

## Результаты из опыта мониторинга: Дополнительные данные цифровой эпилюминесцентной микроскопии атипичных невусов увеличивают чувствительность и уровень успеха обычной дерматоскопии при диагностике меланомы.

Хольгер А. Хенсле<sup>1</sup>, Ульрих Крюгер<sup>1</sup>, Клаудиа Вентэ<sup>1</sup>, Кай-Мартин Томс<sup>1</sup>, Ханс П. Берч<sup>1</sup>, Маркус Цутт<sup>1</sup>, Альберт Розенбергер<sup>2</sup>, Кристине Нойманн<sup>1</sup> и Штеффен Эммерт<sup>1</sup>

Мы проанализировали значение цифровой эпилюминесцентной микроскопии (DELM) в длительном мониторинге атипичных невусов. Пациенты (530 чел.) были проспективно разделены на определённые группы с риском меланомы и наблюдались с помощью клинических исследований и эпилюминесцентной микроскопии (ELM). Атипичные невусы (в количестве 7001) дополнительно изучались с помощью DELM. Во время наблюдений (в среднем 32,2 месяца) мы диагностировали 53 меланомы из 637 вырезанных новообразований (общий уровень успеха 8,3%). Уровень успеха при диагностике меланом среди новообразований, подозрительных по критериям ELM, увеличился на 17%, когда учитывались изменения, установленные с помощью DELM.

Более того, 18 из 53 меланом были диагностированы исключительно по изменениям, обнаруженным DELM, свидетельствуя о том, что DELM увеличила чувствительность ELM-исследований, обнаруживая дополнительные случаи меланомы. Тем не менее, по новообразованиям, вырезанным исключительно вследствие выявленных DELM изменений, уровень успеха был ниже, чем при использовании ELM (5,2% против 11,8%). Вырезания, связанные только с выявленными DELM изменениями, обнаружили 66,7% случаев меланомы у пациентов с синдромом наследственных атипичных меланом и множественных невусов (FAMMM) и 32,5% случаев меланомы - с синдромом атипичных невусов (AMS).

Мы делаем заключение, что DELM является полезным инструментом при длительных наблюдениях атипичных невусов, особенно в группах пациентов с высоким риском FAMMM и AMS. Необходимы дальнейшие случайные контрольные исследования для подтверждения данных настоящих наблюдений.

Журнал исследовательской дерматологии, публикация в Интернете, 2-е марта 2006 года.  
(doi:10.1038/sj.jid.5700119).

### Введение

Самым эффективным подходом к улучшению прогноза меланомы кожи является раннее обнаружение и хирургическое вырезание новообразований, пока они небольшие (Бреслоу, 1980 г.). В дополнение к изучению невооружённым глазом, эпилюминесцентная микроскопия (ELM) демонстрирует улучшение диагностической точности в раннем обнаружении меланомы (Ассиерто и др., 2000 г.). Тем не менее, ELM не достигает 100%-ной диагностической точности из-за отсутствия выраженных дерматоскопических особенностей в развитых, но лишённых характерных признаков меланомах (Карли и др., 2002 г.), или в меланомах на их самой ранней стадии (Киттлер и др., 2000 г.). Поэтому бывает необходимо базировать работу с атипичными пигментными новообразованиями на дополнительной информации – например, получая её из длительного наблюдения

динамики изменений. До сего дня было опубликовано совсем немного докладов с неоднозначными результатами исследований меланоцитарных новообразований кожи при помощи цифровой эпилюминесцентной микроскопии (DELM) (Браун и др., 1998 г., Киттлер и др., 2000 г., Киттлер и Биндер, 2001 г., Мензис и др., 2001 г., Шиффнер и др., 2003 г., Хенсле и др., 2004 г., Робинсон и Николофф, 2004 г.). Вопрос о цифровых наблюдениях подозрительных на меланому или подобных им новообразований вместо их немедленного вырезания вызывает немало споров, так как происходит задержка лечения (Киттлер и Биндер, 2001 г., Карли и др., 2003 г., 2004 г., Ардженциано, 2005 г.). Контрастируя с этими волнениями, наблюдения атипичных, но не подозрительных на меланому или подобных им новообразований с помощью DELM показали возможность ранней диагностики таких меланом, которые пока не приобрели характерных для меланомы ELM-особенностей (Хенсле и др., 2004 г.). В связи с этим, мы можем утверждать, что длительное наблюдение атипичных меланоцитарных новообразований с помощью DELM увеличивает чувствительность при обнаружении меланомы кожи. Мы определили критерии выбора пациентов, которые могли бы потенциально получить максимальную пользу от дорогостоящей и длительной процедуры многократного фотографирования динамики атипичных меланоцитарных невусов.

---

<sup>1</sup>Кафедра дерматологии Университета Георга-Августа в Гёттингене, Гёттинген, Германия, и

<sup>2</sup>Кафедра генетической эпидемиологии Университета Георга-Августа в Гёттингене, Гёттинген, Германия.

Корреспонденция: Др. Хольгер А. Хенсле, Кафедра дерматологии Университета Георга-Августа в Гёттингене, фон Зибольд штрассе 3, D 37075, Гёттинген, Германия.

E-mail: [h.haenssle@med.uni-goettingen.de](mailto:h.haenssle@med.uni-goettingen.de)

Сокращения: AMS – синдром атипичных невусов; DELM – цифровая эпилюминесцентная микроскопия; ELM – эпилюминесцентная микроскопия; FAMMM – синдром наследственных атипичных меланом и множественных невусов; MN – меланоцитарный невус.

Получено 6 мая 2005 г., пересмотрено 13 октября 2005 г., принято 21 октября 2005 г.

## **Х. А. Хенсле и др.**

Длительное наблюдение с помощью DELM для обнаружения меланомы.

## **Результаты**

Риск меланомы связан с количеством новообразований и вероятной группой риска. В ходе нашего исследования с помощью одномерного и многомерного статистического анализа, мы не обнаружили связи между частотой меланомы кожи и полом, возрастом, наличием веснушек, цветом глаз и типом кожи. Тем не менее, во время мониторинга была найдена серьезная связь ( $P \leq 0,012$ ) между риском меланомы и количеством новообразований при первом осмотре, а также проспективно вероятной группой риска (I-III) и наличием персональной или наследственной истории меланомы (Таблица 1).

## **Изучение при первом осмотре**

При первом осмотре были вырезаны 237 пигментных новообразований, включая 37 меланом. Эти 37 меланом были диагностированы или по ELM-критериям (30), или по информации и оценкам самих пациентов (7), если была история образования корок, воспаления, роста и изменения цвета. Новообразования, вырезанные по результатам анализа особенностей с помощью ELM-алгоритма, показали более высокий уровень успеха по сравнению с теми, данные о которых базировались только на показаниях пациентов (Таблица 2).

### **DELM-алгоритм увеличил чувствительность диагностики меланомы во время мониторинга**

Среднее количество новообразований на один визит пациента, задокументированных с помощью DELM, было равно 13 (интервал 1-55), а всего с помощью DELM было исследовано 7001 меланоцитарное новообразование кожи. Во время исследования мы обнаружили в общем 53 меланомы (25 инвазивных и 28 меланом "in situ"), со средней толщиной инвазивных меланом по Бреслоу 0,43 мм (интервал 0,12-0,9 мм). Для идентификации 53-х меланом нужно было провести 637 вырезаний. Это соответствует общему уровню успеха во время мониторинга в размере 8,3% (Таблица 2). Ни одна из этих меланом не была вырезана просто вследствие грубых изменений, заметных при сравнении обычных обзорных снимков.

Шесть из 53-х меланом были обнаружены при тщательном изучении истории новообразований и рассказов самих пациентов без каких либо других процедур изучения и оценки подозрительности (две инвазивные и 4 меланомы "in situ"). Такая техника исследований позволила определить одну меланому на каждые 14 вырезаний (уровень успеха 7,1%; Таблица 2).

Всего на чистой коже развилось 13 новых меланом (исходя из сравнения с первичными фотоснимками), которые были идентифицированы с помощью ELM-критериев (5 инвазивных и 8 меланом "in situ"). Использованный ELM-алгоритм дал одну меланому на девять вырезаний (уровень успеха 11,8%; Таблица 2).

В течение мониторинга, 349 из 647 удалённых новообразований (5,0% от общего количества 7001 задокументированных с помощью DELM новообразований) были вырезаны из-за морфологических изменений, которые обнаруживались при сравнении текущих и первичных DELM-фотоснимков, показывающих только лёгкие фенотипические изменения, которые не вызывали подозрения на меланому по ELM-алгоритму (например, симметричный или асимметричный рост, прогрессия фокальной гипер- или гипопигментации).

