

Наблюдение пациентов с высоким риском злокачественной меланомы кожи с помощью цифровой дерматоскопии

Ю. Бауэр, А. Блюм, У. Штрохекер и К. Гарбе

Кафедра дерматологии Университета Эберхарда-Карлса, Либермайстерштр. 25, Тюбинген, Германия

Резюме

Корреспонденция

Юрген Бауэр.

E-mail: mail@j-bauer.de

Принято к публикации

5 августа 2004 г.

Ключевые слова:

Атипичные меланоцитарные невусы, синдром атипичных невусов, злокачественная меланома кожи, дерматоскопия, мониторинг

Конфликт интересов:

Не заявлен.

История. Дерматоскопия улучшила чувствительность и специфичность клинической диагностики меланомы с 60% до более чем 90%. Тем не менее, для того, чтобы не пропустить случай меланомы, приходится вырезать определённый процент подозрительных, но доброкачественных новообразований.

Цель. Оценка дерматоскопических изменений и количества вырезаний доброкачественных меланоцитарных невусов и злокачественной меланомы кожи в длительном мониторинге пациентов с высоким риском с помощью цифровой дерматоскопии.

Методы. Были ретроспективно проанализированы цифровые дерматоскопические снимки 2015 атипичных меланоцитарных невусов у 196 пациентов с высоким риском. Среди прочего, были собраны следующие данные по каждому невусу: изменения поверхности, общее строение, дерматоскопические особенности и распределение пигментации. Все опухоли с подозрением на меланому или обнаруживающие асимметрические изменения были вырезаны.

Результаты. В течение среднего времени мониторинга в 25 месяцев 128 (6,4%) всех невусов показали изменения размера или строения. 86% всех изменений у пациентов, сделавших более одного посещения, наблюдались при первом визите в ходе этого мониторинга. Тридцать три новообразования, обнаружившие изменения, были вырезаны, а две меланомы *in situ* и 31 меланоцитарный невус были диагностированы.

Заключения. Систематические наблюдения с использованием цифровой дерматоскопии обнаружили отсутствие морфологических изменений у подавляющего большинства меланоцитарных невусов. Вырезания проводились только в случаях асимметричного роста, асимметричных изменений пигментации или развития дерматоскопических особенностей, являющихся признаками меланомы. Количественный показатель, равный 33 новообразованиям, вырезанным для идентификации двух меланом *in situ*, кажется приемлемым и может быть уменьшен в дальнейшем.

Как простые, так и атипичные меланоцитарные невусы (МН) являются установленными факторами риска злокачественной меланомы кожи (ЗМК)¹ и рассматриваются как новообразования, в значительной пропорции (20-60%) предшествующие ЗМК.^{2,3} Такие пигментные явления, как количество обычных и атипичных МН, а также история пациента и его семьи в отношении ЗМК, используются для определения лиц с высоким риском.¹ Раннее обнаружение меланомы является обязательным условием для того, чтобы исключить прогрессирование заболевания до опухоли с метастазами.⁴ Было показано, что мониторинг пациентов с высоким риском может помочь обнаружить ранние тонкие ЗМК^{5,6}, и что скрининг в сравнении с затратами на него эффективен.⁷ Дерматоскопия (синоним: эпилюминесцентная микроскопия) была разработана для раннего обнаружения ЗМК, и она улучшила чувствительность и специфичность клинической диагностики ЗМК с 60% до более чем 90%.⁸⁻¹¹ Тем не менее, чувствительность и специфичность этого метода не достигает 100%, и для того, чтобы не пропустить случая меланомы, приходится вырезать определённый процент подозрительных, но доброкачественных новообразований. В Германии количество вырезанных МН на один диагноз меланомы равно 120 (Д-р Хайно Хюгель, Специализированная лаборатория дерматопатологии, Фридрихсхафен, Германия, лично переданная информация). Для уменьшения неоправданных вырезаний доброкачественных МН нужна дополнительная информация о биологическом поведении отдельных меланоцитарных опухолей. Цифровая дерматоскопия делает возможной лёгкую архивацию серий цифровых снимков кожных новообразований пациентов с многочисленными атипичными МН.¹² Настоящее исследование анализирует результаты четырёхлетних наблюдений пигментных новообразований кожи в нашей клинике с использованием цифровой дерматоскопии на пациентах с высоким риском ЗМК.

Пациенты и методы

Пациенты и план исследования

Настоящее исследование ретроспективно анализирует цифровые дерматоскопические изображения 2015 атипичных МН у 196 пациентов (58,2% мужчин в возрасте 7-78 лет (среднее отклонение 40,5 ± 16,3), посещающих Клинику пигментных новообразований кожи Отделения дерматологии

2 Цифровое дерматоскопическое наблюдение ЗМК, Ю. Бауэр и др.

