$), in 20 % ein atypisches Gefäßmuster ($n = 9$), in 7 % unregelmäßige Streifen ($n = 3$) und in keinem Fall ein blau-weißlicher Schleier ($n = 0$) und der Zusatzpunkt Ulzeration ($n = 0$) im Melanom vor.

Die Gruppe der „**oberflächlichen Melanome**“, die 128 Fälle beinhaltet, zeigt in 95 % eine unregelmäßige Pigmentierung ($n = 122$), in 72 % Regressionsstrukturen ($n = 92$), in 71 % ein atypisches Pigmentnetzwerk ($n = 91$), in 43 % ein atypisches Gefäßmuster ($n = 55$), in 34 % unregelmäßige Punkte/Kügelchen ($n = 44$), in 23 % einen blau-weißlichen Schleier ($n = 29$), in 16 % unregelmäßige Streifen ($n = 20$) und in 4 % den Zusatzpunkt Ulzeration ($n = 5$) im Melanom.

47 „**invasive Melanom**“-Fälle weisen in 79 % einen blau-weißlichen Schleier ($n = 37$), in 77 % ein atypisches Gefäßmuster ($n = 36$), in 74 % eine unregelmäßige Pigmentierung ($n = 35$), in 53 % den Zusatzpunkt Ulzeration ($n = 25$), in 36 % ein atypisches Pigmentnetzwerk ($n = 17$), in 26 % Regressionsstrukturen ($n = 12$), in 23 % unregelmäßige Streifen ($n = 11$) und in 17 % unregelmäßige Punkte/Kügelchen ($n = 8$) im Melanom auf.

Im folgenden Absatz werden Gedanken und Studien zu den bisher diskutierten Analysen des Kapitels 4.2 Ad „Morphologische Kriterien des Melanoms“ gesammelt.

Zur besseren Veranschaulichung werden Publikationen über „**dünne Melanome**“ jenen über „**dicke Melanome**“ gegenübergestellt:

- Das Forscherteam von Argenziano hat dünne Melanome mit den dermatoskopischen Kriterien „asymmetrische Pigmentierung“, „Netzmuster“ und „Regressionszeichen“ vorgefunden. (135)

- Stante et al. haben festgestellt, dass Melanome mit einer Tumordicke „ $\leq 0,75$ mm“ oft ein „atypisches Pigmentnetzwerk“ aufweisen. Dickere maligne Läsionen zeigen oft „strahlenförmige Ausläufer“, ein „atypisches Gefäßmuster“ und „grau-blaue Areale“. (136)
- Eine weitere Publikation von Argenziano hat Melanome „ $\leq 0,75$ mm“ häufig mit einem „atypischen Pigmentnetzwerk“ und „strahlenförmigen Ausläufern“ entdeckt. „Grau-blaue Areale“ und „atypische Gefäßmuster“ sind charakteristisch für Melanome „ $> 0,75$ mm“. (137)
- Terushkin et al. stellten fest, dass dünne Melanome, wie z. B. SSM, häufig verschiedene Strukturen und Farben aufweisen. Es ist aber ebenso möglich, dass bei dieser Melanom-Form strukturlose Areale und ein Fehlen des Netzwerkes vorzufinden sind. (138)
- Die Studiengruppe um Seidenari bringt „Melanoma in situ“-Läsionen mit folgenden dermatoskopischen Merkmalen in Verbindung: „atypisches Netzwerkmuster“, „blaue Regressionsstrukturen“ und „hell-braune Areale“. Großflächige „Regressionsstrukturen“, „weiße bzw. blaue Areale“ und ein „blau-weißlicher Schleier“ stellen die Beschreibung von invasiven Melanomen dar. (140)
- Ungureanu et al. hat dünne Melanome mit folgenden dermatoskopischen Kriterien beschrieben: „dünne weiße bzw. grau-blaue Areale“, „strahlenförmige Ausläufer“, „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“, „rote Punkte“, „periphere Pseudopodien“ und „atypisches Pigmentnetzwerk“. Das Fortschreiten des Tumorwachstums wird mittels folgender Merkmale detektiert: Änderungen des „Pigmentnetzwerkes“, unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ und neu entstandene „weiße bzw. rötlich-blaue Areale“. (141)
- Die Forschungsgruppe um Silva et al. hat bei dünnen Melanomen Asymmetrien, mehr als zwei Farben, „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“, „atypisches Pigmentnetzwerk“ und „Streifen“ beschrieben, wobei bei „Melanoma in situ“-Läsionen weder ein „blau-weißlicher Schleier“ noch „milchig-rote Areale“ vorkommen. Mehr als drei Farben, „milchig-rote Areale“, „Streifen“, „atypisches Pigmentnetzwerk“ und „blau-weißer Schleier“ beschreiben die Morphologie von invasiven Melanomen. (145)
- Pizzichetta et al. vertreten die These, dass die dermatoskopischen Kriterien von „Melanoma in situ“-Läsionen stark denen eines frühen invasiven Melanoms ähneln: „blau-weißlicher Schleier“, „grau-blaue Areale“, „verzweigte Streifen“, „schwarze Punkte“

und „unregelmäßige Erweiterungen“. „Weiße Areale“, die narbenähnlich aussehen, und „lineare oder gepunktete Gefäßmuster“ sind ein Zeichen für invasive Melanome (146)

- Die Studiengruppe von Ciudad-Blanco hat das „atypische Pigmentnetzwerk“ stark mit der Diagnose „Melanoma in situ“ in Zusammenhang gesetzt. Invasive maligne Läsionen weisen folgende Kriterien auf: Vielfärbigkeit, Multikomponentenmuster, „blau-weißlicher Schleier“, „Punkte/Kügelchen“, „weißliche Strukturen“, „negatives Pigmentnetzwerk“ und „milchig-rote Areale“. (149)

Weitere Studien haben speziell dermatoskopische Merkmale von **„dicken Melanomen“** analysiert:

- Invasive Melanome, in diesem Fall bei einer PatientInnen-Gruppe mit positiven Lymphknoten, zeigen laut Gonzáles-Álvarez et al. häufig „Blotches“ (= Flecken), Ulzerationen und ein negatives Pigmentnetzwerk. (139)
- Die Invasivität von Melanomen wird durch die folgenden dermatoskopischen Merkmale beschrieben: „Multikomponentenmuster“, „milchig-rote Areale“, „blau-weißlicher Schleier“ und „Regressionsstrukturen“. (143)
- Das Forschungsteam um Argenziano hat bei Tumoren „> 0,75 mm“ folgende Kriterien festgestellt: „atypisches Pigmentnetzwerk“, „atypisches Gefäßmuster“ und „grau-blaue Areale“. (150)
- Seque et al. haben herausgefunden, dass eine komplette Regression des Melanoms für einen aggressiven malignen Hauttumor spricht. (151)

Zahlreiche Publikationen stellen Thesen zum unterschiedlichen Wachstumsmuster bzw. zur Prognose von „Nävus-assoziierten“ und „de novo“-Melanome auf. Die Ergebnisse der Studien können wie folgt zusammengefasst werden: (35, 95–104, 107, 134, 147, 148)

- Melanome, die sich „Nävus-assoziiert“ entwickeln, weisen meist „viele Nävuszellnävi“ am Körper und eine negative Familienanamnese auf. Diese PatientInnen sind oft jüngeren Alters. Sonnenbrände stellen einen wichtigen Risikofaktor dar. „De novo“-Melanome wachsen am häufigsten auf Personen mit „wenigen Nävuszellnävi“, die einen sehr hellen Hauttyp aufweisen. Die Sonnenexposition scheint bei „Nävus-assoziierten“ Melanomen ein Triggerfaktor zu sein, wohingegen sich „de novo“-

Melanome häufiger auf chronisch geschädigter Haut, wie beispielsweise auf der Kopf-Hals-Region, entwickeln. (95, 100, 104, 108, 134)

- Vier Forschungsarbeiten suggerieren, dass „Nävus-assoziierte Melanome“ vor allem von SSM und „de novo“-Melanome meistens von NM stammen. Dieses Wissen ist für das Verständnis der beiden Wachstumsmuster von großer Bedeutung. (98, 101, 102, 104)
- Die Breslow-Tumordicke, die für die Prognose der Melanom-PatientInnen entscheidend ist, ist bei „Nävus-assoziierten“ Melanomen geringer als bei den „de novo“-Melanomen. Nur die Studie von Weatherhead ist dabei anderer Ansicht. Friedmann et al. hat festgestellt, dass aufgrund einer geringeren Anzahl an Metastasierungen und Todesfällen das „Nävus-assoziierte“ Melanom eine bessere Prognose als das „de novo“-Melanom aufweist. (99, 103, 104)

All diese Studien geben nur einen kleinen Einblick in die Biologie der Melanome. Es sind noch weitere Forschungen auf diesem Gebiet vonnöten, um die komplexen Vorgänge in der Melanom-Genese besser verstehen zu können.

Mittelwertvergleich der Breslow-Tumordicke

Die Forschungsgruppe rund um Geller hat sich 2016 in ihrer Publikation „Total nevi, atypical nevi and melanoma thickness“ schon mit dem Thema befasst. Nach der Präsentation der Ergebnisse dieser Diplomarbeitsstudie werden die zwei Forschungen miteinander verglichen.

Die Breslow-Tumordicke ist in den beiden Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ verglichen worden. Da diese Variablen nicht normalverteilt erscheinen, werden nicht die Mittelwerte durch den t-Test, sondern die Rangsummen durch den Mann-Whitney-U-Test verglichen. Dabei ist die Statistik zuerst bei allen PatientInnen (n = 220) und anschließend nur bei den invasiven Fällen (n = 175), den „oberflächlichen“ und „invasiven“ Melanomen, durchgeführt worden.

Analyse aller PatientInnen: Die deskriptive Statistik der gesamten Studienkohorte ergibt bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“ eine durchschnittliche Breslow-Tumordicke von 1,01 mm und bei jenen mit „vielen Nävi“ einen Tumordicke-Mittelwert von 1,05 mm.