**Таблица 1. Частота пациентов с меланомой в определённых подгруппах пациентов, обнаруженная во время мониторинга**

Характеристики подгрупп пациентов	Число пациентов с 1 и более меланомами	Коэффициент вероятности	95% CI	P-величины <sup>2</sup>
Число новообразований (оценка): <50 новообразований (всего 225) 50-100 новообразований (всего 214) >100 новообразований (всего 91)	13 33 15	Ссылка 2,97 3,22	Ссылка [1,52-5,82] [1,46-7,08]	Ссылка 0,0015* 0,0036*
Назначение группы риска: Группа 1 – синдром MN (всего 353) Группа 2 – синдром AM (всего 171) Группа 3 – синдром FAMMM (всего 6, все с историей <sup>3</sup> меланомы)	14 43 4	Ссылка 8,13 48,43	Ссылка [4,31-15,37] [8,17-287]	Ссылка <0,001* <0,001* <sup>4</sup>

Наличие истории меланомы:				
Группа 1, нет истории <sup>3</sup> меланомы (всего 261)	5	Ссылка	Ссылка	Ссылка
Группа 1, есть история <sup>3</sup> меланомы (всего 92)	9	4,05	[1,37-12]	0,012*
Группа 2, нет истории <sup>3</sup> меланомы (всего 74)	7	Ссылка	Ссылка	Ссылка
Группа 2, есть история <sup>3</sup> меланомы (всего 97)	36	5,65	[2,34-13,63]	<0,001*

Группа 1: группа с синдромом MN, пациенты с множественными (>50) простыми меланоцитарными невусами.

Группа 2: группа с синдромом AM, пациенты с синдромом наследственных атипических невусов и множественной меланомы.

<sup>1</sup>Коэффициент вероятности был вычислен с помощью логической регрессии.

<sup>2</sup>P-величины вычислены с помощью статистики Wald- $\chi^2$ .

<sup>3</sup>История, включая персональную и семейную историю меланомы.

<sup>4</sup>В связи с небольшим числом пациентов в группе с синдромом FAMMM, для вычисления P-величин был использован прямой тест Фишера. Все вычисления были проведены с помощью программы SDS, версия 8.02.

\*Статистически значимые.

## Х. А. Хенсле и др.

Длительное наблюдение с помощью DELM для обнаружения меланомы.

**Таблица 2. Уровень успеха диагностики меланомы кожи при первых осмотрах и в последующих исследованиях, исходя из различных техник исследования**

	Вырезания, проведённые для диагностики 1 меланомы (процент меланом среди вырезанных новообразований и абсолютные значения)	
Техника исследования	При первом осмотре	При последующих наблюдениях
Только рассказ пациента	12 вырезаний (8,3%, 84 вырезания, 7 меланом)	14 вырезаний (7,1%, 84 вырезания, 6 меланом)
Только ELM-критерии	5 вырезаний (19,6%, 153 вырезания, 30 меланом)	9 вырезаний (11,8%, 110 вырезаний, 13 меланом)
Только DELM-критерии	Нет данных при первом осмотре	19 вырезаний (5,2%, 349 вырезаний, 18 меланом)
ELM+DELM-критерии	Нет данных при первом осмотре	6 вырезаний (17,0%, 94 вырезания, 16 меланом)
Все	6 вырезаний (15,6%, 237 вырезаний, 37 меланом)	12 вырезаний (8,3%, 637 вырезаний, 53 меланомы)

Только рассказ пациента: вырезания производятся, исходя из собственных оценок пациента, без подтверждения подозрения на меланому со стороны других техник исследования.

Только ELM-критерии: вырезания производятся по подозрениям, появившимся при использовании анализа дерматоскопических особенностей с помощью эпилюминесцентной микроскопии.

Только DELM-критерии: вырезания производятся на основании изменений, задокументированных с помощью цифровой эпилюминесцентной микроскопии, без подтверждения подозрений на меланому со стороны других техник исследования.

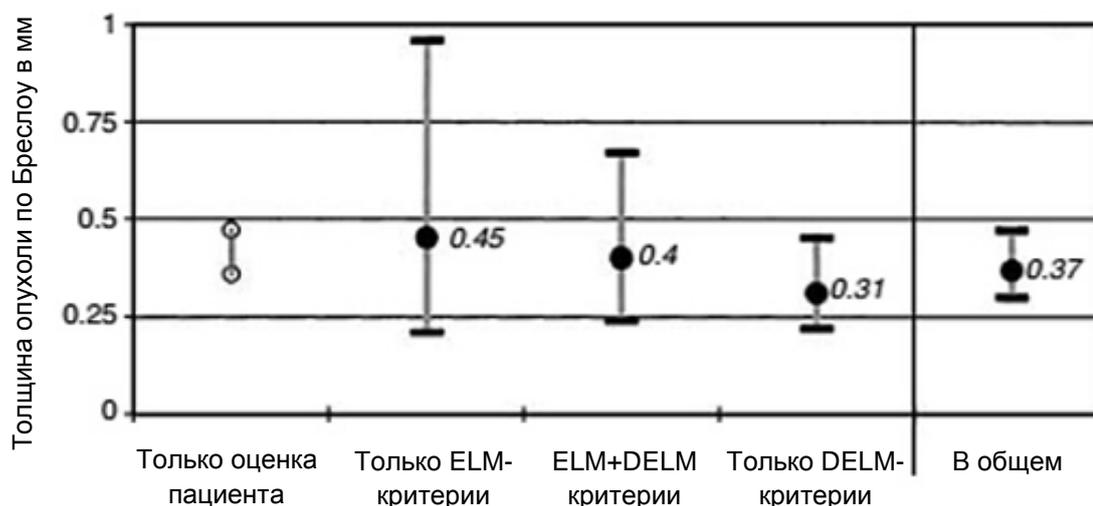
ELM+DELM-критерии: вырезания производятся по подозрениям, установленным с помощью эпилюминесцентной микроскопии, плюс дополнительно задокументированные изменения, выявленные цифровой эпилюминесцентной микроскопией.

Гистопатологический анализ 349 новообразований определил 18 (5,2%) ранних меланом (девять инвазивных и девять меланом "in situ"). Таким образом, обнаруженные DELM-критерии привели к идентификации дополнительных меланом, которые не были бы выявлены на этой стадии другими методами исследования. Это показывает, что во время мониторинга DELM увеличил чувствительность диагностики меланомы. Тем не менее, решения о хирургическом вмешательстве, основанные только на изменениях, зарегистрированных с помощью DELM в ходе мониторинга, обусловили вырезание 331 немеланомы, что уменьшило показатель специфичности диагностики меланомы. Уровень успеха диагностики меланомы только с помощью DELM-анализа был равен 1 меланоме из 19 вырезанных новообразований (уровень успеха 5,2%, таблица 2).

В целом, DELM-анализ показал изменения в 16 меланом, в дополнение к подозрениям на меланому согласно ELM-критериям (девять инвазивных и семь меланом "in situ"). Новообразования, вырезанные в связи с присутствием ELM + DELM-критериев, дали наивысший уровень успеха диагностики меланомы во время исследования, с результатом 1 обнаруженная меланома на 6 вырезанных новообразований (уровень успеха 17%, таблица 2). Это говорит о том, что DELM может увеличить специфичность диагностики меланомы при условии, что она используется в дополнение к ELM-анализу.

### **Меланомы, обнаруженные с помощью DELM-наблюдений, имели самый низкий показатель толщины опухоли по Бреслоу**

Толщина опухоли по Бреслоу является важным прогностическим фактором при основных типах меланомы кожи, который находится в прямой зависимости с увеличением риска смерти (Бреслоу, 1980 г.). Мы обнаружили, что меланомы, диагностированные с помощью DELM во время мониторинга, имели самую низкую среднюю толщину по Бреслоу (0,31 мм) по сравнению с меланомами, диагностированными другими методами, использованными в ходе мониторинга (Рис. 1). В общем, всегда, когда для диагностики меланомы во время мониторинга использовалась техника DELM, наблюдалась более низкая толщина опухолей по Бреслоу, а следовательно был и потенциально лучший прогноз ( $P=0,591$ ; тест Крускала-Уоллиса, Рис. 1).