Университета Тюбингена, Германия. Пациенты были включены в программу мониторинга вследствие синдрома атипичных невусов (САН) (n=168) или истории ЗМК (n=68). У сорока пациентов с САН также была история ЗМК. К САН относились пациенты, у которых было пять и более атипичных МН плюс 50 и более обычных МН.¹³ Атипичные МН должны были удовлетворять по крайней мере трём из следующих пяти критериев: диаметр ≥5 мм, неверно определяемая граница, неправильная форма границы, наличие в новообразовании разных цветов и одновременное присутствие узелковых и пятнистых элементов.¹³ Мониторинг был спланирован с периодами, длящимися от 6 месяцев (для пациентов с положительной историей меланомы и/или выраженным САН) до 12 месяцев (для пациентов с САН). Пациенты с ярко выраженными атипичными МН без подозрения на ЗМК делали повторное посещение через 3-6 месяцев. При первом посещении все опухоли с подозрением на ЗМК были сразу же удалены, что в результате составило 12 пигментных опухолей. Гистопатология выявила восемь ЗМК, один пигментный себорейный кератоз и три диспластических МН. Эти опухоли не были включены в анализ, так как они не являлись частью

мониторинга. Пациенты были осмотрены клинически, и все клинически атипичные МН были в дальнейшем изучены с помощью цифровой дерматоскопии. По каждому пациенту регистрировались следующие данные: пол, возраст, общее количество МН на всём теле, общее количество наблюдаемых МН, присутствие САН и истории ЗМК. Все новообразования, включённые в исследование, были в общем отнесены к неподозрительным на ЗМК. Все опухоли, показывающие асимметричный рост, асимметричные изменения пигментации или развитие дерматоскопических признаков меланомы были в течение мониторинга вырезаны и оценены гистопатологически.

Компьютерная дерматоскопия и оценка изменений в меланоцитарных опухолях

Для повседневных клинических исследований, а также для научных целей мы использовали систему FotoFinder dermoscope (TeachScreen Software, Бад Бирнбах, Германия – в настоящее время FotoFinder Systems GmbH, Бад Бирнбах, Германия: примечание перев.). Программное обеспечение этой системы позволяет легко отмечать локализацию и отслеживать в дальнейшем каждый атипичный МН. Снимки всех атипичных МН у пациентов были сделаны при 20-кратном увеличении и сохранены как файлы формата JPG. 20-30 наиболее атипичных МН были выбраны для наблюдения у пациентов с очень большим числом атипичных МН. Все снимки были изучены по крайней мере двумя специалистами, имеющими опыт в дерматоскопии (К.Г., Ю.Б. или А.Б.). По всем МН были собраны следующие данные: локализация (голова и шея, руки, ноги, туловище), даты первого и повторного осмотров, а также изменился или нет конкретный невус. Изменения были изучены и оценены исследователями путём прямого сравнения серии снимков каждого невуса. У тех невусов, которые показывали изменения, изучалась структура поверхности с помощью программы Moleanalyser¹² при первом и при последнем осмотре данного мониторинга. Для оценки изменения размера было принято пороговое значение $\pm 10\%$. Изменения структуры определялись следующим образом: (1) изменения общей структуры (изменения размера, симметрии, дерматоскопических особенностей или пигментации). Лёгкие изменения определялись как "небольшие изменения", а более сильным изменениям давалось определение "большие изменения"; (2) изменения дерматоскопических особенностей атипичных МН (ретикулярный, глобулярный или гомогенный рисунок, или их комбинации); и (3) распределение пигментации (равномерное, гипо- или гиперпигментация в центре, эксцентричная периферальная гипо- или гиперпигментация, или пятнистая пигментация) как недавно публиковалось.¹⁴

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS для Windows, выпуск 11.5 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Для двумерного анализа был использован двусторонний χ^2 -тест Пирсона. Для целей статистического анализа был принят порог значимости 0,05.

Результаты

Общие характеристики

С помощью цифровой дерматоскопии было исследовано 2015 меланоцитарных опухолей у 196 пациентов с высоким риском за средний период 25 месяцев (интервал 2-44, среднее отклонение 23,6 \pm 12,0). Общее количество МН на всём теле у семидесяти семи процентов всех пациентов находилось в пределах от 51 до 100. Число наблюдаемых МН у каждого пациента колебалось от 1 до 34 (в среднем 9, среднее отклонение 10,3 \pm 6,6). МН, включённые в данное исследование, находились в основном на туловище как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин было задокументировано значительно больше МН на ногах, чем у мужчин ($P < 0,001$). В целом, было

вырезано 33 новообразования в связи с тем, что они показывали асимметричный рост, новую эксцентричную гиперпигментацию или какие-либо дерматоскопические признаки, характерные для меланомы. Гистопатологически было диагностировано 23 диспластических МН, семь простых МН, один сложный МН (голубой невус плюс сложный невус) и две ЗМК in situ (Рис. 1). Одна из ЗМК in situ развилась в связи с обычным сложным МН.