Durch den Mann-Whitney-U-Test, auch Wilcoxon-Rangsummen-Test genannt, wird festgestellt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,750$) in der Breslow-Tumordicke der PatientInnen mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“ gibt.

Analyse der Fälle mit invasivem Melanom: Werden die „Melanoma in situ“-Fälle, die eine Tumordicke von 0 mm aufweisen, aus der Berechnung ausgeschlossen, zeigen PatientInnen mit „wenigen Nävi“ einen Mittelwert der Breslow-Tumordicke von 1,36 mm und jene mit „vielen Nävi“ eine durchschnittliche Tumordicke von 1,25 mm.

Der Mann-Whitney-U-Rangsummen-Test ergibt zwar auch bei dieser Berechnungsvariante keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,176$) in der Breslow-Tumordicke der PatientInnen mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“, aber der Wert stellt tendenziell einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen fest.

Vergleich zwischen den Altersgruppen „ ≤ 61 Jahre“ und „ > 61 Jahre“: Die Breslow-Tumordicke ist jeweils für das Alter „ ≤ 61 Jahre“ und „ > 61 Jahre“ in den beiden Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl „wenige Nävi“ und „viele Nävi“ verglichen worden. Da diese Variablen ebenso nicht normalverteilt sind, werden nicht die Mittelwerte durch den t-Test, sondern die Rangsummen durch den Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. In die Statistik sind alle PatientInnen ($n = 220$) einbezogen worden.

Die beschreibende Statistik für die **PatientInnen „ ≤ 61 Jahre“** ($n = 110$) ergibt bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“ eine durchschnittliche Breslow-Tumordicke von 1,35 mm und bei jenen mit „vielen Nävi“ einen Tumordicke-Mittelwert von 0,86 mm.

Durch den Mann-Whitney-U-Test, auch Wilcoxon-Rangsummen-Test genannt, wird festgestellt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,589$) in der Breslow-Tumordicke der PatientInnen „ ≤ 61 Jahre“ mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“ gibt.

Die deskriptive Statistik für die **PatientInnen „ > 61 Jahre“** ($n = 110$) zeigt bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“ einen Mittelwert der Breslow-Tumordicke von 0,83 mm und jene mit „vielen Nävi“ eine durchschnittliche Tumordicke von 1,35 mm.

Der Mann-Whitney-U-Rangsummen-Test ergibt auch bei dieser Berechnungsvariante keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,998$) in der Breslow-Tumordicke der PatientInnen „ > 61 Jahre“ mit „wenigen Nävi“ versus „vielen Nävi“.

Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse: Werden alle Melanom-PatientInnen in die Analyse einbezogen, liegt die durchschnittliche Breslow-Tumordicke bei 1,01 mm für PatientInnen mit „wenigen Nävi“ und bei 1,05 mm für die Gruppe mit „vielen Nävi“. Durch diesen minimalen Unterschied wird auch beim Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz deutlich.

Bei Ausschluss der Diagnose „Melanoma in situ“ (Tumordicke 0,00 mm) ist der Mittelwert der Breslow-Tumordicke bei den Fällen mit „wenigen Nävi“ mit 1,36 mm größer als bei den PatientInnen mit „vielen Nävi“ (1,25 mm). Der Chi-Quadrat-Test ergibt dabei eine statistische Tendenz für einen Unterschied in den beiden Gruppen.

Die Analyse der beiden Altersgruppen besagt, dass PatientInnen der Gruppe „ ≤ 61 Jahre“ bei der Melanom-Tumordicke ein anderes Muster aufweisen als die Gruppe „ > 61 Jahre“. Bei jüngeren PatientInnen mit „wenigen Nävi“ am Körper werden im Durchschnitt dickere Melanome als in der Gruppe mit „vielen Nävi“ festgestellt. Im Falle von PatientInnen höheren Alters mit „vielen Nävi“ weisen deren Melanome mit 1,35 mm eine höhere Tumordicke auf als jene mit „wenigen Nävi“ (0,83 mm). Die Mann-Whitney-U-Rangsummentests der beiden Gruppen stellen weder eine statistische Signifikanz noch eine statistische Tendenz dar.

In der Studienkohorte von Geller et al. gehören die meisten PatientInnen der Gruppe „wenige Nävi“ an, was in deren Studie mit einer Nävuszellnävus-Anzahl von 0 bis 20 beschrieben wird. Diese Beobachtung konnte vor allem bei den älteren PatientInnen gemacht werden. In der Gruppe „ < 60 Jahre“ konnten bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“, aber auch bei jenen mit „mehr als 5 atypischen Nävi“ dickere Melanome festgestellt werden. Obwohl für diese Diplomarbeitsstudie ein anderes Diagnosealter als Cut-Off gewählt wurde, decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit denen von Geller und seinem Team. (4)

Um dieses Phänomen besser verstehen zu können, bedarf es noch weiterer Forschung im Bereich der Melanom-Biologie.

Auswertung des 7-Point-Checklist-Scores

Scores bieten im Allgemeinen eine gute Grundlage zur Einschätzung der Situation, in diesem Falle des Verdachts auf ein Melanom. Beim 7-Point-Checklist-Score von Argenziano, bei dem die Summe aller vorhandenen sieben dermatoskopischen Merkmale gebildet wird, wird ab einem Punktwert der Läsion von 3 von einem Melanom ausgegangen. Der 7-Point-Checklist-Score ist in dieser Diplomarbeit anhand der Nävuszellnävus-Anzahl und

der Diagnose analysiert worden. Da sich diese Variablen als nicht normalverteilt darstellen, wird wieder der Mann-Whitney-U-Rangsummen-Test angewendet.

Analyse mittels Nävuszellnävus-Anzahl: In der deskriptiven Statistik weisen Melanom-PatientInnen mit „wenigen Nävi“ ($n = 96$) einen 7-Point-Checklist-Score-Mittelwert von 4,71 ($\pm 1,69$) Punkten auf. Der Median ist bei 4 Punkten zu finden, und es sind in dieser Gruppe jeweils 2 bis maximal 9 Punkte vergeben worden.

Der durchschnittliche 7-Point-Checklist-Score bei PatientInnen mit „vielen Nävi“ ($n = 124$) stellt sich bei 4,86 Punkten ($\pm 1,45$) dar. Der in der Mitte stehende Wert liegt bei 5 Punkten, und es kommen Punktwerte von 1 Punkt bis maximal 8 Punkte vor.

Der Mann-Whitney-U-Test ergibt einen p-Wert von 0,289, was als nicht statistisch signifikant bezeichnet werden kann und auf keinen Unterschied in den Gruppen hindeutet.

Analyse mittels Diagnose: In der beschreibenden Statistik zeigen sich bei PatientInnen eines „Melanoma in situ“ ($n = 45$) ein durchschnittlicher 7-Point-Checklist-Score von 4,02 Punkten ($\pm 1,36$), ein Median von 4 Punkten und ein Intervall von 1 bis 7 Punkte.

PatientInnen mit einem „oberflächlichen Melanom“ ($n = 128$) weisen einen 7-Point-Checklist-Mittelwert von 4,91 ($\pm 1,52$), einen Median von 5 Punkten und allgemein betrachtet Punktwerte von 2 bis maximal 9 Punkte auf.

„Invasive Melanom“-PatientInnen ($n = 47$) präsentieren im Durchschnitt einen 7-Point-Checklist-Score von 5,23 Punkten ($\pm 1,61$), einen Median von 5 Punkten und ein Punkte-Intervall von 2 bis höchstens 9 Punkte.

Da sich die Mittelwert-Differenz zwischen oberflächlichen und invasiven Melanomen als so gering darstellt, werden diese für den Wilcoxon-Rangsummen-Test als Gruppe der „invasiven Melanome“ zusammengefasst.

Durch den Mann-Whitney-U-Test wird festgestellt, dass es einen prägnanten, statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) in den Rangsummen des 7-Point-Checklist-Scores der PatientInnen mit der Diagnose „Melanoma in situ“ ($n = 45$) versus „invasive Melanome“ ($n = 175$) gibt.

Dieser Teil der Diplomarbeitsstudie stellt einen neuen Aspekt des Forschungsbereichs „Diagnostik des Melanoms“ dar. Die statistischen Berechnungen in Bezug auf die Nävuszellnävus-Anzahl haben ergeben, dass PatientInnen mit „vielen Nävi“ 0,15 Score-Punkte

mehr aufweisen und deren Median sogar bei 5 Punkten anstelle von 4 Punkten der PatientInnen mit „wenigen Nävi“ liegt. Die Analyse zu den Diagnosen hat gezeigt, dass der Modus von einer Diagnose zur nächsten Stufe immer um einen Score-Punkt steigt: „Melanoma in situ“ 3 Punkte, „oberflächliches Melanom“ 4 Punkte und „invasives Melanom“ 5 Punkte. Außerdem zeigen die einzelnen Diagnose-Schritte vom „Melanoma in situ“ (4,02 Punkte) über das „oberflächliche Melanom“ (4,91 Punkte) zum „invasiven Melanom“ (5,23 Punkte) jeweils höhere 7-Point-Checklist-Score-Mittelwerte. Der Mann-Whitney-U-Rangsummen-Test bestätigt mit einem $p < 0,001$ den Score-Punkte-Unterschied zwischen den Diagnosen „Melanoma in situ“ und den beiden „invasiven Melanom“-Diagnosen „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“. Dieses Gesamtbild passt gut in das Melanom-Schema, denn ein Multikomponentenmuster im Melanom, das mehrere dermatoskopische Muster aufweist, ist ein Indiz für „oberflächliche“ und „invasive Melanome“. (143, 149)

4.3 Ad „Geschlechtsspezifische Aspekte“

Durch die zunehmend große Bedeutung der „Gender-Medizin“ in der Forschung, die ein anderes Vorgehen in der Diagnostik und Therapie bei Frauen im Vergleich zu Männern postuliert, sind auch in dieser Diplomarbeit spezifische Aspekte für Frauen ($n = 94$) und Männer ($n = 126$) anhand von fünf Variablen ausgearbeitet worden, wodurch einige Unterschiede festgestellt werden konnten. (163)

Lokalisation

Die Analyse der Melanom-Lokalisation dieser Studienkohorte hat ergeben, dass Frauen ein anderes Melanom-Lokalisationsmuster als Männer aufweisen.