**Рис. 1. Средний интервал (с достоверностью 95%) толщины опухоли по Бреслоу в меланомах, обнаруженных во время мониторинга с помощью указанных техник исследования (P=0,591; тест Крускала-Уоллиса).**

Величины, указанные на этом графике, были преобразованы логарифмически (в отличие от контекстных измерений). Две инвазивные меланомы были диагностированы только по показаниям пациента, без подозрений со стороны других методов исследования (обнаруженные значения показаны); пять инвазивных меланом были диагностированы только по ELM-критериям; девять инвазивных меланом были диагностированы с помощью ELM-критериев – но, кроме этого, они со временем обнаруживали изменения, задокументированные с помощью DELM-критериев; девять инвазивных меланом были диагностированы исключительно при сравнении DELM-фотоснимков с первичными фотоснимками (только DELM-критерии).

### **Пациенты с высоким риском получают наибольшую пользу от DELM-наблюдений**

Чтобы ответить на вопрос, какая группа пациентов, классифицированная по степени риска, приобретает наибольшую выгоду от длительных DELM-наблюдений, мы вычислили процент меланом, обнаруженных исключительно с помощью зафиксированных DELM изменений, по отношению ко всем меланомам, обнаруженным в ходе мониторинга групп риска I-III. Во время мониторинга, техника "Только DELM-критерии" позволила диагностировать 66,7% всех меланом (4 из 6) в группе пациентов с синдромом наследственных атипичных меланом и множественных невусов (FAMMM, Группа III, всего 6), 32,5% меланом (13 из 40) в группе пациентов с синдромом атипичных невусов (AMS, Группа II, всего 171), но только 14,3% (1 из 7) в группе пациентов со множественными меланоцитарными невусами (MN, Группа I, всего 353). Таким образом, была подтверждена тенденция более высокого вклада DELM-наблюдений в диагностику меланомы в Группе III пациентов с высоким риском по сравнению с Группой I пациентов с низким риском (P=0,059, прямой тест Фишера, прямая логистическая модель).

**Х. А. Хенсле и др.**

Длительное наблюдение с помощью DELM для обнаружения меланомы.

## **ДИСКУССИЯ**

### **Меланома кожи и факторы риска**

В соответствии с основными известными самостоятельными индикаторами риска меланомы кожи (Такер и др., 1997 г.; Грин, 1999 г.), мы разработали специальную программу наблюдений, которая была ограничена только кругом пациентов с высоким риском. Эта программа сочетает классификацию групп риска, мнения пациентов, обзорные снимки всей поверхности тела, осмотр невооружённым глазом, ELM и DELM-исследования. Вычисленные коэффициенты вероятности развития меланомы в значительной степени соотносились с общим числом невусов, проспективно назначенной группой риска (I-III) и наличием личной или наследственной истории меланомы (Таблица 1), и поэтому они подтвердили правильность предложенных критериев классификации.

### **Эффективность долговременных DELM-наблюдений новообразований**

Со времени первого доклада в 1998 году (Браун и др., 1998 г.) было опубликовано совсем немного клинических DELM-исследований меланоцитарных новообразований кожи с различными результатами.

В недавнем длительном DELM-исследовании, Шиффнер и др. (2003 г.) изучали 272 меланоцитарных невуса без дерматоскопических признаков атипичности у 145 пациентов (75% пациентов с низким риском, 25% пациентов с высоким риском), и при средней продолжительности 24 месяца не диагностировали ни одной меланомы. Не обнаружили меланом также Браун и др. (1998 г.), которые наблюдали пациентов со множественными простыми невусами в течение 2-х лет с помощью DELM. Очевидно, что использование долговременных DELM-наблюдений при мониторинге новообразований с низким риском (без атипичных признаков) у большинства пациентов с низким риском не приносит пользы для диагностики меланомы. Робинсон и Николофф (2004 г.) выбрали метод длительного мониторинга (средней продолжительностью 36,2 месяца) у 100 пациентов с высоким риском, подобный нашему исследованию. Во время повторных посещений было вырезано 193 (5,5%) из 3482 новообразований, документированных с помощью DELM, при этом обнаружены 4 меланомы "in situ". В течение периода наших наблюдений (в среднем 32,2 месяца), анализ последовательно произведённых DELM-фотоснимков атипичных меланоцитарных новообразований (всего 7001) у пациентов с повышенным риском меланомы (всего 530) обнаружил 18 меланом в 349 вырезанных новообразованиях по признакам, установленным с помощью DELM. Это соответствует 34% всех меланом, обнаруженных во время мониторинга (18 из 53). Эти меланомы не были выявлены при ELM-исследованиях, которые проводились систематически перед сравнением DELM-фотоснимков с первичными фотоснимками. Поэтому техника DELM увеличила чувствительность диагностики меланомы. На вопрос о том, показали ли бы эти меланомы ELM-особенности, позволяющие их обнаружение обычной дерматоскопией - и если да, то при какой толщине опухоли, - ответить невозможно.

Мы также ретроспективно вычислили уровень успеха диагностики меланомы, который главным образом представляет собой предполагаемый позитивный показатель, и который подразумевает количество подлежащих вырезанию новообразований для диагностики одного случая меланомы (Таблица 2). Как ожидалось, вследствие нашего слишком строгого подхода к DELM-критериям было вырезано довольно большое количество доброкачественных новообразований, определив уровень успеха в 5,2%. Тем не менее, добавление DELM-анализа к обычному ELM-исследованию увеличило уровень успеха

диагностики меланомы в течение нашего мониторинга с 11,8% (110 вырезаний для обнаружения 13 меланом с помощью ELM) до 17% (94 вырезания для обнаружения 16 меланом, используя данные подозрений по ELM и изменений по DELM). Это уменьшило количество новообразований, которые надо было вырезать для идентификации одной меланомы, с девяти до шести подозрительных новообразований (Таблица 2).

Наблюдаемое увеличение чувствительности и повышенный уровень успеха диагностики меланомы дополнительным применением DELM согласуются с данными Киттлера и Биндера (2001 г.), которые оценили полезность повторного фотографирования меланоцитарных новообразований кожи, используя серию из 80 тестовых цифровых фотоснимков (включая 10 ранних меланом). Фотоснимки были показаны 24 дерматологам. После демонстрации повторных снимков точность диагностики значительно возросла.

### **Ловушки и недостатки DELM-наблюдений**

Наблюдение атипичных невусов с применением DELM требует немало времени. Среднее число новообразований на одного пациента, изученных с помощью DELM, было равно 13. Тогда как обычное изучение пациента в нашем мониторинге потребовало бы в среднем около 20 минут времени, добавление DELM увеличило время исследования до 30 минут, а в некоторых случаях даже до 60 минут (в группе с синдромом FAMMM, 4100 невусов). В обычной практике было бы затрачено меньше времени, так как план нашего мониторинга требовал выполнения повторных клинических, ELM и DELM-наблюдений, при которых многие новообразования изучались по многу раз.

Использованный нами алгоритм изучения DELM-критериев, на основе которого производилась хирургическая биопсия, предусматривал некоторую перестраховку, и поэтому процент вырезанных во время мониторинга не-меланом был довольно большим (331 из 556, или 56,6%). Одной из самых важных задач на будущее является совершенствование этого алгоритма для увеличения специфичности без потери чувствительности. Например, простое симметричное увеличение размеров новообразования является слабым доказательством для диагностики меланомы, но это вызвало большинство наших ложно-положительных биопсий. Тем не менее, показатель 1 меланомы на 19 вырезанных пигментных новообразований, полученный с помощью DELM-алгоритма, всё же достигает приемлемого уровня специфичности в сравнении с показателями, озвученными опытными дерматоскопистами и лежащими в интервале от 18 до 4,3 вырезанных пигментных новообразований для диагностики одной меланомы за пять лет наблюдений (Карли и др., 2004b).

Цифровой мониторинг сомнительных или подозрительных на меланому новообразований вместо их немедленного вырезания является самой серьёзной "ловушкой" метода DELM. При таком подходе, чувствительность диагностики меланомы при первом же посещении невелика (Киттлер и Биндер, 2001 г.). Однократное случайное контрольное клиническое исследование, оценивающее влияние DELM-наблюдений, не смогло доказать увеличения чувствительности диагностики меланомы, но отметило случаи ранних меланом, которые остались невырезанными до следующей консультации, так как план мониторинга предлагал клиницистам цифровые наблюдения сомнительных новообразований (Карли и др., 2004а). К тому же, пациенты могли быть с чем-то несогласны и не посещать повторных приёмов. Поскольку "порог вмешательства" не может быть повышен с помощью DELM (Карли и др., 2003 г.; Арджентиано, 2005 г.), мы не использовали сомнительные и подозрительные на меланому новообразования в цифровом мониторинге. Только атипичные, но не подозрительные на меланому новообразования были задокументированы DELM в течение нашего мониторинга, что обладало потенциалом обнаружения дополнительных меланом среди неподозрительных новообразований (классифицированных клиническим и ELM-анализом).