Рост и регрессия у доброкачественных меланоцитарных невусов

128 (6,4%) из 2013 МН (без учёта ЗМК) обнаружили изменения: у 21 только структурные изменения без изменений размера, а 107 изменились в размере (90 увеличились, а 17 уменьшились). 90 растущих МН (4,5% всех МН) (Рис. 2а,б) увеличили площадь своей поверхности от 10,2% до 308,3% (среднее отклонение $54,1 \pm 52,2\%$). Рост был отмечен после периода от 3 до 35 месяцев (среднее отклонение $11,3 \pm 6,3$). 17 уменьшившихся МН (0,8% всех МН) потеряли от 12,9 до 44,2% своей первоначальной площади (среднее отклонение $22,7 \pm 9,2\%$). Регрессия была отмечена в промежутке между 3 и 6 месяцами (среднее отклонение $16,8 \pm 9,8$). Большинство изменений наблюдались в течение первых 16 месяцев мониторинга (Рис. 3), со средним интервалом по отношению к первым изменениям в $12,5 \pm 7,2$ месяца. У пациентов, которые сделали более одного посещения в течение мониторинга, изменились 88 МН, а 76 (86,4%) этих изменений были уже замечены при первом посещении. Двумерный анализ возможных факторов риска при росте или регрессии МН (Таблица 1) указывает значительно более высокий риск роста МН у более молодых пациентов ($P < 0,001$) при локализации МН на туловище ($P < 0,001$), а также для пациентов с положительной историей

© 2005 Британская Ассоциация дерматологов • Британский журнал дерматологии 2005

Цифровое дерматоскопическое наблюдение ЗМК, Ю. Бауэр и др. 3

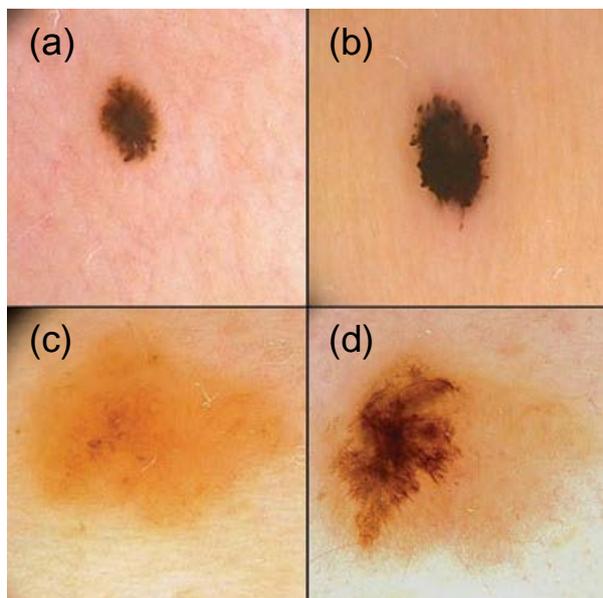


Рис. 1. (а) Меланома in situ с гомогенной тёмно-коричневой пигментацией и различными элементами структуры. При первом посещении не были обнаружены признаки ЗМК. (б) Рост на 63% за 4 месяца с развитием псевдоподов по периферии. (с) Светло-коричневый, слегка атипичный меланоцитарный невус при первом посещении (диаметр >5 мм, неправильная граница, одновременное

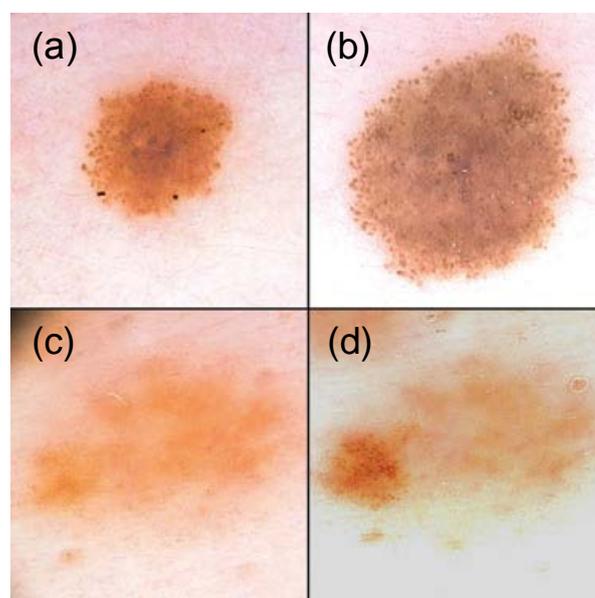


Рис. 2. (а, б) Симметричный рост площади поверхности меланоцитарного невуса на 177,5% в течение 22 месяцев мониторинга. (с, д) Атипичный меланоцитарный невус с равномерной пигментацией при первом посещении и эксцентричная пигментация 22 месяца спустя. Гистопатологически: диспластический меланоцитарный невус.