Melanome sind bei **Frauen** am häufigsten an der „unteren Extremität“ ($n = 41$, 44 %), gefolgt vom „Stamm“ ($n = 36$, 38 %) und der „oberen Extremität“ ($n = 17$, 18 %) zu finden. Melanome von **Männern** sind vor allem am „Stamm“ ($n = 93$, 74 %), gefolgt von der „oberen Extremität“ ($n = 20$, 16 %) und der „unteren Extremität“ ($n = 13$, 10 %) lokalisiert. Der p-Wert von $< 0,001$ des Chi-Quadrat-Tests unterstreicht die Unterschiede in den Lokalisationen zwischen Frau und Mann.

Die Studienlage in Bezug auf die geschlechterspezifische Lokalisation macht deutlich, dass Melanome bei Männern am häufigsten am Stamm und bei Frauen meistens an den unteren

Extremitäten entdeckt werden. (51, 54, 55) Nävuszellnävi sind bei Frauen und Männern nach demselben Muster verteilt. (32)

Nävuszellnävus-Anzahl

„Viele Nävi“ (n = 51, 54 %) kommen beim **weiblichen Geschlecht** häufiger vor als „wenige Nävi“ (n = 43, 46 %). Auch beim **männlichen Geschlecht** sind mehr Patienten mit „vielen Nävi“ (n = 73, 58 %) als mit „wenigen Nävi“ (n = 53, 42 %) zu finden. Der Chi-Quadrat-Test bestätigt dies mit einem Wert von $p = 0,586$.

Diese Verteilung kann durch jene der Gesamtpopulation dieser Studie, die im Unterkapitel 4.1 Ad „Deskriptive Statistik“ schon diskutiert wurde, erklärt werden.

Diagnosealter (Median)

Mehr **Frauen** haben mit „ ≤ 61 Jahren“ (n = 61, 65 %) ein Melanom diagnostiziert bekommen als mit „ > 61 Jahren“ (n = 33, 35 %). Die meisten **Männer** haben ihre Melanom-Diagnose später, nämlich mit „über 61 Jahren“ (n = 77, 61 %) im Vergleich zur Gruppe „ ≤ 61 Jahre“ (n = 49, 39 %) gestellt bekommen. Der p-Wert von $< 0,001$ weist auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Diagnosealter hin.

Publikationen von Swetter et al. und Bucchi et al. können diese Analyse bestätigen. Dabei ist ein Zusammenhang zwischen dünnen Melanomen von Frauen, die nicht älter als 60 Jahre alt sind, beschrieben. (109) Für Männer gilt die gegenteilige These: Männer höheren Alters weisen meist dickere Melanome auf. (111, 112)

Diagnose

Bei den Melanom-Diagnosen von Frauen und Männern sind nur minimale Unterschiede festzustellen, was der Chi-Quadrat-Test mit 0,360 bestätigt. Das **weibliche Geschlecht** weist folgende Diagnose-Häufigkeitsverteilung auf: „oberflächliches Melanom“ (n = 58, 62 %), „invasives Melanom“ (n = 21, 22 %), „Melanoma in situ“ (n = 15, 16 %). Die Diagnosen sind beim **männlichen Geschlecht** in folgender Weise aufgeteilt: „oberflächliches Melanom“ (n = 70, 56 %), „Melanoma in situ“ (n = 30, 24 %) und „invasives Melanom“ (n = 26, 20 %).

Diese Analyse hat kaum Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt. Es ist lediglich aufgefallen, dass minimal weniger Frauen als Männer die Diagnose eines „Melanoma in situ“ gestellt bekommen haben und „invasive Melanome“ ein klein wenig häufiger beim weiblichen Geschlecht vorgekommen sind. Wie schon im Beitrag

„Diagnosealter (Median)“ dieses Kapitels erwähnt, weisen Frauen in anderen Studien öfter dünne und Männer häufiger dicke Melanome auf. Diese kann vermutlich durch geschlechterspezifische Unterschiede im Vorsorgeverhalten und in der Melanom-Biologie erklärt werden. (92, 109, 111)

Dermatoskopische Merkmale

In der Analyse der dermatoskopischen Kriterien der 7-Point-Checklist einschließlich des Zusatzpunktes Ulzeration hat der zusammengefasste Chi-Quadrat-Test aller dermatoskopischen Merkmale einen nicht statistisch signifikanten p-Wert ($p = 0,459$) ergeben. Nur das „atypische Pigmentnetzwerk“ (#1) hat mit einem p-Wert von 0,033 eine Signifikanz dargestellt, die verdeutlicht, dass dieses Kriterium bei Männern im Vergleich zu Frauen häufiger als statistisch erwartet vorkommt.

Die Untersuchung der dermatoskopischen Merkmale auf Unterschiede zwischen Frau und Mann hat keine prägnanten Ergebnisse geliefert. Dies war zu erwarten, da kaum geschlechtsspezifische Unterschiede in den Diagnosen „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“, die ausschlaggebend für das morphologische Erscheinungsbild des Melanoms sind, gefunden worden sind.

4.4 Ad „Aspekte des Ländervergleichs Österreich versus Italien“

Da die Studienpopulation sowohl aus Österreich ($n = 125$) als auch Italien ($n = 95$) stammt, sind länderspezifische Aspekte von fünf Variablen herausgearbeitet worden, in denen teilweise Unterschiede zwischen österreichischen und italienischen PatientInnen entdeckt worden sind.

Lokalisation

Das Lokalisationsmuster von österreichischen und italienischen Melanom-PatientInnen stellt sich sehr ähnlich dar. **ÖsterreicherInnen** weisen maligne Hautläsionen meist am „Stamm“ ($n = 74$, 59 %), gefolgt von der „unteren Extremität“ ($n = 29$, 23 %) und der „oberen Extremität“ ($n = 22$, 18 %) auf. Bei **ItalienerInnen** sind die Häufigkeiten wie folgt auf den Körperlokalisationen verteilt: „Stamm“ ($n = 55$, 58 %), „untere Extremität“ ($n = 25$, 26 %) und „obere Extremität“ ($n = 15$, 16 %). Der p-Wert von 0,846 deutet ebenso auf keine Unterschiede in den zwei Gruppen hin.

Die Melanom-Lokalisation steht viel deutlicher mit dem Geschlecht, wie im Unterkapitel 4.3 Ad „Geschlechterspezifische Aspekte“ dargestellt, als mit der Nationalität im

Zusammenhang. Dies kann vor allem durch das geschlechterspezifische Bekleidungsverhalten und den Haarschnitt erklärt werden. (55)

Nävuszellnävus-Anzahl

Österreichische Melanom-PatientInnen weisen häufiger „viele Nävi“ (n = 79, 63 %) im Vergleich zu „wenigen Nävi“ (n = 46, 37 %) auf. Im Gegensatz dazu sind bei **italienischen PatientInnen** öfter „wenige Nävi“ (n = 50, 53 %) als „viele Nävi“ (n = 45, 47 %) zu finden. Der Chi-Quadrat-Test bestätigt diese Unterschiede mit einem deutlichen, statistisch signifikanten p-Wert von 0,019.

Begründet werden kann dies durch die unterschiedlichen Hauttypen von ÖsterreicherInnen und ItalienerInnen. Da Österreicher im Durchschnitt einen Hauttyp 1 bis 2 (nach Fitzpatrick) aufweisen, entwickeln sie durch die biologische Adaptation mehr melanozytäre Nävi. (9, 28–31)

Diagnosealter (Median)

ÖsterreicherInnen bekommen am häufigsten in der Diagnose-Gruppe „≤ 61 Jahre“ (n = 66, 53 %) ein Melanom diagnostiziert als in der Gruppe der „über 61-Jährigen“ (n = 59, 47 %). Bei den **ItalienerInnen** wird etwas öfter mit „> 61 Jahren“ (n = 51, 54 %) als in der Gruppe „≤ 61 Jahre“ (n = 44, 46 %) die Diagnose eines Melanoms gestellt. Beim Chi-Quadrat-Test kommen mit einem p = 0,341 ebenso keine Unterschiede hervor.

Bei ÖsterreicherInnen werden Melanome gering häufiger in der Diagnosealtersgruppe „≤ 61 Jahre“ diagnostiziert. Die Melanom-Diagnose von ItalienerInnen wird minimal häufiger in der Altersgruppe „> 61 Jahre“ gestellt. Da keine großen Unterschiede erkennbar sind, wird in diesem Fall keine neue These aufgestellt.

Diagnose

Die Melanom-Diagnosen zeigen prägnante Unterschiede zwischen österreichischen und italienischen PatientInnen. Bei den **österreichischen PatientInnen** gibt es mehr Fälle von „oberflächlichen Melanomen“ (n = 85, 68 %), gefolgt von der Diagnose „invasives Melanom“ (n = 34, 27 %) und „Melanoma in situ“ (n = 6, 5 %). Bei **italienischen PatientInnen** treten am häufigsten „oberflächliche Melanome“ (n = 43, 45 %) auf, die aber dicht gefolgt von der Diagnose „Melanoma in situ“ (n = 39, 41 %) ist. „Invasive Melanome“ (n = 13, 14 %) bilden dabei das Schlusslicht. Ein p-Wert von < 0,001 bestätigt diese länderspezifischen Unterschiede der gestellten Diagnose.