**Х. А. Хенсле и др.**

Длительное наблюдение с помощью DELM для обнаружения меланомы.

**Использование DELM может улучшить прогноз меланомы**

Толщина опухоли по Бреслоу – это один из наиболее важных факторов прогноза при основных формах меланомы кожи, так как увеличение толщины опухоли находится в прямой зависимости с риском смерти. Мы наблюдали меньшую толщину опухоли по Бреслоу (Рис. 1) и, таким образом, возможно более благоприятный прогноз в тех случаях, когда для диагностики меланомы во время исследования использовалась техника DELM ( $P=0,591$ ; тест Крускала-Уоллиса).

**Пациенты с высоким риском получают наибольшую пользу от длительного DELM-мониторинга**

Пациенты с синдромом FAMMM или AMS, по всей вероятности, получают наибольшую пользу от DELM-мониторинга, так как в этих группах было соответственно обнаружено 66,7% и 32,5% всех меланом, базируясь исключительно на сравнительном анализе DELM-фотоснимков. Напротив, лишь 14,3% меланом в группах пациентов со множественными обычными меланоцитарными невусами было обнаружено с использованием только DELM. Исходя из предположения, что время развития меланомы кожи одинаково в разных группах риска, единственным объяснением этого результата может быть только то, что более короткие интервалы наблюдений пациентов с синдромами AMS и FAMMM помогают диагностировать меланому с помощью тонких изменений, задокументированных DELM перед тем, как эти новообразования покажут типичные ELM-признаки меланомы. Самые первые из 6 меланом, обнаруженных с помощью DELM у пациентов с синдромом FAMMM, были диагностированы после 1 года наблюдений, и все они были вырезаны при маленькой толщине опухоли (две меланомы "in situ", инвазивные меланомы толщиной от 0,25 до 0,9 мм), делая практически ненужными устаревшие DELM-наблюдения ранее существовавших меланом за период от одного года до полутора лет.

В заключение хочется сказать, что в течение этой длительной программы исследований DELM показала, что она является важным инструментом для ранней диагностики меланомы кожи в атипичных меланоцитарных новообразованиях, первично не подозрительных на меланому. Применение DELM-критериев увеличило чувствительность обычного ELM-анализа, особенно в определённых группах пациентов с высоким риском, включая пациентов с синдромами AMS и FAMMM. Меньшая толщина опухоли по Бреслоу всегда наблюдалась там, где для обоснования решения по хирургической биопсии применялась DELM. Ограничения, вытекающие из наблюдательной неконтролируемой природы этого исследования, требуют дальнейших случайно проводимых опытов для подтверждения наших результатов. Другой целью будущих исследований должно быть совершенствование DELM-алгоритма для уменьшения количества ненужных биопсий, чтобы таким образом ещё больше увеличить эффективность DELM при мониторинге пациентов с риском меланомы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ****Характеристики пациентов**

Все клинические исследования проводились в соответствии с Декларацией принципов Хельсинки. Официальные разрешения и согласие пациентов были получены по всем экспериментальным вмешательствам. Исследование охватило 530 пациентов (56,5% женщин и 43,5% мужчин) с повышенным риском развития меланомы. Пациенты были проспективно разделены на три группы в соответствии с присутствием факторов риска меланомы: Группа I – пациенты со множественными (более 50) меланоцитарными новообразованиями или тремя и менее клинически атипичными невусами (всего 353 чел.); Группа II – пациенты с AMS (Такер и др., 1997 г.), дополнительно характеризующимися тремя и более гистологически диспластическими невусами в их персональной медицинской истории (всего 171 чел.); Группа III – пациенты с синдромом наследственных атипичных меланом и множественных невусов (FAMMM), характеризующимся наследственной историей по крайней мере двух меланом у родственников первой или второй степени родства (всего 6 чел.). Первые две группы риска были далее разделены по признакам позитивной или негативной персональной и/или наследственной истории меланомы. Данные пациентов, включая возраст, пол, цвет волос, цвет глаз, тип кожи (I-IV, классификация Фитцпатрика), наличие или отсутствие веснушек и общее количество новообразований были проспективно занесены в базу данных. В целом, у 36,8% пациентов была персональная или наследственная история меланомы, 32,3% принадлежали к группе пациентов с AMS, а 57,6% имели более чем 50 новообразований. Средний возраст был 40 лет (интервал 2-89 лет), а среднее время наблюдения было 32,2 месяца (интервал 3-77 месяцев).

Выборочные данные 212 пациентов после среднего периода наблюдений в 18 месяцев были проанализированы и опубликовались ранее (Хенсле и др., 2004 г.).

### **Исследование пациентов**

Данные 530 пациентов собирались в течение 7 лет (с 1997 по 2004 год). При первичном посещении осматривался весь кожный покров невооружённым глазом, определялось количество новообразований (<50, 50-100, >100) и проводилось ELM-исследование всех клинически атипичных невусов с помощью компактных устройств (Уэлч-Эллин, Скейниэтилис Фоллс, штат Нью-Йорк). ELM-анализ особенностей пигментных новообразований кожи, описанный Пехамбергером и др. (1987 г.), использовался как диагностический алгоритм для дифференциации доброкачественных меланоцитарных новообразований и меланомы. Меланоцитарные новообразования с подозрением на злокачественность и сомнительные новообразования в соответствии с этим алгоритмом немедленно вырезались. Новообразования, показывающие клинические критерии атипичности (асимметрия формы, вариации цвета) или ELM-критерии атипичности (неправильная/яркая пигментная сеть, общий нерегулярный характер пигментации) (Ассиэрто и др., 2000 г.) были помечены на цифровых обзорных снимках и сохранены на электронных носителях при использовании двух систем DELM-документирования (Фотофайндер дермоскоуп, Тичскрин Софтвеар ГмбХ – в настоящее время Фотофайндер Системс ГмбХ /прим. перев./, Бад Бирнбах, Германия, и Хайкоскоупс, Хайко, Пирмазенс, Германия). Дополнительные стандартизованные обычные обзорные снимки помогали обнаружить вновь возникшие новообразования (Келли и др., 1997 г.). Повторные обследования были запланированы через каждые 3, 6 или 12 месяцев, в зависимости от индивидуальной степени риска. Пациентам задавались вопросы о новых или изменившихся невусах, обычные обзорные снимки сравнивались с соответствующими участками поверхности тела, а все клинически атипичные невусы были изучены с помощью ELM. Вновь появившиеся невусы были изучены как рекомендуется при первичном осмотре. Невусы, которые были задокументированы цифровым способом во время предыдущего посещения (всего 7001), снова фотографировались методом DELM, а

затем два снимка - повторный и первичный - выводились вместе, бок о бок, на экран и тщательно сравнивались.

### **Хирургическая биопсия после DELM-анализа**

Критериями, обуславливающими вырезание новообразований согласно анализу их цифровых изображений, являются: симметричное или асимметричное увеличение размеров, изменения формы или цвета, новые признаки регрессии или изменения структуры, отмеченные ELM (Биндер и др., 1998 г.; Киттлер и др., 2000 г.). Вырезание выполнялось, когда по крайней мере один из этих критериев присутствовал в новообразовании, даже если само новообразование не рассматривалось как подозрительное на злокачественность при анализе его особенностей. В согласии с другими, мы не вырезали новообразования, в которых развивалась общая более темная или более светлая пигментация, или новообразования, в которых уменьшилось количество первоначально присутствовавших чёрных точек (Браун и др., 1998 г.; Киттлер и др., 2000 г.).

---

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с использованием программы SAS 8.6. Данные вводились проспективно и сохранялись в базе данных Microsoft Access. Достоверность, точность и полнота данных проверялись.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы-участники имеют полный доступ ко всем данным исследования и несут конечную ответственность за решение о подаче данного документа в печать.

### **Благодарность**

Мы благодарим Раковое Общество Нижней Саксонии (Niedersächsische Krebsgesellschaft, Hannover, Germany) за финансовую поддержку. Оборудование "Фотофайндер дермоскоуп" предоставлено компанией "Тичскрин Софтвэр ГмбХ", Бад Бирнбах, Германия (Teachscreen Software GmbH, Bad Birnbach, Germany) в качестве дара Университетскому госпиталю Гёттингена (University Hospital Goettingen).