присутствие узелковых и пятнистых (по периферии) элементов. (d) Через 17 месяцев не отмечен рост общей площади. Сильно пигментированный участок с высокой атипичностью пигментной сети развился внутри уже существовавшего невуса с изменением пигментации на эксцентричную гипопигментацию. Гистопатологически: меланома *in situ*, связанная со сложным меланоцитарным невусом.

ЗМК ($P = 0,040$). Пол и наличие САН или большое число МН никогда не ассоциировались ни с повышенным риском роста МН, ни с их регрессией.

Структуральные изменения в доброкачественных меланоцитарных невусах

Структуральные изменения были классифицированы как небольшие в 71 и как большие в 57 из 128 изменившихся атипичных МН. В 107 новообразованиях эти структуральные изменения были связаны с ростом или с регрессией, как об этом сказано выше, а в 21 МН со структуральными изменениями площадь поверхности не изменилась. Вновь появившиеся морфологические особенности (глобулярные, ретикулярные или гомогенные элементы) были обнаружены в 21 МН, а в шести МН с ретикулярно-гомогенным рисунком были найдены отдельные глобулы и точки, что в результате определяло ретикулярно-глобулярно-гомогенный рисунок ($n = 5$). Распределение пигментации изменилось в 24 МН и осталось неизменным в 104 МН. Здесь самым распространённым изменением было развитие центральной гипопигментации в прежде равномерно пигментированных МН ($n = 4$). В двух МН развилась новая эксцентричная гиперпигментация (Рис. 2 с,d), и они были гистопатологически подтверждены как диспластические МН.

Меланомы *in situ*

Первая меланома *in situ* была найдена на груди 33-летней женщины и при первом посещении имела диаметр < 3 мм (Рис. 1a). Никаких специфических дерматоскопических структур, говорящих о ЗМК, не было, и был поставлен диагноз "сильно пигментированный атипичный невус". При повторном осмотре через 4 месяца был зафиксирован 63%-ный рост площади новообразования и обнаружены периферальные псевдоподы как признак ЗМК (Рис. 1b). Рост опухоли был относительно симметричным, пигментация была равномерно распределена при первом и втором осмотрах; морфологический рисунок был глобулярно-гомогенным с отдельными неправильными элементами сети при первом осмотре, а при втором осмотре эти элементы уже превратились в псевдоподы. Опухоль была вырезана, и диагноз "меланома *in situ*" был подтверждён. Вторая меланома *in situ* была связана со сложным МН и располагалась в верхней части спины пациента с САН. При первом осмотре это был светло-коричневый и лишь слегка атипичный МН (Рис. 1c). В связи с непокладистостью пациента, он неохотно появился снова только через 17 месяцев. При этом не был отмечен рост общей площади МН (Рис. 1d). Однако внутри существующего невуса развился сильно пигментированный участок. Таким образом, распределение пигментации изменилось с равномерной на эксцентрически гиперпигментированную. При первом и втором осмотрах морфологический рисунок был ретикулярно-гомогенным. Однако ретикулярный участок успел превратиться в ярко выраженную атипичную пигментную сеть. Общая архитектура полностью изменилась. Новообразование было вырезано, а гистопатология выявила меланому *in situ*, связанную с обычным МН.

4 Цифровое дерматоскопическое наблюдение ЗМК, Ю. Бауэр и др.