Die Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie (Österreich) stellt als Universitätsklinik ein Schwerpunkt-Krankenhaus dar und die dermatologische Abteilung der 2. Universität von Neapel (Italien) befindet sich vom Versorgungstyp eine Stufe darunter. Durch diesen gravierenden Unterschied der medizinischen Versorgungsebenen können bei den österreichischen PatientInnen mehr schwerwiegendere Fälle gefunden werden, als dies bei den italienischen Melanom-Fällen der Fall ist. Dies wird in der Statistik als Selektionsbias bezeichnet.

Dermatoskopische Merkmale

Die Zusammenfassung der Chi-Quadrat-Testergebnisse aller dermatoskopischen Kriterien hat für die Unterscheidung dieser Merkmale im Ländervergleich keine statistische Signifikanz ergeben ($p = 0,109$). Einzig das „atypische Gefäßmuster“ (#3) kommt beim österreichischen PatientInnengut häufiger und bei den italienischen PatientInnen seltener als statistisch erwartet vor, was die statistische Signifikanz des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests von $p = 0,012$ beweist. Statistische Tendenzen werden im dermatoskopischen Merkmal #5: „unregelmäßige Pigmentierung“ ($p = 0,112$) und #8: „Zusatzpunkt Ulzeration“ ($p = 0,117$) beobachtet.

Die Untersuchung der dermatoskopischen Merkmale auf Unterschiede zwischen österreichischen und italienischen PatientInnen hat zwar keine statistische Signifikanz, aber eine statistische Tendenz geliefert. Da bei den beiden Nationalitäten durch einen Selektionsbias Unterschiede in den Diagnosen „Melanoma in situ“, „oberflächliches Melanom“ und „invasives Melanom“ festgestellt worden sind, wird nicht näher auf diese Analyse eingegangen.

4.5 Ad „Weitere Zusammenhänge mit der Nävuszellnävus-Anzahl“

Zum Abschluss der statistischen Analysen wird nach Unterschieden der Nävuszellnävus-Anzahl „wenige Nävi“ ($n = 96$) und „viele Nävi“ ($n = 124$) in der Melanom-Lokalisation, dem Diagnosealter (Median) und der gestellten Diagnose gesucht.

Lokalisation

PatientInnen mit „wenigen Nävi“ weisen am häufigsten Melanome am „Stamm“ ($n = 46$, 48 %), gefolgt von der „unteren Extremität“ ($n = 31$, 32 %) und der „oberen Extremität“ ($n = 19$, 20 %) auf. Bei den Fällen mit „vielen Nävi“ sind maligne Hautläsionen sehr oft

am „Stamm“ (n = 83, 67 %), danach an der „unteren Extremität“ (n = 23, 19 %) und der „oberen Extremität“ (n = 18, 14 %) zu finden. Der Chi-Quadrat-Test bestätigt mit einem p-Wert von 0,015 diese Unterschiede in den beiden Gruppen der Nävuszellnävus-Anzahl.

Das Forschungsteam rund um Whiteman postulierte in seiner Publikation, dass Melanome von PatientInnen mit „vielen Nävi“ am häufigsten am Stamm auftreten. (107) Chamberlain et al. stellten fest, dass die Melanome von PatientInnen mit „wenigen Nävi“ meistens in der Kopf-Hals-Region lokalisiert sind. (114) Im Gegensatz dazu sind in der Publikation von Geller et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Melanom-Lokalisationen und der Anzahl an melanozytären bzw. atypischen Nävi gefunden worden. (4)

Diagnosealter (Median)

PatientInnen mit „**wenigen Nävi**“ sind häufiger der Diagnosealtersgruppe „> 61 Jahre“ (n = 63, 66 %) als der Gruppe „≤ 61 Jahre“ (n = 33, 34 %) zugehörig. Bei den Fällen mit „**vielen Nävi**“ sind Melanome öfter in der Gruppe „≤ 61 Jahre“ (n = 77, 62 %) im Vergleich zur Diagnosealtersgruppe „> 61 Jahre“ (n = 47, 38 %) zu finden. Dieser Unterschied in den beiden Gruppen des Diagnosealters ist durch den Chi-Quadrat-Test mit einem $p < 0,001$ belegt.

In der Studie von Liu et al. ist ein Zusammenhang zwischen älteren Melanom-PatientInnen und dem Auftreten von „wenigen Nävi“ in Bezug auf ein schnelles Tumorstadium festgestellt worden. (112)

Diagnose

PatientInnen mit „**wenigen Nävuszellnävi**“ weisen am häufigsten ein „oberflächliches Melanom“ (n = 47, 49 %) auf, gefolgt von der Diagnose „Melanoma in situ“ (n = 25, 26 %) und „invasiven Melanomen“ (n = 24, 25 %). Bei den PatientInnen mit „**vielen Nävuszellnävi**“ zeigt sich das „oberflächliche Melanom“ (n = 81, 65 %) vor dem „invasiven Melanom“ (n = 23, 19 %) und der Diagnose „Melanoma in situ“ (n = 20, 16 %) am öftesten. Die statistische Signifikanz von $p = 0,046$ des Chi-Quadrat-Tests bestätigt, dass es Unterschiede der gestellten Diagnosen in der Nävuszellnävus-Anzahl gibt.

Der gravierende Unterschied dabei besteht in der Anzahl der „oberflächlichen Melanom“-Fälle. Diese stellt sich bei PatientInnen, die „viele Nävi“ aufweisen, mit dem statistischen Erwartungswert verglichen deutlich größer dar als bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“. Einen Grund dafür kann der Risikofaktor des Aufweisens von multiplen Nävuszellnävi

darstellen. Aufgrund dieses Wissens untersuchen viele Menschen mit „multiplen Nävi“ ihre melanozytären Nävi häufig Zuhause selbst und nehmen öfter Nävus-Vorsorgeuntersuchungen bei DermatologInnen wahr. Ein großer Schritt in der dermatologischen Primärprävention wäre es, wie Geller et al. es schon in ihrer Publikation vorgeschlagen haben, nun auch Menschen, die „wenige Nävi“ aufweisen, von der Sinnhaftigkeit einer dermatologischen Nävus-Screening-Untersuchung zu überzeugen. (4)

4.6 Limitationen der Studie

In einigen Analyse-Fällen, in denen Untergruppierungen gebildet wurden, ist die Zahl der Variable relativ klein gewesen. Bei der Prüfung auf Unabhängigkeit ist daher anstelle der asymptotischen Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests der „Exakte Test“ nach Fisher verwendet worden. Dabei könnte für zukünftige Analysen eine Studie mit noch mehr PatientInnen angestrebt werden.

Bei der Bildung bestimmter Klassen gab es in Bezug auf die Anzahl der analysierten Variablen manchmal eine größere Differenz, der aufgrund der aussagekräftigen Studienkohorte von 220 Melanom-PatientInnen keine große Bedeutung zuzuschreiben ist.

Die Interobserver-Variabilität ist durch das Analysieren von nur zwei Fachärztinnen für Dermatologie und Venerologie, wobei hauptsächlich eine der Dermatologinnen gemeinsam mit einer Medizinstudentin die Untersuchungen der Nävuszellnävus-Anzahl und der dermatoskopischen Merkmale durchgeführt hat, als sehr gering einzuschätzen.

In der Metaanalyse von Gandini et al. ist diskutiert worden, dass die Validität in der Bestimmung der Nävuszellnävus-Anzahl in manchen Fällen schwer erreicht wird. (41)

Das retrospektive Studiendesign ist eine weitere, erwähnenswerte Limitation.

Interessant wäre noch gewesen, auch die Anzahl der atypischen Nävuszellnävi zu analysieren, um die Ergebnisse mit der Beobachtung in der Studie von Geller et al. vergleichen zu können. (4)

Als zusätzliche Variablen hätten noch phänotypische Informationen der PatientInnen, das Verhalten in der Freizeit bzw. in der Sonne, die Familien- und die persönliche Hautkrebsanamnese erhoben werden können.

Um eine Voraussage auf das weltweite Melanom-Vorkommen treffen zu können, bedarf es einer Studie mit Einbindung von Ländern unterschiedlichster Kontinente.

4.7 Konklusion dieser Diplomarbeit

Zum Abschluss dieser Forschungsarbeit möchte ich noch die wichtigsten Aspekte der Studie zusammenfassen, die, wie im Kapitel 4 „Diskussion“ erläutert, einer großen Anzahl an Publikationen gegenübergestellt wurden.

Durch die weltweit ansteigende Inzidenzrate des Melanoms und die unter anderem durch den Klimawandel bedingt immer stärker werdende UV-Strahlung ist der Bedarf, Forschungen zur Epidemiologie und Diagnostik des Melanoms zu machen, sehr groß.

Zusammengefasst sind bei der Analyse der dermatoskopischen Bilder in Bezug auf die Nävuszellnävus-Anzahl folgende Ergebnisse erzielt worden:

- Bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“ kommen in 90 % eine „unregelmäßige Pigmentierung“, in 65 % ein „atypisches Pigmentnetzwerk“, in 53 % „Regressionsstrukturen“, in 46 % ein „atypisches Gefäßmuster“, in 32 % ein „blau-weißlicher Schleier“, in 25 % „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ und in 18 % ex aequo „unregelmäßige Streifen“ und der „Zusatzpunkt Ulzeration“ vor.
- Bei PatientInnen mit „vielen Nävi“ zeigen sich in 90 % eine „unregelmäßige Pigmentierung“, in 69 % „Regressionsstrukturen“, in 68 % ein „atypisches Pigmentnetzwerk“, in 45 % ein „atypisches Gefäßmuster“, in 31 % „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“, in 28 % ein „blau-weißlicher Schleier“, in 14 % „unregelmäßige Streifen“ und in 10 % der „Zusatzpunkt Ulzeration“.