---

## **ЛИТЕРАТУРА**

Дж. Ардженциано, 2005 г. Влияние дерматоскопии на организацию лечения пигментных новообразований кожи: роль мониторинга. Журнал Американской Академии дерматологии, № 52, стр. 178-80.

П. А. Ассиэрто, Дж. Пальмиери, Е. Челентано, Р. Парасоле, К. Каракко, А. Дапonte и др., 2000 г. Сенситивность и специфичность эпилюминесцентной микроскопии: оценка на примере 2731 вырезанного пигментного новообразования кожи. Кооперативное изучение меланомы. Британский журнал дерматологии, № 142, стр. 893-898.

М. Биндер, Х. Киттлер, А. Зибер, Х. Пехамбергер, К. Вольф, 1998 г. Классификация пигментных новообразований кожи, основанная на эпиллюминесцентной микроскопии, с использованием компьютерного анализа фотоснимков и искусственной невральная сети. Журнал "Исследования меланомы", № 8, стр. 261-266.

Р. П. Браун, Э. Лемонье, Ж. Жильо, А. Скариа, Д. Саломон, Ж. Х. Сорат, 1998 г. Два типа изменений особенностей, обнаруженных при мониторинге доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи с помощью цифровой эпиллюминесцентной микроскопии. Журнал "Исследования меланомы", № 8, стр. 431-437.

А. Бреслоу, 1980 г. Прогноз меланомы кожи: толщина опухоли как руководство к лечению. Ежегодный журнал "Патологии", № 15, стр. 1-22.

П. Карли, В. Де Джиорджи, А. Чьяруджи, П. Нардини, М. А. Вайнсток, Э. Крочетти и др., 2004а. Добавление дерматоскопии к обычному осмотру невооружённым глазом в мониторинге меланомы: исследование в случайном порядке. Журнал Американской Академии дерматологии, № 50, стр. 683-689.

П. Карли, В. Де Джиорджи, Э. Крочетти, Ф. Манноне, Д. Масси, А. Чьяруджи и др., 2004б. Улучшение соотношения "злокачественные/доброкачественные" в вырезанных меланоцитарных новообразованиях в "эпоху дерматоскопии": ретроспективное исследование, 1997-2001 г.г. Британский журнал дерматологии, № 150, стр. 687-692.

П. Карли, В. Де Джиорджи, Б. Джианотти, 2003 г. Почему цифровой мониторинг дерматоскопически сомнительных пигментных новообразований не следует принимать во внимание. Британский журнал дерматологии, № 148, стр. 1272-1273.

П. Карли, Д. Масси, В. Де Джиорджи, Б. Джианотти, 2002 г. Меланома без клинических и дерматологических признаков: когда не работает профилактика. Журнал Американской Академии Дерматологии, № 46, стр. 957-959.

М. Х. Грин, 1999 г. Генетика наследственной меланомы и невусов. Ревизия 1998 г. Журнал "Рак", № 86, стр. 2464-2477.

Х. А. Хенсле, К. Венте, Х. П. Берч, Р. Руппрехт, Ф. Абузара, В. Юнганс и др., 2004 года. Результаты программы наблюдений пациентов с высоким риском злокачественной меланомы, использующей цифровую и обычную дерматоскопию. Европейский журнал по предупреждению рака, № 13, стр. 133-138.

Дж. У. Келли, Дж. М. Йитмэн, К. Ригейлиа, Дж. Мэйсон, А. П. Хенхэм, 1997 г. Высокая заболеваемость меланомой, обнаруженная у пациентов с множественными диспластическими невусами с помощью фотографического мониторинга. Медицинский журнал Австралии, № 167, стр. 191-194.

Х. Киттлер, М. Биндер, 2001 г. Риски и польза повторного фотографирования меланоцитарных новообразований кожи с множественными атипичными невусами. Журнал "Архивы дерматологии", № 137, стр. 1590-1595.

Х. Киттлер, Х. Пехамбергер, К. Вольф, М. Биндер, 2000 г. Мониторинг меланоцитарных новообразований кожи с помощью цифровой эпиллюминесцентной микроскопии: особенности изменений, наблюдаемых в ранней меланоме, атипичных невусах и обычных невусах. Журнал Американской Академии дерматологии, № 43, стр. 467-476.

С. У. Мензис, А. Гутенев, М. Аврамидис, А. Бэтрэк, У. Х. МакКарти, 2001 г. Кратковременный цифровой микроскопический мониторинг поверхности атипичных или меняющихся меланоцитарных новообразований. Журнал "Архивы дерматологии", № 137, стр. 1583-1589.

Х. Пехамбергер, А. Штайнер, К. Вольф, 1987 г. Эпилюминесцентная микроскопия пигментных новообразований кожи "in vivo". Анализ особенностей пигментных новообразований кожи. Журнал Американской Академии дерматологии, № 17, стр. 571-583.

Дж. К. Робинсон, Б. Дж. Николофф, 2004 г. Мониторинг пациентов с высоким риском с помощью цифровой эпилюминесцентной микроскопии. Журнал "Архивы дерматологии", № 140, стр. 49-56.

Р. Шиффнер, Й. Шиффнер-Роэ, М. Ландталер, В. Штольц, 2003 г. Длительное дерматоскопическое наблюдение меланоцитарных невусов: клинические результаты и соответствие пациентов. Британский журнал дерматологии, № 149, стр. 79-86.

М. Э. Такер, А. Холперн, И. Э. Хоули, П. Хартги, Д. Э. Элдер, Р. В. Сэгибил и др., 1997 г. Клинически установленные диспластические невусы. Центральный фактор риска меланомы кожи. Журнал Американской Академии дерматологии, № 227, стр. 1439-1444.

---

Данный материал представляет собой перевод статьи из журнала "Исследовательская дерматология" с английского на русский язык и предназначен только для личных ознакомительных целей. Любое использование данного материала для других целей не разрешается.

Права на перевод принадлежат ООО "МАКСмедикал".

© 2015 г. ООО "МАКСмедикал". Все права защищены.

# Results from an Observational Trial: Digital Epiluminescence Microscopy Follow-Up of Atypical Nevi Increases the Sensitivity and the Chance of Success of Conventional Dermoscopy in Detecting Melanoma

Holger A. Haenssle<sup>1</sup>, Ullrich Krueger<sup>1</sup>, Claudia Vente<sup>1</sup>, Kai-Martin Thoms<sup>1</sup>, Hans P. Bertsch<sup>1</sup>, Markus Zutt<sup>1</sup>, Albert Rosenberger<sup>2</sup>, Christine Neumann<sup>1</sup> and Steffen Emmert<sup>1</sup>

We analyzed the value of digital epiluminescence microscopy (DELM) for the long-term follow-up of atypical nevi. Patients ( $n=530$ ) were prospectively categorized into defined melanoma risk groups and followed by clinical and epiluminescence microscopy (ELM) examinations. Atypical nevi ( $n=7001$ ) were additionally followed by DELM. During follow-up (median 32.2 months), we detected 53 melanomas among 637 excised lesions (8.3% overall chance of success). The chance of success for melanoma detection among lesions suspicious by ELM criteria was increased to 17% when additional DELM-documented changes were present. Moreover, 18 of the 53 melanomas were exclusively identified by DELM-documented changes, indicating that DELM increased the sensitivity of the ELM analysis by identifying additional melanomas. However, for lesions exclusively excised due to DELM changes, the chance of success was lower than for ELM (5.2 vs 11.8%). Excisions due to mere DELM changes detected 66.7% of melanomas in familial atypical mole and multiple melanoma (FAMMM) and 32.5% of melanomas in atypical mole syndrome (AMS) patients. We conclude that DELM is a valuable tool for the long-term follow-up of atypical nevi, especially in the high-risk groups of FAMMM and AMS patients. Randomized controlled trials are needed to validate the data from this clinical trial.