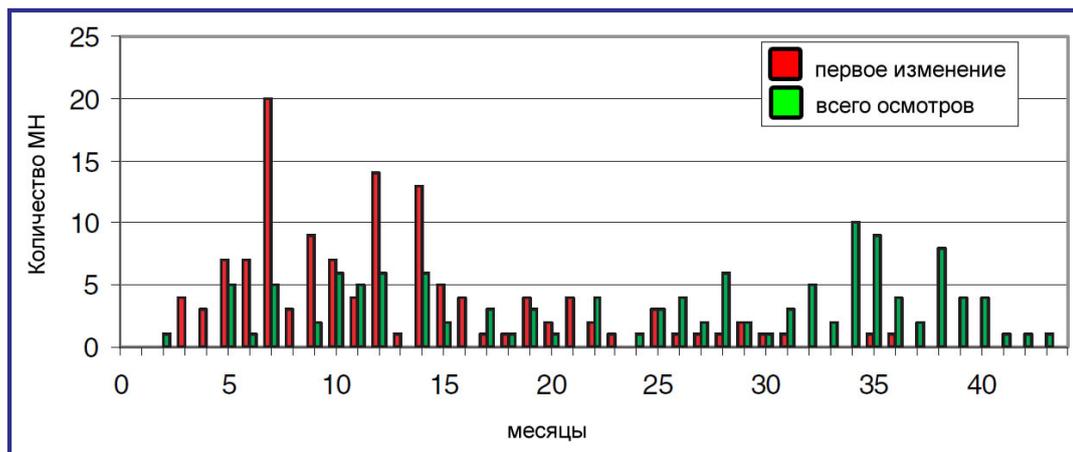


Рис. 3. Интервал времени до первого обнаруженного изменения (красный) и общая продолжительность мониторинга (зелёный) 128 меланоцитарных невусов (МН), показывающих изменения размера и общей архитектуры.

Таблица 1. Двумерный анализ возможных факторов риска роста и регрессии меланоцитарных невусов (двусторонний χ^2 -тест Пирсона)

	Рост			Регрессия		
	Да	Нет	Значение P	Да	Нет	Значение P
Мужчины	51	1046		6	1091	
Женщины	39	877	0,673	11	905	0,110
Синдром атипичных невусов						
Да	88	1837		17	1908	
Нет	2	86	0,308	0	88	0,376
История меланомы кожи						
Да	18	579		7	590	
Нет	72	1344	0,040	10	1406	0,296
Общее число меланоцитарных невусов ^a						
≤50	24	555		7	572	
>50	65	1349	0,658	10	1404	0,269
Общее число меланоцитарных невусов ^a						
≤100	69	1384		12	1441	
>100	20	520	0,315	5	535	0,829
Локализация ^b						
Туловище	77	1376		13	440	
Конечности	10	521	<0,001	4	527	0,762
Возраст, квартилей (лет)						
0-28	44	461		8	497	
29-37	22	458		1	479	
38-47	10	492		2	500	
≥48	14	512	<0,001	6	520	0,061

^aПо 20 пациентам не было сведений об общем количестве меланоцитарных невусов.
^bисключая голову и шею

Дискуссия

Пациенты с САН, множественными МН, наследственной ЗМК или историей ЗМК имеют высокий риск развития ЗМК.¹ Невозможно предсказать, какие именно общие или атипичные МН могут превратиться в ЗМК. Вырезание всех атипичных новообразований у многих пациентов с САН кажется необоснованным и может быть связано со значительными косметическими повреждениями, осложнениями и стоимостью.¹⁵ Существует общее согласие о том, что эти пациенты должны проходить периодический осмотр для раннего обнаружения ЗМК.^{5,6,16,17} Для наблюдения пациентов с САН используется фотографирование всего тела, позволяющее отслеживать рост и появление новых пигментных опухолей.^{18,19} Обнаружение ранней ЗМК маленького размера особенно затруднительно.²⁰⁻²² Дерматоскопия существенно улучшила чувствительность и специфичность по сравнению с клинической диагностикой ЗМК.⁸⁻¹¹ Однако чувствительность не достигает 100%, и вследствие этого некоторые лишённые признаков ЗМК могут быть пропущены.²³ Таким образом, определённый процент подозрительных доброкачественных новообразований должен вырезаться, чтобы не пропустить случая ЗМК. В настоящее время в Германии соотношение вырезанных МН к диагностированной меланоме составляет 120:1 (Д-р Хайно Хюгель, Специализированная лаборатория дерматопатологии, Фридрихсхафен, Германия, лично переданная информация). Определённый процент этих доброкачественных невусов удаляется по косметическим показаниям или в связи с историей травм, но подавляющее большинство всё же вырезается вследствие их атипичности и для исключения меланомы. Одно итальянское исследование, проведённое отделением дерматологии, сообщило, что у пользователей дерматоскопии соотношение вырезанных доброкачественных МН и ЗМК было 1 ЗМК на 4,3 МН, тогда как у тех, кто не пользовался дерматоскопией, оно было 1 ЗМК на 14,4 МН.²⁴ Для уменьшения ненужных вырезаний доброкачественных МН необходима дополнительная информация. Мониторинг пигментных новообразований с помощью цифровой дерматоскопии может сделать возможным обнаружение даже минимальных изменений размеров и дерматоскопических особенностей, которые не видны на обычных фотоснимках¹⁵, и которые могут помочь диагностировать ЗМК, кажущиеся лишёнными необходимых признаков.^{23,25}