Das Vorhandensein von „vielen Nävuszellnävi“ geht mit einer gehäuften Lokalisation am Stamm, einem niedrigeren Melanom-Diagnosealter und mit Melanomen, die eine Breslow-Tumordicke von $\leq 1\text{mm}$ aufweisen, einher.

Die vier häufigsten dermatoskopischen Kriterien mitsamt der Angabe seltener Merkmale haben sich bei den drei Diagnosen wie folgt gezeigt:

- Bei „Melanoma in situ“-Läsionen sind in 91 % eine „unregelmäßige Pigmentierung“, in 84 % ein „atypisches Pigmentnetzwerk“, in 71 % „Regressionsstrukturen“ und in 24 % „unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ zu finden. Die Merkmale „blau-weißlicher Schleier“ und „Ulzeration“ waren in keinem Fall vertreten.
- Bei „oberflächlichen Melanomen“ kommen in 95 % eine „unregelmäßige Pigmentierung“, in 72 % „Regressionsstrukturen“, in 71 % ein „atypisches Pigmentnetzwerk“

und in 43 % ein „atypisches Gefäßmuster“ vor. Nur 16 % weisen „unregelmäßige Streifen“ und 4 % den „Zusatzpunkt Ulzeration“ auf.

- Bei „invasiven Melanomen“ zeigen sich in 79 % ein „blau-weißlicher Schleier“, in 77 % ein „atypisches Gefäßmuster“, in 74 % eine „unregelmäßige Pigmentierung“ und in 53 % der „Zusatzpunkt Ulzeration“. „Unregelmäßige Punkte/Kügelchen“ sind nur in 17 % detektiert worden.

Verdeutlicht wird im Vergleich der Breslow-Tumordicke von PatientInnen mit „wenigen Nävi“ zu „vielen Nävi“ in den Altersgruppen „≤ 61 Jahre“ und „> 61 Jahre“, dass jüngere PatientInnen mit „wenigen Nävi“ signifikant häufiger höhere Breslow-Tumordicke aufweisen als jene mit „vielen Nävi“. Geller et al. haben in ihrer Publikation ähnliche Ergebnisse präsentiert. In der älteren Altersgruppe dieser Studie sind PatientInnen mit „vielen Nävi“ gefährdeter, dickere Melanome zu entwickeln.

Der aus der 7-Point-Checklist berechnete Score ergibt folgende Mittelwerte und Mediane:

- Bei PatientInnen mit „wenigen Nävi“: Mittelwert = 4,71 Punkte, Median = 4 Punkte.
- Bei PatientInnen mit „vielen Nävi“: Mittelwert = 4,86 Punkte, Median = 5 Punkte.
- Bei „Melanoma in situ“-Läsionen: Mittelwert = 4,02 Punkte, Median = 4 Punkte.
- Bei „oberflächlichen Melanomen“: Mittelwert = 4,91 Punkte, Median = 5 Punkte.
- Bei „invasiven Melanomen“: Mittelwert = 5,23 Punkte, Median = 5 Punkte.

Bei der Ausarbeitung der geschlechterspezifischen Aspekte dieser Studie ist durch statistisch signifikante Werte festgestellt worden, dass Melanome bei Frauen am häufigsten an der „unteren Extremität“ und beim Mann am „Stamm“ vorkommen. In Bezug auf das Diagnosealter wird gezeigt, dass Frauen früher mit der Diagnose „Melanom“ diagnostiziert werden, als dies bei Männern der Fall ist. Bei der Analyse der Nävuszellnävus-Anzahl und der Diagnose sind keine Signifikanzen festgestellt worden.

Im Ländervergleich Österreich versus Italien ist aufgefallen, dass die ÖsterreicherInnen statistisch signifikant mehr Nävuszellnävi aufweisen. ItalienerInnen weisen wegen des dunkleren Hauttyps weniger Nävi auf. Aufgrund eines Selektionsbias sind bei den österreichischen PatientInnen mehr oberflächliche und invasive Melanome als bei den italienischen PatientInnen diagnostiziert worden. Die Melanom-Lokalisation und das Diagnosealter haben in den beiden Gruppen keine großen Unterschiede gezeigt.

Literaturverzeichnis

1. Goethe JW von, Schiller F, Schmidt E. Xenien 1796: nach den Handschriften des Goethe- und Schiller-Archivs. H. Böhlau; 1893.
2. Siebold A, Brinkmeier T. Dermatoskopie bei der Hautkrebsvorsorge [Internet]. Der niedergelassene Arzt. 2016 [zitiert 1. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://www.der-niedergelassene-arzt.de/fileadmin/user_upload/zeitschriften/haut/Artikel-pdfs/2017/2017_2/HAUT_2-17_Serie_Hautkrebs_Brinkmeier.pdf
3. Tur E, Hrsg. Environmental factors in skin diseases. Basel ; New York: Karger; 2007.
4. Geller AC, Mayer JE, Sober AJ, Miller DR, Argenziano G, Johnson TM, et al. Total Nevi, Atypical Nevi, and Melanoma Thickness: An Analysis of 566 Patients at 2 US Centers. JAMA Dermatol. April 2016;152(4):413–8.
5. Pschyrembel W, Hrsg. Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 267., neu bearbeitete Auflage. Berlin ; Boston: De Gruyter; 2017.
6. Altmeyer P, Paech V, Bacharach-Buhles M, Hrsg. Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. 2., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2011.
7. Koller J. Pigmentnävi bei Kindern. Hautarzt [Internet]. Mai 2010 [zitiert 1. Oktober 2018];61(5):443–52. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00105-010-1952-5>
8. Shimizu H. Shimizu's textbook of dermatology. Japan: Hokkaido University; 2007.
9. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, Argenziano G, Ferrara G, Petrillo L, et al. Eine duale Hypothese der Nävogense: Theoretische Überlegungen basierend auf dermatoskopischen Beobachtungen melanozytärer Nävi. JDDG J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 1. November 2007 [zitiert 1. Oktober 2018];5(11):986–92. Verfügbar unter: https://onlinelibrary-wiley-com-10006f9qg0ffa.han.medunigraz.at/doi/abs/10.1111/j.1610-0387.2007.06384_suppl.x
10. Kincannon J, Boutzale C. The Physiology of Pigmented Nevi. Pediatrics [Internet]. 1. Oktober 1999 [zitiert 1. Oktober 2018];104(Supplement 5):1042–5. Verfügbar unter: http://pediatrics.aappublications.org/content/104/Supplement_5/1042
11. Piliouras P, Gilmore S, Wurm EM, Soyer HP, Zalaudek I. New insights in naevogenesis: number, distribution and dermoscopic patterns of naevi in the elderly. Australas J Dermatol. November 2011;52(4):254–8.
12. Mackie RM, English J, Aitchison TC, Fitzsimons CP, Wilson P. The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. Br J Dermatol [Internet]. 1. August 1985 [zitiert 1. Oktober 2018];113(2):167–74. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1985.tb02060.x>

13. Rokuhara S, Saida T, Oguchi M, Matsumoto K, Murase S, Oguchi S. Number of acquired melanocytic nevi in patients with melanoma and control subjects in Japan: nevus count is a significant risk factor for nonacral melanoma but not for acral melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1. Mai 2004 [zitiert 1. Oktober 2018];50(5):695–700. Verfügbar unter: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(03\)04521-3/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(03)04521-3/abstract)
14. Unna P. Naevi und Naevocarcinome. *Berl Klin Wochenschr.* 1893;30:14–6.
15. Kittler H, Selteneheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and Characteristics of Enlarging Common Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. März 2000 [zitiert 1. Oktober 2018];136(3):316–20. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/190049>
16. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res.* November 2015;28(6):661–72.
17. Hauschild A, Egberts F, Garbe C. Leitlinie: Melanozytäre Nävi. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. September 2011 [zitiert 2. Oktober 2018];9(9):723–36. Verfügbar unter: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1610-0387.2011.07741_suppl.x
18. Fink C, Giering HG, Hartmann D, Hinz T, Klode J, Leupold D. Bildgebende Diagnostik in der Dermatologie: Dermatoskopie, Sonografie, optische Kohärenztomografie, konfokale Lasermikroskopie und weitere physikalische Verfahren: 910 Abbildungen. Stolz W, Hänßle H, Sattler E, Welzel J, Hrsg. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
19. Cerroni L, Garbe C, Metze D, Kutzner H, Kerl H, Hrsg. Histopathologie der Haut: mit 773 Abbildungen und 84 Tabellen. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.
20. Kittler H, Tschandl P. Dysplastic Nevus: Why This Term Should be Abandoned in Dermatoscopy. *Dermatol Clin* [Internet]. 1. Oktober 2013 [zitiert 2. Oktober 2018];31(4):579–88. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863513000478>
21. Schulz H, Hundeiker M, Kreusch J. Kompendium der Dermatoskopie. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.
22. Soyer HP, Hrsg. Color atlas of melanocytic lesions of the skin. Berlin ; New York: Springer; 2007.
23. Tronnier M. Einflußfaktoren auf die Mikromorphologie von melanozytären Nävi. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 1. Dezember 2004 [zitiert 2. Oktober 2018];2(12):987–91. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1439-0353.2004.04074.x>
24. English JS, Swerdlow AJ, Mackie RM, O’Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Site-specific melanocytic naevus counts as predictors of whole body naevi. *Br J Dermatol.* Mai 1988;118(5):641–4.