*Journal of Investigative Dermatology* advance online publication, 2 March 2006; doi:10.1038/sj.jid.5700119

## INTRODUCTION

The most effective approach to improve the prognosis of cutaneous melanoma is early recognition and surgical excision of thin lesions (Breslow, 1980). In addition to a basic naked-eye examination, epiluminescence microscopy (ELM) has been shown to improve the diagnostic accuracy for early melanoma detection (Ascierto *et al.*, 2000). However, ELM does not reach 100% diagnostic accuracy mostly due to a lack of distinct dermoscopic features either in far-progressed featureless melanomas (Carli *et al.*, 2002) or in very early melanomas (Kittler *et al.*, 2000). It might therefore be necessary to base the management of atypical pigmented skin

lesions on additional information, for example deriving from the longitudinal observation of dynamic changes. Until now, only few reports on digital epiluminescence microscopy (DELM) follow-up of melanocytic skin lesions have been published with heterogeneous results (Braun *et al.*, 1998; Kittler *et al.*, 2000; Kittler and Binder, 2001; Menzies *et al.*, 2001; Schiffner *et al.*, 2003; Haenssle *et al.*, 2004; Robinson and Nickoloff, 2004). The digital follow-up of melanoma suspicious or equivocal lesions instead of their immediate excision has raised much concerns about the possibility of a delayed treatment of melanomas (Kittler and Binder, 2001; Carli *et al.*, 2003, 2004a; Argenziano, 2005). In contrast to such concerns, the DELM follow-up of atypical, but not melanoma suspicious or equivocal, lesions was shown to allow for the detection of early melanomas that have not yet acquired melanoma-typical ELM features (Haenssle *et al.*, 2004). Here, we demonstrate that a long-term follow-up of atypical melanocytic lesions by DELM increases the sensitivity for detection of cutaneous melanoma. We identified criteria for the selection of patients who would potentially benefit the most from the costly and time-consuming procedure of long-term sequential imaging of atypical melanocytic nevi.

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Georg-August-University Goettingen, Goettingen, Germany and <sup>2</sup>Department of Genetic Epidemiology, Georg-August-University Goettingen, Goettingen, Germany

Correspondence: Dr Holger A. Haenssle, Department of Dermatology, Georg-August-University Goettingen, Von Siebold Strasse 3, D 37075 Goettingen, Germany. E-mail: h.haenssle@med.uni-goettingen.de

Abbreviations: AMS, atypical mole syndrome; DELM, digital epiluminescence microscopy; ELM, epiluminescence microscopy; FAMMM syndrome, familial atypical melanoma and multiple mole syndrome; MN, melanocytic nevi

Received 6 May 2005; revised 13 October 2005; accepted 21 October 2005

## RESULTS

### The melanoma risk correlates with the number of nevi and the attributed risk group

We found no association between the incidence of cutaneous melanoma during the study and sex, age, presence of ephelides, eye color, hair color, and skin type by univariate and multivariate statistical analyses. However, a significant association ( $P \leq 0.012$ ) was found between the risk for melanoma during the study and the number of nevi at the first visit, the prospectively attributed risk group (I-III), and the presence of a personal and/or family melanoma history (Table 1).

### First-visit examinations

At the first-visit examinations 237 pigmented lesions, including 37 melanomas, were excised. These 37 melanomas were identified either due to ELM criteria ( $n=30$ ) or due to the assessment and the apprehension of the patients themselves ( $n=7$ , history of scaling, inflammation, enlargement, and change in color). Lesions excised due to the ELM algorithm of pattern analysis provided a higher chance of success than excisions performed due to the apprehension of the patient alone (Table 2).

### DELM algorithm increases the sensitivity for melanoma detection during follow-up

The median number of DELM-documented lesions per patient visit was 13 (range 1–55) and a total of 7001

melanocytic skin lesions were followed by DELM. Overall, we identified 53 melanomas (25 invasive and 28 *in situ* melanomas) with a mean Breslow thickness of 0.43 mm for invasive melanomas (range 0.12–0.9 mm) during follow-up. In order to detect the 53 melanomas, a total of 637 excisions had to be performed. This corresponds to an overall chance of success during follow-up of 8.3% (Table 2). None of these melanomas was excised due to crude changes notable in comparison with conventional overview images.

Six of the 53 melanomas were detected by carefully taking the lesional history and by the apprehension of the patient himself without any other of the described examination procedures scoring suspicion (two invasive and four *in situ* melanomas). This examination technique resulted in one melanoma in 14 excisions (7.1% chance of success; Table 2).

In all, 13 melanomas developed *de novo* on uninvolved skin (according to comparison with baseline photographs) and were identified by ELM criteria (five invasive and eight *in situ* melanomas). The applied ELM algorithm yielded one melanoma in nine excisions (11.8% chance of success; Table 2).

During follow-up, 349 of the 637 removed lesions (5.0% of all 7001 DELM-documented lesions) were excised because of morphologic changes that had been identified by comparison of current with baseline DELM images showing only subtle phenotypic changes, which did not trigger

**Table 1. Frequency of melanoma patients in defined patient subgroups as detected during the study**

Patients subgroup characteristics	Number of patients with $\geq 1$ melanoma	Odds ratio <sup>1</sup>	95% CI	P-values <sup>2</sup>
<i>Number of nevi (estimated)</i>				
<50 nevi ( $n=225$ )	13	Reference	Reference	Reference
50–100 nevi ( $n=214$ )	33	2.97	[1.52–5.82]	0.0015*
> 100 nevi ( $n=91$ )	15	3.22	[1.46–7.08]	0.0036*
<i>Assignment of risk group</i>				
Group I – MN syndrome ( $n=353$ )	14	Reference	Reference	Reference
Group II – AM syndrome ( $n=171$ )	43	8.13	[4.31–15.37]	<0.001*
Group III – FAMMM syndrome ( $n=6$ ) (all with history <sup>3</sup> of melanoma)	4	48.43	[8.17–287]	<0.001* <sup>4</sup>
<i>Presence of melanoma history</i>				
Group I and no history <sup>3</sup> of melanoma ( $n=261$ )	5	Reference	Reference	Reference
Group I and history <sup>3</sup> of melanoma ( $n=92$ )	9	4.05	[1.37–12]	0.012*
Group II and no history <sup>3</sup> of melanoma ( $n=74$ )	7	Reference	Reference	Reference
Group II and history <sup>3</sup> of melanoma ( $n=97$ )	36	5.65	[2.34–13.63]	<0.001*

Group I: MN-syndrome group, patients with multiple (>50) common melanocytic nevi; Group II: AM-syndrome group, patients with atypical mole syndrome; Group III: FAMMM syndrome group, patients with familial atypical mole and multiple melanoma syndrome.

<sup>1</sup>Odds ratios were modelled by logistic regression.

<sup>2</sup>P-values were calculated according to Wald- $\chi^2$  statistic.

<sup>3</sup>History, includes personal melanoma history and/or family melanoma history.

<sup>4</sup>Due to the small n for the FAMMM syndrome group, Fishers exact test was used to calculate the P-value. All calculations were performed with SDS-software version 8.02.

\*Statistically significant.

**Table 2. Chance of success for the detection of cutaneous melanoma at first visits and follow-up examinations according to the different examination techniques**

Technique of examination	Excisions performed to identify one melanoma (percentage of melanomas among excised lesions, absolute numbers)	
	At first visit	During follow-up
Patient apprehension alone	12 Excisions (8.3%, 84 excisions, 7 melanomas)	14 Excisions (7.1%, 84 excisions, 6 melanomas)
ELM criteria alone	5 Excisions (19.6%, 153 excisions, 30 melanomas)	9 Excisions (11.8%, 110 excisions, 13 melanomas)
DELM criteria alone	Not available at first visit	19 Excisions (5.2%, 349 excisions, 18 melanomas)
ELM plus DELM criteria	Not available at first visit	6 Excisions (17.0%, 94 excisions, 16 melanomas)
OVERALL	6 Excisions (15.6%, 237 excisions, 37 melanomas)	12 Excisions (8.3%, 637 excisions, 53 melanomas)

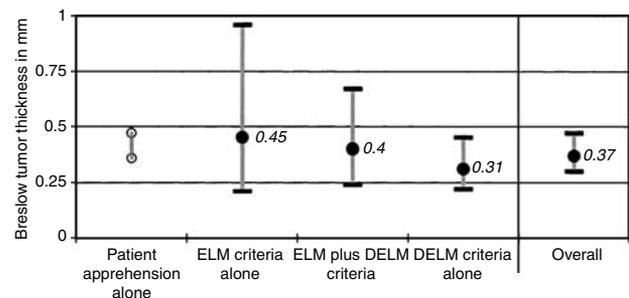
Patient apprehension alone: excisions performed due to patient apprehension without melanoma suspicion by other examination techniques.  
ELM criteria alone: excisions performed due to suspicion by epiluminescence microscopy pattern analysis.  
DELM criteria alone: excisions performed due to changes documented by digital epiluminescence microscopy without melanoma suspicion by other examination techniques.  
ELM plus DELM criteria: excisions due to suspicion by epiluminescence microscopy plus additional documented changes by digital epiluminescence microscopy.

a suspicion for melanoma by the ELM algorithm (e.g. symmetrical or asymmetrical enlargement, progressing focal hyper- or hypopigmentation). Histopathological analysis of the 349 lesions revealed 18 (5.2%) early melanomas (nine invasive and nine *in situ* melanomas). Thus, the defined DELM criteria led to the identification of additional melanomas that would have been missed at this stage by the other examination techniques. This indicates that DELM increased the sensitivity of melanoma detection during follow-up. However, basing the decision for surgical intervention exclusively on DELM-documented changes during follow-up triggered the excision of 331 non-melanomas, which decreased the specificity of melanoma detection. The chance of success for melanoma detection by DELM analysis alone was one melanoma in 19 excisions (5.2% chance of success; Table 2).