Несколько исследований изучали использование цифровой дерматоскопии для длительного наблюдения меланоцитарных опухолей (Таблица 2). Почти все исследования показали количество случаев ЗМК ниже 1% (от 0^{26,27} до 0,6%²⁸). Пропорция изменяющихся новообразований демонстрирует широкий интервал значений, от 3,8%²⁸ до 69,0%.²⁶ Это можно объяснить различиями в общем времени мониторинга опухолей, которое колеблется от 6 месяцев²⁶ до 36 месяцев.²⁹ Можно ожидать, что в течение длительного мониторинга покажут изменения больше новообразований и разовьётся больше ЗМК. Тем не менее, при обзоре опубликованных данных (Таблица 2) только один этот фактор не объясняет разницу в характере наблюдаемых изменений. Более важным фактором может быть различное определение термина "изменения". Некоторые исследования изучают только новообразования со "значительными изменениями"¹⁵, а другие анализируют увеличение общей пигментации без учёта структуральных изменений и изменений размеров и архитектуры.²⁶ Однако изменения общей пигментации могут вполне вероятно происходить в связи сезонными факторами.²⁶ Другое исследование, изучающее исключительно простые невусы, нашло, что рост находится в обратно пропорциональной зависимости от возраста, и не обнаружило ни одной ЗМК.³⁰ В отличие от низкого показателя ЗМК, развивающихся в вышеупомянутых длительных мониторинговых

Таблица 2. Исследования, анализировавшие мониторинг меланоцитарных невусов с помощью цифровой дерматоскопии

Исследования	Общее количество новообразований	Количество изменяющихся новообразований	Количество случаев меланомы	Среднее общее время мониторинга (м-цев)
Браун и др., 1998 ²⁶	113	78 (69,0%)	0	6
Киттлер и др., 2000 ¹⁵	1862	75 (4,0%)	8 (0,4%)	12,6
Мензис и др., 2001 ²³	318	61 (19,2%)	7 (2,2%)	3
Шиффнер и др., 2003 ²⁷	272	95 (34,9%)	0	24
Робинсон и Николофф, 2004 ²⁹	3482	193 (5,5%)	4 (0,1%)	36,2
Хенсле и др., 2004 ²⁸	2939	112 (3,8%)	17 (0,6%)	18
Настоящее исследование	2015	130 (6,5%)	2 (0,1%)	25

исследованиях, краткосрочный мониторинг в течение 3 месяцев показал изменения в 19% из 318 атипичных новообразований, и было обнаружено семь ЗМК (2% от всех 318 новообразований).²³ Эту высокую пропорцию изменившихся новообразований можно объяснить выбором в данном краткосрочном исследовании (Мензис и др., 2001 г. – *прим. перев.*) таких случаев, которые могли быть сильно атипичными, или у которых уже была история изменений. Наше исследование, с низким показателем изменений (6%) и только двумя меланомами *in situ*, появившимися в течение среднего 25-месячного периода мониторинга, принесло примерно такие же результаты, как вышеупомянутые долгосрочные мониторинговые исследования. Изменения касались в основном симметричного роста или регрессии, а также лёгких вариаций дерматоскопических структур или пигментации.

Это ставшее уже стандартным представление МН, о которых сообщают вышеупомянутые длительные мониторинговые исследования, и в том же контексте наше исследование, говорит о том, что цифровая дерматоскопия прекрасно отвечает задачам мониторинга таких пациентов. Ведение пациентов с высоким риском и серийными вырезаниями было бы более полезным в случае быстро изменяющихся опухолей, отличающихся высокой скоростью злокачественной трансформации. В отличие от этого, риск злокачественной трансформации МН очень низок, так как только одна ЗМК развивается из тысяч простых МН и сотен атипичных МН.^{31,32} Поэтому нашим подходом является выполнение длительного мониторинга пациентов с САН и лишь слегка атипичными МН. В нашем исследовании 86% всех изменений у пациентов, которые сделали более одного посещения, наблюдались при первом же посещении в ходе мониторинга. Если при первом посещении обнаруживалось сильно атипичное МН без подозрения на ЗМК, назначался следующий осмотр через 3-6 месяцев. Было уже показано, что в течение в среднем 3-месячного наблюдения 318 подозрительных или изменяющихся меланоцитарных опухолей все семь ранних ЗМК обнаружили изменения²³, и ни один случай меланомы не был пропущен. Таким образом, 3 месяца могут быть относительно надёжным периодом наблюдения при ранней ЗМК. Тем не менее, формальных оснований для такого утверждения нет.²³ Если через 3-6 месяцев изменения не наблюдались, следующий осмотр назначался через 12 месяцев. Все опухоли, подозрительные на ЗМК, немедленно вырезались. Целью такого подхода было обеспечение низкого показателя неоправданного хирургического вмешательства путём достижения высокой чувствительности и специфичности. Мы произвели только 33 вырезания из 2015 наблюдаемых опухолей. Одно из исследований показало, что

изучение повторных снимков значительно увеличило точность диагностики и специфичность у всех исследователей и уменьшило количество вырезаний у самых опытных читателей.³³ Так как FotoFinder dermoscope позволял нам производить цифровую съёмку множества пигментных новообразований за считанные минуты, это метод не требовал большого количества времени. Клиническое обследование всей поверхности тела и анализ примерно 30 новообразований с помощью цифровой дерматоскопии заняли примерно 10-15 минут.