25. Lee S, Duffy DL, McClenahan P, Lee KJ, McEniery E, Burke B, et al. Heritability of naevus patterns in an adult twin cohort from the Brisbane Twin Registry: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. Februar 2016;174(2):356–63.
26. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. Februar 2006;154(2):299–304.
27. Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol*. Juli 1993;29(1):51–7.
28. Witt C, Igl BW, Krengel S. Bedeutung des Sonnenverhaltens für die Entstehung melanozytärer Nävi. *Aktuelle Dermatol* [Internet]. Jänner 2006 [zitiert 2. Oktober 2018];32(8/9):347–52. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-925435>
29. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood. *Cancer* [Internet]. 1. Februar 2003 [zitiert 2. Oktober 2018];97(3):628–38. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.11114>
30. Synnerstad I, Nilsson L, Fredrikson M, Rosdahl I. Frequency and distribution pattern of melanocytic naevi in Swedish 8-9-year-old children. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(4):271–6.
31. Augustsson A, Stierner U, Suurküla M, Rosdahl I. Prevalence of common and dysplastic naevi in a Swedish population. *Br J Dermatol*. Februar 1991;124(2):152–6.
32. Autier P, Boniol M, Severi G, Pedoux R, Grivegnée AR, Doré JF, et al. Sex Differences in Numbers of Nevi on Body Sites of Young European Children: Implications for the Etiology of Cutaneous Melanoma. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* [Internet]. 1. Dezember 2004 [zitiert 2. Oktober 2018];13(12):2003–5. Verfügbar unter: <http://cebp.aacrjournals.org/content/13/12/2003>
33. Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HK, Spinelli JJ, et al. Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma: the Vancouver Mole Study. *Arch Dermatol*. April 1990;126(4):466–71.
34. Walter S, Ashbolt R, Dwyer T, Marrett L. Do larger people have more naevi: Naevus frequency versus naevus density. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1. Dezember 2000 [zitiert 3. Oktober 2018];29(6):1025–30. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ije/article/29/6/1025/659232>
35. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, Zhang Y, Murzaku EC, Penn LA, et al. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10):djw121.
36. Roesch A, Landthaler M, Vogt T. Dysplastischer melanozytärer Nävus. *Hautarzt* [Internet]. 1. September 2003 [zitiert 3. Oktober 2018];54(9):871–85. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1com-1000d3fqg17cd.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00105-003-0553-y>

37. Bauer J, Garbe C. Risk Estimation for Malignant Transformation of Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. Jänner 2004 [zitiert 2. Oktober 2018];140(1):127. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/480083>
38. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. Juli 2006;155(1):1–8.
39. Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol*. Dezember 1998;39(6):923–32.
40. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*. Mai 1994;102(5):695–9.
41. 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* [Internet]. 1. Jänner 2005 [zitiert 21. September 2018];41(1):28–44. Verfügbar unter: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(04\)00832-9/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(04)00832-9/fulltext)
42. Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. Dezember 1995;33(6):1000–7.
43. Carey WP, Thompson CJ, Synnestvedt M, Guerry D, Halpern A, Schultz D, et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* [Internet]. 15. Dezember 1994 [zitiert 2. Oktober 2018];74(12):3118–25. Verfügbar unter: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(199412\)74:12%3C3118::AID-CNCR2820741210%3E3.0.CO;2-B2-7](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(199412)74:12%3C3118::AID-CNCR2820741210%3E3.0.CO;2-B2-7)
44. Redaktion Deutsches Ärzteblatt Deutscher Ärzteverlag GmbH. Kongressbericht: Benigne melanozytäre Tumoren [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2004 [zitiert 3. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/44685/Kongressbericht-Benigne-melanozytaere-Tumoren>
45. Hwang K, Han JY, Lee SI. Multiple malignant melanomas at different burn scar areas: a case report. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. April 2004;30(4 Pt 1):562–5.
46. Cota C, Saggini A, Lora V, Kutzner H, Rütten A, Sanguenza O, et al. Uncommon Histopathological Variants of Malignant Melanoma: Part 1. *Am J Dermatopathol*. Juli 2018;
47. Bahmer FA, Bahmer JA. Melanom der Haut – der „Schwarze Tod“ der Neuzeit?: Spurensuche in der zeitgenössischen Literatur. *Hautarzt* [Internet]. November 2013 [zitiert 4. Oktober 2018];64(11):864–7. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00105-013-2680-4>

48. Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie: Grundlagen, Klinik, Atlas. 3. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2018.
49. American Cancer Society. Key Statistics for Melanoma Skin Cancer [Internet]. 2018 [zitiert 4. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>
50. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *Int J Dermatol* [Internet]. 1. September 2005 [zitiert 4. Oktober 2018];44(9):715–23. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4632.2005.02612.x>
51. Statistik Austria. Krebserkrankungen: Haut [Internet]. 2018 [zitiert 3. Oktober 2018]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html
52. Tiroler Arbeitskreis für Onkologie. Hauttumore: Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen in Tirol. In Innsbruck; 2016 [zitiert 3. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <http://www.tako.or.at/tumore/haut/>
53. Statistik verfälscht: Viele Krebsfälle nicht im Register [Internet]. *derStandard.at*. [zitiert 3. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://derstandard.at/2000030311904/Statistik-verfaelscht-Viele-Krebsfaelle-nicht-im-Register>
54. Lobeck A, Weiss C, Orouji A, Koch PS, Heck M, Utikal J, et al. Betrachtung des dermatochirurgischen Patientenkollektivs an einem Hauttumorzentrum in Deutschland. *Hautarzt* [Internet]. 1. Mai 2017;68(5):377–84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00105-017-3951-2>
55. Chevalier V, Barbe C, Clainche AL, 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* [Internet]. 1. September 2014 [zitiert 7. Oktober 2018];171(3):595–601. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.13052>
56. Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Farinas-Alvarez C, Herranz MT, Serrano S. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. *Am J Epidemiol*. 1. Juni 1997;145(11):1020–9.
57. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O’Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J Clin Res Ed* [Internet]. 14. Juni 1986 [zitiert 4. Oktober 2018];292(6535):1555–9. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1340558/>
58. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1. 2018 [zitiert 3. Oktober 2018];AWMF Registernummer: 032/024OL:275. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>

59. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA, Hrsg. Robbins basic pathology. Tenth edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018.
60. Kölmel KF, Lippold A, Kulle B, Veltmaat S, Stoltenberg M, Seebacher C. Zur Sterblichkeit am kutanen invasiven malignen Melanom: Übersicht unter besonderer Berücksichtigung der Geschlechterverteilung. *Hautarzt* [Internet]. 1. Februar 2001 [zitiert 3. Oktober 2018];52(3):211–8. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1.com-1000d3fqg1adc.han.medunigraz.at/article/10.1007/s001050051292>
61. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* [Internet]. April 2010 [zitiert 4. Oktober 2018];49(4):362–76. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2010.04381.x>
62. Gaube K, Paul E. Melanom auf kongenitalem Naevus. *Hautarzt* [Internet]. 1. April 2002;53(4):250–2. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s001050100251>
63. Wild T, Altenburg A, Karagiannidis I, Mauch C, Zouboulis CC. Tumorigenese und Hauttumoren im Alter. *Hautarzt* [Internet]. 1. Februar 2016;67(2):132–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00105-015-3759-x>
64. Krutmann J, Funk JO, Korge B. Warum metastasieren maligne Tumore organspezifisch. *Hautarzt* [Internet]. 1. Mai 2001 [zitiert 3. Oktober 2018];52(5):475–475. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1.com-1000d3fqg1a07.han.medunigraz.at/article/10.1007/s001050051347>
65. Peters A, Lippold A, Hundeiker M. Melanomerstmetastasen nach 10 und mehr Jahren Erscheinungsfreiheit. *Hautarzt* [Internet]. 1. Mai 1997 [zitiert 3. Oktober 2018];48(5):311–7. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1.com-1000d3fqg1a0e.han.medunigraz.at/article/10.1007/s001050050588>
66. Del Puerto C, Navarrete-Dechent C, Molgó M, Camargo CA, Borzutzky A, González S. Immunohistochemical expression of vitamin D receptor in melanocytic naevi and cutaneous melanoma: a case-control study. *Br J Dermatol*. Juli 2018;179(1):95–100.
67. Jean L. Bologna, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni, Hrsg. *Dermatology*. 4th edition. Edinburgh: Elsevier; 2018.
68. Lallas A. Superficial Spreading Melanoma [Internet]. *dermoscopedia*. 2017 [zitiert 5. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://dermoscopedia.org/Special:CiteThisPage/Superficial_Spreading_Melanoma
69. Braun R, Menzies S. Nodular Melanoma [Internet]. *dermoscopedia*. 2018 [zitiert 5. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://dermoscopedia.org/Nodular_Melanoma
70. Braun R, Stolz W, Thomas L. Lentigo Maligna [Internet]. *dermoscopedia*. 2018 [zitiert 5. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://dermoscopedia.org/Lentigo_Maligna

71. Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res.* April 1998;8(2):181–6.
72. Haneke E. Maligne Tumoren des Nagelorgans. *Hautarzt* [Internet]. 1. April 2014 [zitiert 4. Oktober 2018];65(4):312–20. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1com-1000d3fqg1ff0.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00105-013-2705-z>
73. Thomas L, Braun R. Acrolentiginous Melanoma [Internet]. *dermoscopedia*. 2018 [zitiert 5. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://dermoscopedia.org/Acrolentiginous_Melanoma
74. Lallas A, Kyrgidis A, Koga H, Moscarella E, Tschandl P, et al. The BRAAFF checklist: a new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br J Dermatol* [Internet]. Oktober 2015 [zitiert 5. Oktober 2018];173(4):1041–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.14045>
75. Blum A, Janetzko C. Gefäße in Hautveränderungen und Hauttumoren. *Hautarzt* [Internet]. 1. Juni 2013;64(6):458–60. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00105-013-2574-5>
76. Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. *Demoscopy: The Essentials*. 2nd edition. Oxford: Elsevier LTD; 2012.
77. Szeimies RM, Arends J, Hrsg. *Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*; 167 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2010.
78. Rütten A, Hügel H, Kutzner H, Schirren CG, Küchler A, Groth W. Das desmoplastische maligne Melanom: Klinische und histopathologische Ergebnisse einer Studie von 34 Patienten. *Hautarzt* [Internet]. 1. Juni 1996 [zitiert 4. Oktober 2018];47(6):447–53. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1com-1000d3fqg2006.han.medunigraz.at/article/10.1007/s001050050449>
79. Thumb N, Bröll H, Czurda R, Siegmeth W, Smolen J. *Praktische Rheumatologie* [Internet]. 4., neubearbeitete Auflage. Wien, New York: Springer Verlag; 2001 [zitiert 5. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/openurl?genre=book&isbn=978-3-7091-3803-8>
80. Garbe C, Hrsg. *Management des Melanoms: Diagnosestellung, Therapie, Nachsorge: mit 72 Tabellen*. Heidelberg: Springer Medizin; 2006.
81. Paul SP. Micromelanomas: A Review of Melanomas ≤ 2 mm and a Case Report [Internet]. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2014 [zitiert 5. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.hindawi.com/journals/crionm/2014/206260/>
82. Altmeyer P, Paech V, Hrsg. *Dermatologische Differenzialdiagnose: der Weg zur klinischen Diagnose*. Heidelberg: Springer Medizin; 2007.
83. Moll I, Jung EG, Augustin M, Hrsg. *Dermatologie*. 8. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016.