In all, 16 melanomas showed DELM changes in addition to a suspicion for melanoma by ELM criteria (nine invasive and seven *in situ* melanomas). Lesions excised due to the presence of ELM plus DELM criteria scored the highest chance of success for melanoma detection during follow-up, with one melanoma detected in six excisions (17% chance of success; Table 2). This indicates that DELM might increase the specificity of melanoma detection, provided that it is used as a method additional to the ELM analysis.

**Melanomas detected by DELM follow-up have the lowest Breslow tumor thickness**

The tumor thickness according to Breslow is an important prognostic factor in primary cutaneous melanomas being associated with a linear increase in the risk of death (Breslow, 1980). We found that melanomas detected by DELM during follow-up had the lowest mean Breslow thickness (0.31 mm) when compared to melanomas detected by other techniques during follow-up (Figure 1). Overall, there was a thinner Breslow tumor thickness and thus potentially a better prognosis whenever the DELM technique was involved in melanoma detection during follow-up ( $P=0.591$ , Kruskal–Wallis test; Figure 1).



**Figure 1. Mean and 95% confidence interval of the Breslow tumor thickness for melanomas detected during follow-up by the different indicated examination techniques ( $P=0.591$ ; Kruskal–Wallis test).** The measures depicted in this graph were log-transformed (in contrast to the “in text” measures). Two invasive melanomas were detected by the patients’ apprehension, without a suspicion by the other examination techniques (observed values shown); five invasive melanomas were detected by ELM criteria alone; nine invasive melanomas were detected by ELM criteria and also showed changes over time documented by DELM; nine invasive melanomas were exclusively detected by the comparison of DELM images with baseline images (DELM criteria alone).

**High-risk patients benefit the most from DELM follow-up**

In order to answer the question as to which of the defined risk groups benefit the most from long-term DELM follow-up, we calculated the percentage of melanomas detected exclusively by DELM changes in relation to all melanomas detected during follow-up for the risk groups I–III. During follow-up, the DELM criteria alone enabled the detection of 66.7% of melanomas (four out of six) in the group of familial atypical melanoma and multiple mole (FAMMM) patients (Group III;  $n=6$ ), 32.5% of melanomas (13 out of 40) in the atypical mole syndrome (AMS) group of patients (Group II;  $n=171$ ), but only 14.3% (1 out of 7) in the group of patients with multiple MN (Group I;  $n=353$ ). Thus, a trend for a higher contribution of DELM follow-up to melanoma detection was documented in high-risk group III patients when compared to low-risk group I patients ( $P=0.059$ , Fisher’s exact test, exact logistic model).

## DISCUSSION

### Cutaneous melanoma and risk factors

In accordance with the known independent major risk indicators for cutaneous melanoma (Tucker *et al.*, 1997; Greene, 1999), we developed a special surveillance program that is restricted to a high-risk patient population. This program combines risk group stratification, patient apprehension, total body overview imaging, naked eye, ELM, and DELM examinations. The calculated odds ratios for melanoma development significantly correlated with the estimated total nevus count, the prospectively attributed risk group (I-III), and the presence of a personal and/or family melanoma history (Table 1), and therefore confirmed the value of the proposed stratification criteria.

### Efficacy of long-term DELM follow-up of nevi

Since the first report in 1998 (Braun *et al.*, 1998), only a few clinical DELM follow-up studies of melanocytic skin lesions have been reported with heterogeneous results.

In a recent long-term DELM follow-up study, Schiffner *et al.* (2003) followed 272 MN without signs of dermoscopic atypia in 145 patients (75% low-risk patients, 25% high-risk patients), with a median duration of 24 months, and detected no melanomas. No melanomas were also detected by Braun *et al.* (1998), who followed patients with multiple common nevi using DELM for 2 years. Obviously, the use of a long-term follow-up DELM examination does not seem beneficial for melanoma detection when low-risk lesions (without signs of atypia) in mainly low-risk patients are monitored. Robinson and Nickoloff (2004) chose a setting for a long-term follow-up study (median follow-up of 36.2 months) in 100 high-risk patients similar to our own study. During annual follow-up visits, 193 (5.5%) of the 3482 digitally documented lesions were excised, with four lesions being melanoma *in situ*. During the follow-up period of our study (median: 32.2 months), the analysis of sequentially stored DELM images of atypical melanocytic lesions ( $n=7001$ ) in patients with an increased risk for melanoma ( $n=530$ ) identified 18 melanomas out of 349 DELM-based excised lesions. This corresponds to 34% of all melanomas detected during follow-up (18 out of 53). These melanomas were missed by the ELM examination that was systematically performed before the comparison of digitalized images with baseline images. Therefore, the DELM technique increased the sensitivity of melanoma detection. The question whether, and at what tumor thickness, these melanomas would have developed ELM features allowing their detection by conventional dermoscopy cannot be answered.

We also retrospectively calculated the chance of success (mostly representing the positive predictive value) for melanoma detection, which implies the number of lesions that had to be excised in order to detect one melanoma (Table 2). As expected, a high number of benign lesions were excised due to our cautious DELM criteria, causing a 5.2% chance of success. However, by adding the DELM analysis to the conventional ELM inspection, the chance of success for melanoma detection during follow-up was increased from 11.8% (110 excisions to detect 13 melanomas by ELM) to

17.0% (94 excisions to detect 16 melanomas by ELM suspicion plus DELM changes). This reduced the number of lesions that had to be excised in order to identify one melanoma from nine to six suspicious lesions (Table 2).

The observed increase in sensitivity and the improved chance of success for melanoma detection by additionally using DELM agree with the data of Kittler and Binder (2001), who evaluated the utility of sequential imaging of melanocytic skin lesions by using a set of 80 digital test images (including 10 early melanomas). Images were presented to 24 dermatologists. After presentation of follow-up images, the diagnostic accuracy improved significantly.

### Pitfalls and drawbacks of DELM follow-up

DELM follow-up of atypical nevi is a time consuming procedure. The median number of DELM-followed lesions per patient was 13. While the conventional examination of an average study patient could be performed in 20 minutes, the addition of DELM extended the examination to 30, and in some cases even to 60 minutes (FAMMM group, >100 nevi). Less time might be required in routine practice as the study design demanded a consecutive clinical, ELM, and DELM examination, with many lesions being evaluated multiple times.

Our preliminary and cautious algorithm of DELM criteria for excisional biopsies caused a major percentage of non-melanoma excisions during follow-up (331 of 584, 56.6%). One of the major challenges in future will be to refine this algorithm to increase the specificity without losing sensitivity. The mere symmetrical increase in size of a lesion, for example, was a poor marker for identifying melanomas and contributed to most of our false-positive excisions. However, the ratio of one melanoma in 19 excised pigmented lesions yielded by the DELM algorithm alone still reaches a reasonable specificity in comparison to the reported ratios for expert dermoscopy users that ranged between 18 and 4.3 excised pigmented lesions in order to detect one melanoma over 5 years of observation (Carli *et al.*, 2004b).

The digital follow-up of equivocal or melanoma suspicious lesions instead of an immediate excision represents one of the most dangerous pitfalls of DELM. By such an approach, the sensitivity for melanoma detection at the first visit is reduced (Kittler and Binder, 2001). The only randomized controlled clinical trial assessing the impact of DELM follow-up failed to prove an increased sensitivity for melanoma detection, but noticed the occurrence of initial melanomas left unexcised until the second consultation, because the study design offered clinicians the digital follow-up of equivocal lesions (Carli *et al.*, 2004a). Moreover, patients may not be compliant and may therefore not attend follow-up appointments. As the "treatment threshold" should not be increased by the availability of DELM (Carli *et al.*, 2003; Argenziano, 2005), we did not submit equivocal or melanoma suspicious lesions to digital follow-up. Only atypical but melanoma unsuspecting lesions were DELM documented during our study, which offered the potential to detect additional melanomas among otherwise (by clinical and ELM analysis) unsuspecting lesions.