Наш подход к наблюдению пациентов с высоким риском ЗМК всё же не может быть рекомендован к широкому использованию, так как настоящее исследование имело ряд ограничений. (1) Это было ретроспективное исследование, и оно не сравнивало цифровой дерматоскопический мониторинг с другими методами - например, с обычной фотографией. Тем не менее, мы думаем, что дерматоскопический мониторинг лучше клинической фотографии, так как дерматоскопия обладает более высокой чувствительностью и чувствительностью по сравнению с клинической диагностикой¹¹ и обнаруживает намного более детальные изменения.¹⁵ (2) Не все изменяющиеся новообразования были вырезаны, и поэтому отсутствовал контроль за тем, были ли пропущены ЗМК, которые не показывали изменений и признаков. Все дерматоскопические снимки были просмотрены по меньшей мере двумя исследователями с высоким опытом дерматоскопии, и все сомнительные новообразования были вырезаны. Поэтому мы считаем, что ни одна ЗМК не была пропущена. (3) Исследование было проведено экспертами в области дерматологии, и его результаты не могут пересматриваться неопытными исследователями. Изучение рисков и выгод последовательного фотографирования кожных новообразований обнаружило, что пороговый уровень решения о вырезании повышается, если есть возможность повторного исследования.³³ Об этом эффекте говорили в среде опытных исследователей. Таким образом, некоторые ЗМК могут быть пропущены при первом осмотре, однако неопытные исследователи обычно более осторожны и выполняют вырезание в первое же посещение. (4) Краткосрочный мониторинг атипичных новообразований, которые могли быть вырезаны без дальнейшего наблюдения, должен базироваться на полном согласии между доктором и пациентом о том, что мониторинг будет носить обязательный характер, и что может случиться небольшая задержка вырезания начальных форм ЗМК. Мы назначаем посещение для следующего осмотра перед тем, как пациент покинет отделение; пациенты подробно информируются нами о преимуществах и рисках мониторинга. По нашему опыту, >90% всех пациентов являлись на следующий осмотр. В некоторых случаях случались задержки на несколько недель. Тем не менее, другие исследования докладывают о случаях несговорчивости пациентов, когда только 46% из них посещали повторный осмотр.²⁷

В заключение, мы полагаем, что прогресс цифровой дерматоскопии особенно полезен для скрининга невусов у пациентов с высоким риском развития ЗМК. Наш подход к наблюдению пациентов с высоким риском ЗМК соединяет вырезание пигментных опухолей с большим подозрением на ЗМК,

© 2005 Британская Ассоциация дерматологов • Британский журнал дерматологии 2005

6 Цифровое дерматоскопическое наблюдение ЗМК, Ю. Бауэр и др.

3-6-месячный мониторинг сильно атипичных МН без признаков ЗМК, удаление которых может быть неоправданным, и ежегодный осмотр умеренно атипичных МН. Пациент должен дать согласие, что при этом подходе, ведущем к уменьшению вырезаний МН, регулярные осмотры являются обязательными. В настоящем исследовании МН были относительно стабильны, и были обнаружены только два ЗМК в неинвазивной фазе. По нашему опыту, такой подход ведёт к небольшому числу

неоправданных вырезаний. Мы произвели только 33 вырезания у 96 пациентов с высоким риском в течение среднего двухлетнего периода мониторинга и диагностировали две ЗМК in situ и 31 МН. Тем не менее, этот подход должен пройти дальнейшую оценку в сравнительных проспективных исследованиях.