84. Negin BP, Riedel E, Oliveria SA, Berwick M, Coit DG, Brady MS. Symptoms and signs of primary melanoma. *Cancer* [Internet]. 15. Juli 2003 [zitiert 5. Oktober 2018];98(2):344–8. Verfügbar unter: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.11513>
85. Lohse AW, Neurath M, Debrezion J. Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung. 4., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
86. Daniel Jensen J, Elewski BE. The ABCDEF Rule: Combining the “ABCDE Rule” and the “Ugly Duckling Sign” in an Effort to Improve Patient Self-Screening Examinations. *J Clin Aesthetic Dermatol* [Internet]. Februar 2015 [zitiert 5. Oktober 2018];8(2):15. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345927/>
87. Fink C, Haenssle HA. Strategien zur nichtinvasiven Diagnostik des Melanoms. *hautnah* [Internet]. 1. Oktober 2016 [zitiert 5. Oktober 2018];15(4):110–21. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1.com-1000d3fqg241c.han.medunigraz.at/article/10.1007/s12326-016-0207-3>
88. Schmitz L, Reinhold U, Bierhoff E, Dirschka T. Optische Kohärenztomographie: Einsatz in der täglichen dermatologischen Praxis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 1. Juni 2013 [zitiert 5. Oktober 2018];11(6):499–508. Verfügbar unter: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ddg.12073_suppl
89. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1. November 2017 [zitiert 6. Oktober 2018];67(6):472–92. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21409>
90. Taylor L, Hood K, Reisch L, Elmore J, Piepkorn M, Barnhill R, et al. Influence of variability in assessment of Breslow thickness, mitotic rate and ulceration among US pathologists interpreting invasive melanoma, for the purpose of AJCC staging. *J Cutan Pathol*. August 2018;45(8):588–96.
91. Wittekind C, Union for International Cancer Control, Hrsg. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
92. Burns T, Rook GA, Hrsg. Rook’s textbook of dermatology: in four volumes. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
93. Sebastian G. Malignes Melanom der Haut. *Hautarzt* [Internet]. 1. September 2006;57(9):756–63. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00105-006-1187-7>
94. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, D’Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* [Internet]. 15. Mai 1995 [zitiert 6. Oktober 2018];75(10):2492–8. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%2819950515%2975%3A10%3C2492%3A%3AAID-CNCR2820751015%3E3.0.CO%3B2-W>

95. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schön MP, et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatol.* März 2016;152(3):291–8.
96. Stolz W, Schmoeckel C, Landthaler M, Braun-Falco O. Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer.* 1. Februar 1989;63(3):550–5.
97. Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol.* März 1993;100(3):322S–325S.
98. Marks R, Dorevitch AP, Mason G. Do All Melanomas Come from “Moles”? A Study of the Histological Association Between Melanocytic Naevi and Melanoma. *Australas J Dermatol* [Internet]. 1. August 1990 [zitiert 6. Oktober 2018];31(2):77–80. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-0960.1990.tb00656.x>
99. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Liebllich L, Lew R, Harris MN, et al. Favorable Prognosis for Malignant Melanomas Associated With Acquired Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. Juni 1983 [zitiert 6. Oktober 2018];119(6):455–62. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/544185>
100. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* April 1999;40(4):549–57.
101. Lin WM, Luo S, Muzikansky A, Lobo AZC, Tanabe KK, Sober AJ, et al. Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma. *J Am Acad Dermatol.* Jänner 2015;72(1):54–8.
102. Crucioli V, Stilwell J. The histogenesis of malignant melanoma in relation to pre-existing pigmented lesions. *J Cutan Pathol.* Dezember 1982;9(6):396–404.
103. Weatherhead SC, Haniffa M, Lawrence CM. Melanomas arising from naevi and de novo melanomas: does origin matter. *Br J Dermatol.* Jänner 2007;156(1):72–8.
104. Shitara D, Nascimento MM, Puig S, Yamada S, Enokihara MMSS, Michalany N, et al. Nevus-Associated Melanomas: Clinicopathologic Features. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1. Oktober 2014 [zitiert 6. Oktober 2018];142(4):485–91. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ajcp/article/142/4/485/1766613>
105. Hundeiker M, Lippold A, Peters A. Metastasierende Melanome geringer Breslow-Dicke. *Hautarzt* [Internet]. 1. März 1997 [zitiert 6. Oktober 2018];48(3):171–4. Verfügbar unter: <https://link-1springer-1com-1000d3fqg2700.han.medunigraz.at/article/10.1007/s001050050565>
106. Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, et al. Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* [Internet]. 1. Juli 1999;50(7):470–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s001050050945>

107. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 4. Juni 2003;95(11):806–12.
108. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Juni 2016 [zitiert 7. Oktober 2018];16(6):345–58. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nrc.2016.37>
109. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, Brooks DR, Geller AC. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. *Cancer.* 1. August 2012;118(15):3725–34.
110. Cadby G, Ward SV, Cole JM, Moses EK, Millward M, Palmer LJ. The association of host and genetic melanoma risk factors with Breslow thickness in the Western Australian Melanoma Health Study. *Br J Dermatol* [Internet]. 9. Jänner 2014 [zitiert 7. Oktober 2018];170(4):851–7. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary-wiley-com-1000a90qg2849.han.medunigraz.at/doi/10.1111/bjd.12829>
111. Bucchi L, Serafini M, Lanzaova G. Breslow thickness of cutaneous malignant melanoma in Ravenna (northern Italy) 1981-1990. *Tumori.* 30. April 1992;78(2):94–7.
112. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of Growth in Melanomas: Characteristics and Associations of Rapidly Growing Melanomas. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. Dezember 2006 [zitiert 7. Oktober 2018];142(12):1551–8. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/410160>
113. Grob JJ, Richard MA, Gouvernet J, Avril MF, Delaunay M, Wolkenstein P, et al. The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer.* 1. November 2002;102(1):34–8.
114. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular Type and Older Age as the Most Significant Associations of Thick Melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. Mai 2002 [zitiert 7. Oktober 2018];138(5):609–14. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/478815>
115. Bergenmar M, Ringborg U, Månsson Brahme E, Brandberg Y. Nodular histogenetic type: the most significant factor for thick melanoma: implications for prevention. *Melanoma Res.* Oktober 1998;8(5):403–11.
116. Ribero S, Davies JR, Requena C, Carrera C, Glass D, Rull R, et al. High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. *Int J Cancer.* 1. Oktober 2015;137(7):1691–8.
117. Conic RZ, Ko J, Damiani G, Funchain P, Knackstedt T, Vij A, et al. Predictors of Sentinel Lymph Node Positivity in Thin Melanoma Using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol.* 18. September 2018;pii: S0190-9622(18)32583-0.

118. Hanna AN, Sinnamon AJ, Roses RE, Kelz RR, Elder DE, Xu X, et al. Relationship between age and likelihood of lymph node metastases in patients with intermediate thickness melanoma (1.01-4.00 mm): A National Cancer Database study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 27. August 2018 [zitiert 8. Oktober 2018];pii: S0190-9622(18)32476-9. Verfügbar unter: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32476-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32476-9/fulltext)
119. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, Swetter SM, Baltas E, Mayer JE, et al. Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 1. Mai 2018;154(5):544–53.
120. Moreno-Ramírez D, Ojeda-Vila T, Ríos-Martín JJ, Nieto-García A, Ferrándiz L. Association between tumor size and Breslow's thickness in malignant melanoma: a cross-sectional, multicenter study. *Melanoma Res*. Oktober 2015;25(5):450–2.
121. Oliveira Filho RS de, Oliveira DA de, Souza MC, Silva M da, Brandão MDC. Suspected melanoma only when the lesion is greater than 6mm may harm patients. *Einstein Sao Paulo Braz*. Dezember 2015;13(4):506–9.
122. Kittler H, Tschandl P. *Dermatoskopie: Musteranalyse pigmentierter und unpigmentierter Hautläsionen*. 2., überarb. Aufl. Wien: facultas; 2015.
123. Kittler H. *Dermatoskopie: eine algorithmische Methode zur Diagnose pigmentierter Hautläsionen basierend auf der Musteranalyse ; fast 1200 exzellente Farbabbildungen für eine schnelle und sichere Diagnose*. Martinsried: Rothacker; 2013.
124. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* [Internet]. 1. September 2008 [zitiert 8. Oktober 2018];159(3):669–76. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x>
125. Piccolo D, Ferrari A, Peris K, Diadone R, Ruggeri B, Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol*. September 2002;147(3):481–6.
126. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol*. Juli 2008;47(7):712–9.
127. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther* [Internet]. 9. September 2016 [zitiert 8. Oktober 2018];6(4):471–507. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120630/>
128. Zink A, Kolbinger A, Leibl M, León Suarez I, Gloning J, Merkel C, et al. Teledermatoskopie mittels Smartphone. *Hautarzt* [Internet]. 1. November 2017;68(11):890–5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00105-017-4042-0>
129. Dick V, Tschandl P, Sinz C, Blum A, Kittler H. Bildbasierte Computerdiagnose des Melanoms. *Hautarzt* [Internet]. 1. Juli 2018;69(7):591–601. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4191-9>