### Use of DELM may improve melanoma prognosis

The Breslow thickness is one of the most important prognostic factors in primary cutaneous melanomas, with an increasing tumor thickness being associated with a linear increase in the risk of death. We found a thinner Breslow tumor thickness (Figure 1) and thus a possible better prognosis whenever the DELM technique was involved in melanoma detection during follow-up ( $P=0.591$ , Kruskal–Wallis test).

### High-risk patients benefit the most from long-term DELM follow-up

Patients with FAMMM syndrome and AMS seem to benefit the most from DELM follow-up because in these groups 66.7 and 32.5% of all melanomas were identified exclusively based on comparative analysis of DELM images, respectively. In contrast, only 14.3% of melanomas in the group of patients with multiple common MN were identified with DELM alone. Assuming that the time for progression to cutaneous melanoma is similar in the different risk groups, one reason for this finding could be that shorter intervals in follow-up for AMS and FAMMM syndrome patients help to identify melanomas by subtle DELM-documented changes before these lesions develop ELM-typical melanoma features. The earliest of the six melanomas detected by DELM in FAMMM patients was diagnosed after 1 year of follow-up, and all were excised at a low tumor thickness (two melanomas *in situ*, invasive melanomas from 0.25 to 0.9 mm tumor thickness), making an undue DELM follow-up of pre-existing melanomas for 1–1½ years very unlikely.

In conclusion, during this long-term follow-up program, DELM proved to be a valuable tool for the early detection of cutaneous melanomas in atypical melanocytic lesions primarily not suspicious for melanoma. The application of the DELM criteria increased the sensitivity of the conventional ELM analysis, especially for defined high-risk patient groups, including AMS and FAMMM syndrome patients. A lower Breslow tumor thickness was present whenever DELM was involved in the decision for an excisional biopsy. Limitations arising from the observational uncontrolled nature of this study require further randomized trials for confirmation of our results. Another objective for future studies should be the refinement of the DELM algorithm to reduce the number of unnecessary excisions, and thus to further increase the effectiveness of DELM for follow-up of patients at risk for melanoma.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients' characteristics

All clinical investigation was conducted according to the Declaration of Helsinki Principles. Institutional approval and patient consent were obtained for all experimental interventions. The study included 530 patients (56.5% females, 43.5% males) with an increased risk for developing melanoma. Patients were prospectively stratified into three groups according to the presence of melanoma risk factors: Group I, patients with multiple (more than 50) MN or three or less clinical atypical nevi ( $n=353$ ); Group II, patients with AMS (Tucker *et al.*, 1997) additionally characterized by three or more

histologically dysplastic nevi in their personal medical history ( $n=171$ ); Group III, patients with familial atypical mole and multiple melanoma (FAMMM) syndrome characterized by a family history of at least two melanomas in relatives of the first or second degree ( $n=6$ ). The first two risk groups were further subdivided according to a positive or negative personal and/or family history of melanoma. Patients' characteristics, including age, sex, hair color, eye color, skin type (I–IV, Fitzpatrick's classification), presence or absence of ephelides, and the estimated number of nevi, were prospectively entered into a database. In all, 36.8% of the patients had a personal and/or family history of melanoma, 32.3% belonged to the group of AMS patients, and 57.6% had more than 50 nevi. The mean age was 40 years (range 2–89 years) and the median surveillance time was 32.2 months (range 3–77 months).

Selected data of 212 patients after a median follow-up of 18 months were subjected to analysis and publication earlier (Haenssle *et al.*, 2004).

### Patients' examination

Data of 530 patients were collected during 7 years (1997–2004). At the first visit the whole integument was examined by the unaided eye, the number of nevi was estimated (<50, 50–100, >100) and ELM examination of all clinically atypical nevi was performed using a portable device (Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY). The ELM pattern analysis of pigmented skin lesions as described by Pehamberger *et al.* (1987) was used as a diagnostic algorithm for differentiating benign melanocytic lesions from melanoma. Melanocytic lesions suspicious of malignancy and equivocal lesions by this algorithm were immediately excised. Lesions presenting clinical criteria of atypia (asymmetry in shape, variegated color) or ELM criteria of atypia (irregular/prominent pigment network, irregular overall pigmentation) (Ascierto *et al.*, 2000) were marked on digital overview images and electronically stored by using two DELM-imaging systems (FotoFinder dermoscope, Teachscreen Software GmbH, Bad Birnbach, Germany or Hikoscope<sup>®</sup>, Hiko, Pirmasens, Germany). Additional standardized conventional overview photographs facilitated the detection of newly arising lesions (Kelly *et al.*, 1997).

Follow-up examinations were scheduled for every 3, 6, or 12 months depending on the individual risk. Patients were asked about new or changing nevi, conventional overview photographs were compared with the corresponding body surface, and all clinically atypical nevi were examined by ELM. Newly developed lesions were treated as described for first-visit examinations. Nevi that had been digitally documented during a previous visit ( $n=7001$ ) were again digitally stored by DELM and then compared side by side with the corresponding baseline image on a split screen.

### Excisional biopsy after DELM analysis

Criteria leading to the excision of digitally stored lesions were symmetrical or asymmetrical enlargement, changes in shape or color, new signs of regression, or changes in the ELM structure (Binder *et al.*, 1998; Kittler *et al.*, 2000). Excision was performed when at least one of these criteria had developed in a lesion, even if the lesion itself was not regarded suspicious for malignancy by pattern analysis. In agreement with others, we did not excise lesions developing a darker or lighter overall pigmentation or lesions with

a decrease in the number of initially present black dots (Braun *et al.*, 1998; Kittler *et al.*, 2000).

**Statistical evaluation**

The statistical analysis was performed using SAS 8.6 software. The data were prospectively entered and stored in a Microsoft Access database. Plausibility, accuracy, and completeness were verified.

**CONFLICT OF INTEREST**

The authors state no conflict of interest. The corresponding author has full access to all the data in the study and had the final responsibility for the decision to submit the paper for publication.

**ACKNOWLEDGMENTS**

We thank the Cancer Society of Lower Saxony (Niedersaechsische Krebsgesellschaft, Hannover, Germany) for their financial support. The FotoFinder dermoscope is a donation of Teachscreen Software GmbH (Bad Birnbach, Germany) to the University Hospital Goettingen.

**REFERENCES**

Argenziano G (2005) The impact of dermoscopy on the management of pigmented skin lesions: the role of follow-up. *J Am Acad Dermatol* 52:178-80

Ascierto PA, Palmieri G, Celentano E, Parasole R, Caraco C, Daponte A *et al.* (2000) Sensitivity and specificity of epiluminescence microscopy: evaluation on a sample of 2731 excised cutaneous pigmented lesions. The Melanoma Cooperative Study. *Br J Dermatol* 142:893-8

Binder M, Kittler H, Seeber A, Steiner A, Pehamberger H, Wolff K (1998) Epiluminescence microscopy-based classification of pigmented skin lesions using computerized image analysis and an artificial neural network. *Melanoma Res* 8:261-6

Braun RP, Lemonnier E, Guilloid J, Skaria A, Salomon D, Saurat JH (1998) Two types of pattern modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminescence microscopy. *Melanoma Res* 8:431-7

Breslow A (1980) Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu* 15:1-22

Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E *et al.* (2004a) Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination

in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 50:683-9

Carli P, de Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A *et al.* (2004b) Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the "dermoscopy era": a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol* 150:687-92

Carli P, de Giorgi V, Giannotti B (2003) Why digital follow-up of dermoscopically equivocal pigmented lesions should be discouraged. *Br J Dermatol* 148:1272-3

Carli P, Massi D, de Giorgi V, Giannotti B (2002) Clinically and dermoscopically featureless melanoma: when prevention fails. *J Am Acad Dermatol* 46:957-9

Greene MH (1999) The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer* 86:2464-77

Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP, Rupprecht R, Abuzahra F, Junghans V *et al.* (2004) Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev* 13:133-8

Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP (1997) A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 167:191-4

Kittler H, Binder M (2001) Risks and benefits of sequential imaging of melanocytic skin lesions in patients with multiple atypical nevi. *Arch Dermatol* 137:1590-5

Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000) Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 43:467-76

Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH (2001) Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 137:1583-9

Pehamberger H, Steiner A, Wolff K (1987) *In vivo* epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 17:571-83

Robinson JK, Nickoloff BJ (2004) Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol* 140:49-56

Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W (2003) Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol* 149:79-86

Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW *et al.* (1997) Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 277:1439-44