130. 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* [Internet]. 1. Mai 2003 [zitiert 21. September 2018];48(5):679–93. Verfügbar unter: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(03\)00353-0/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(03)00353-0/fulltext)
131. Marghoob AA, Malvehy J, Braun RP. *Atlas of dermoscopy*. London: Informa Healthcare; 2012.
132. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, Giorgi VD, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence Microscopy for the Diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions: Comparison of the ABCD Rule of Dermatoscopy and a New 7-Point Checklist Based on Pattern Analysis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. Dezember 1998 [zitiert 21. September 2018];134(12):1563–70. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/189703>
133. 3Gen. 7-Point Checklist [Internet]. *Dermlite*. 2018 [zitiert 9. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://dermlite.com/pages/7-point-checklist>
134. Martinez DA, Boehncke WH, Kaya G, Merat R. Recognition of early melanoma: a monocentric dermoscopy follow-up study comparing de novo melanoma with nevus-associated melanoma. *Int J Dermatol* [Internet]. 1. Juni 2018 [zitiert 6. Oktober 2018];57(6):692–702. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.13977>
135. Argenziano G, Kittler H, Ferrara G, Rubegni P, Malvehy J, Puig S, et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol*. 1. Februar 2010;162(2):267–73.
136. Stante M, De Giorgi V, Cappugi P, Giannotti B, Carli P. Non-invasive analysis of melanoma thickness by means of dermoscopy: a retrospective study. *Melanoma Res*. April 2001;11(2):147–52.
137. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, Giorgi VD, Delfino M. Epiluminescence microscopy: Criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1. Juli 1997 [zitiert 7. Oktober 2018];37(1):68–74. Verfügbar unter: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(97\)70213-5/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(97)70213-5/fulltext)
138. Terushkin V, Dusza SW, Scope A, Argenziano G, Bahadoran P, Cowell L, et al. Changes observed in slow-growing melanomas during long-term dermoscopic monitoring. *Br J Dermatol* [Internet]. 1. Juni 2012 [zitiert 6. Oktober 2018];166(6):1213–20. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2012.10846.x>
139. González-Álvarez T, Carrera C, Bennassar A, Vilalta A, Rull R, Alos L, et al. Dermoscopy structures as predictors of sentinel lymph node positivity in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1269–77.
140. Seidenari S, Ferrari C, Borsari S, Benati E, Ponti G, Bassoli S, et al. Reticular grey-blue areas of regression as a dermoscopic marker of melanoma in situ. *Br J Dermatol* [Internet]. 1. August 2010 [zitiert 7. Oktober 2018];163(2):302–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2010.09821.x>

141. Ungureanu L, Rogojan L, Cosgarea R. Correlation of dermatoscopy with the histopathological changes in the diagnosis of thin melanoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(2):315–20.
142. Pozzobon FC, Puig-Butillé JA, González-Alvarez T, Carrera C, Aguilera P, Alos L, et al. Dermoscopic criteria associated with BRAF and NRAS mutation status in primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 1. Oktober 2014 [zitiert 7. Oktober 2018];171(4):754–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.13069>
143. Emiroglu N, Pelin Cengiz F, Hofmann-Wellenhof R. Dermoscopic and clinical features of trunk melanomas. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 7. Oktober 2018];31(6):362–7. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293392/>
144. Xu J, Gupta K, Stoecker WV, Krishnamurthy Y, Rabinovitz HS, Bangert A, et al. Analysis of Globule Types in Malignant Melanoma. *Arch Dermatol* [Internet]. November 2009 [zitiert 7. Oktober 2018];145(11):1245–51. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161409/>
145. Silva VPM da, Ikino JK, Sens MM, Nunes DH, Di Giunta G. Dermoscopic features of thin melanomas: a comparative study of melanoma in situ and invasive melanomas smaller than or equal to 1mm. *An Bras Dermatol*. Oktober 2013;88(5):712–7.
146. Pizzichetta MA, Argenziano G, Talamini R, Piccolo D, Gatti A, Trevisan G, et al. Dermoscopic criteria for melanoma in situ are similar to those for early invasive melanoma. *Cancer*. 1. März 2001;91(5):992–7.
147. Shitara D, Nascimento M, Ishioka P, Carrera C, Alós L, Malvey J, et al. Dermoscopy of Naevus-associated Melanomas. *Acta Derm Venereol*. Juli 2015;95(6):671–5.
148. Stante M, Carli P, Massi D, de Giorgi V. Dermoscopic features of naevus-associated melanoma. *Clin Exp Dermatol*. September 2003;28(5):476–80.
149. Ciudad-Blanco C, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: an analysis of 200 cases. *Actas Dermosifiliogr*. September 2014;105(7):683–93.
150. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1. Jänner 1999 [zitiert 7. Oktober 2018];40(1):61–8. Verfügbar unter: <https://www-1sciencedirect-1com-1000c33qg2958.han.medunigraz.at/science/article/pii/S0190962299705281>
151. Seque CA, Ianhez M. Difficulty in the diagnosis and bad prognosis associated with the regression of primary cutaneous melanoma. *Surg Cosmet Dermatol* [Internet]. 10. Jänner 2010 [zitiert 7. Oktober 2018];2(1):55–9. Verfügbar unter: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/56/Difficulty-in-the-diagnosis-and-bad-prognosis-associated-with-the-regression-of-primary-cutaneous-melanoma>

152. Pizzichetta MA, Talamini R, Marghoob AA, Soyer HP, Argenziano G, Bono R, et al. Negative pigment network: An additional dermoscopic feature for the diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1. April 2013 [zitiert 7. Oktober 2018];68(4):552–9. Verfügbar unter: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(12\)00865-1/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(12)00865-1/fulltext)
153. Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol*. Juni 2012;34(4):347–93.
154. Moscarella E, Rabinovitz H, Puig S, Zalaudek I, Oliviero MC, Brown L, et al. Multiple primary melanomas: do they look the same? *Br J Dermatol*. Juni 2013;168(6):1267–72.
155. Good Scientific Practice Standards [Internet]. Medizinische Universität Graz. 2018 [zitiert 24. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.medunigraz.at/qualitaetsmanagement-in-der-forschung/good-scientific-practice/>
156. Garbe C, Krüger S, Orfanos CE, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, et al. Associated Factors in the Prevalence of More Than 50 Common Melanocytic Nevi, Atypical Melanocytic Nevi, and Actinic Lentigines: Multicenter Case-Control Study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* [Internet]. Mai 1994 [zitiert 21. September 2018];102(5):700–5. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X94904006>
157. Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, Apalla Z, Blum A, De Simone P, et al. Twenty nevi on the arms: a simple rule to identify patients younger than 50 years of age at higher risk for melanoma. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. September 2014 [zitiert 21. September 2018];23(5):458. Verfügbar unter: https://journals.lww.com/eurjcancerprev/Abstract/2014/09000/Twenty_nevi_on_the_arms___a_simple_rule_to.16.aspx
158. Fariñas-Alvarez C, Ródenas JM, Herranz MT, Delgado-Rodríguez M. The naevus count on the arms as a predictor of the number of melanocytic naevi on the whole body. *Br J Dermatol*. März 1999;140(3):457–62.
159. Juhl AL, Byers TE, Robinson WA, Morelli JG, Crane LA. The anatomic distribution of melanoma and relationships with childhood nevus distribution in Colorado. *Melanoma Res* [Internet]. August 2009 [zitiert 3. Oktober 2018];19(4):252–9. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995701/>
160. Gallus S, Naldi L, Carli P, La Vecchia C, Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Nevus count on specific anatomic sites as a predictor of total body count: a survey of 3,406 children from Italy. *Am J Epidemiol*. 15. August 2007;166(4):472–8.
161. Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D’Erme AM, Hrsg. *European handbook of dermatological treatments*. 3. ed. Heidelberg New York, NY Dordrecht London Berlin: Springer; 2015.

162. Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation: [für Sozialwissenschaftler] ; mit 60 Tabellen. 2., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer; 1995.
163. Rieder A, Lohff B, Rieder-Lohff, Hrsg. Gender Medizin: geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. 2., überarb. und erw. Aufl. Wien: Springer; 2008.

Appendix

Zuweisung zu Fotodokumentation

Univ.- Klinik für Dermatologie und Venerologie in Graz
Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 8, 8036 Graz

Zuweisung zur Fotodokumentation

Patientendaten:

Vorname:

Nachname:

Geb.-Datum:

Bitte Etikett mit Barcode verwenden!

Anfordernder Arzt:
(kein Turnusarzt)

Station:

ICD 10: ☐☐☐ . ☐

Diagnose:

Lokalisation:

- ☐ Gesamter Körper
- ☐ Hals
- ☐ obere Extremität
- ☐ Füße
- ☐ andere Lokalisation

- ☐ Kopf
- ☐ Stamm, Vorderansicht
- ☐ Hände
- ☐ Genitale
- ☐ Detail

☐ **Aufflichtbild**

☐ **Wunddoku**

- ☐ Mundschleimhaut
- ☐ Stamm, Rückenansicht
- ☐ Untere Extremität
- ☐ Glutealregion

Die Fotodokumentation dient zur klinischen Verlaufskontrolle des Krankheitsbildes.

“Ich bin mit der Foto-Dokumentation meiner Hauterkrankung für Lehre und Forschung und allfällige Publikation, soweit ich darauf als Person nicht erkennbar bin, einverstanden.”

Unterschrift des Patienten:

Datum:

Anmerkung: Das Dokument „Zuweisung zur Fotodokumentation“ wurde dankenswerterweise von Herrn Werner Stieber vom Fotolabor der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie zur Verfügung gestellt.