Литература

1. Ю. Бауэр, К. Гарбе. Появившийся меланоцитарный невус как фактор риска в развитии меланомы. Подробный обзор эпидемиологических данных. Журнал "Исследование пигментных клеток", 2003 г., № 16, стр. 297-306.
2. У. Х. Дж. Кларк, Д. Е. Элдер, Д. Гуэрри и др. Исследование развития опухолей: предшествующие новообразования поверхностной локализации и узелковая меланома. Журнал "Патология человека", 1984 г., № 15, стр. 1147-1165.
3. Т. М. Скендер-Колнинэс, Д. Р. Инглиш, П. Дж. Хинэн. Доброкачественные меланоцитарные новообразования: маркеры риска или предтечи меланомы кожи? Журнал Американской Академии дерматологии, 1995 г., № 33, стр. 1000-1007.
4. А. Блум, К. У. Бранд, У. Эльвангер и др. Понимание и раннее обнаружение меланомы кожи: анализ факторов, связанных с задержкой лечения. Британский журнал дерматологии, 1999 г., № 141, стр. 783-787.
5. Р. М. Мак-Кай, П. Мак-Хенри, Д. Хоул. Ускоренное обнаружение меланомы кожи с проспективным наблюдением в группах высокого риска. "Ланцет", 1993 г., № 341, стр. 1618-1620.
6. Дж. Д. Мэри, У. Х. Дж. Кларк, Д. Гуэрри и др. Скрининг и мониторинг пациентов с высоким риском злокачественной меланомы приводит к обнаружению ранней стадии заболевания. Журнал Американской Академии дерматологии, 1990 г., № 22, стр. 1042-1048.
7. К. Э. Фридберг, Э. К. Геллер, Д. Р. Миллер и др. Скрининг для обнаружения злокачественной меланомы: анализ соотношения "стоимость-эффективность". Журнал Американской Академии дерматологии, 1999 г., № 41, стр. 738-745.
8. Х. Пехамбергер, М. Биндер, А. Штайнер и др. Эпилюминесцентная микроскопия in vivo: улучшение ранней диагностики меланомы. Журнал исследовательской дерматологии, 1993 г., № 100, стр. 356-362.
9. Х. П. Соьер, Дж. Смолли, Г. Ляйтингер и др. Диагностическая надёжность дерматоскопических критериев при обнаружении злокачественной меланомы. Журнал "Дерматология", 1995 г., № 190, стр. 25-30.
10. Дж. Ардженциано, Х. П. Соьер, С. Кименти и др. Дерматоскопия пигментных новообразований кожи: результаты консенсусной конференции в Интернете. Журнал Американской Академии дерматологии, 2003 г., № 48, стр. 679-693.
11. Х. Киттлер, Х. Пехамбергер, К. Вольф и др. Точность диагностики в дерматоскопии. Журнал "Ланцет-онкология", 2002 г., № 3, стр. 159-165.
12. А. Блум, Х. Людтке, У. Эльвангер и др. Цифровой анализ изображений в диагностике меланомы кожи. Разработка высокоэффективного компьютерного алгоритма на основе анализа 837 меланоцитарных новообразований. Британский журнал дерматологии, 2004 г., № 151, стр. 1029-1038.
13. К. Гарбе, П. Буттнер, Й. Вайсс и др. Факторы риска в развитии меланомы кожи и критерии идентификации лиц с повышенным риском: мультицентровое контрольное исследование случаев из Центральной регистратуры злокачественной меланомы Немецкого дерматологического Общества. Журнал исследовательской дерматологии, 1994 г., № 102, стр. 695-699.

14. Р. Хофманн-Велленхоф, А. Блюм, И. Х. Вольф и др. Дерматоскопическая классификация атипичных меланоцитарных невусов (невусов Кларка). Журнал "Архивы дерматологии", 2001 г., № 137, стр. 1575-1580.
15. Х. Киттлер, Х. Пехамбергер, К. Вольф и др. Наблюдение меланоцитарных новообразований кожи с помощью цифровой эпилюминесцентной микроскопии: признаки изменений, наблюдаемых в ранней меланоме, атипичных невусах и простых невусах. Журнал Американской Академии дерматологии, 2000 г., № 43, стр. 467-476.
16. С. М. Ришар, Ф. Д'Амико, Э. Р. Роудс. Меланома кожи: наблюдение пациентов и прогрессия опухолей. Журнал Американской Академии дерматологии, 1998 г., № 39, стр. 571-577.
17. А. Д. Тирстен, К. М. Грин, А. В. Копф и др. Проспективный мониторинг для выявления злокачественной меланомы у пациентов с синдромом атипичных невусов (диспластических невусов). Журнал дерматологической хирургии и онкологии, 1991 г., № 17, стр. 44-48.
18. Э. К. Холперн, Э. Э. Маргхуб, Т. У. Биэлоглоу и др. Стандартизированное позиционирование пациентов (позы) при фотографировании всей поверхности кожи тела. Журнал Американской Академии дерматологии, 2003 г., № 49, стр. 593-598.
19. Э. Р. Роудс. Стратегия вмешательства для предотвращения летальности меланомы кожи: использование дерматологической фотографии в помощь наблюдению лиц с высоким риском. Журнал Американской Академии дерматологии, 1998 г., № 39, стр. 262-267.
20. К. Бенелли, Е. Росчетти, В. Дал Поццо. Дерматоскопическая (7FFM) или клиническая (ABCDE) диагностика меланомы маленького размера. Европейский журнал дерматологии, 2000 г., № 10, стр. 282-287.
21. А. Гонзалес, Э. Дж. Уэст, Дж. В. Пита и др. Инвазивные меланомы небольшого диаметра: клинические и патологические характеристики. Журнал "Патологии кожи", 1996 г., № 23, стр. 126-132.
22. Х. М. Шоу, У. Х. Мак-Карти. Злокачественная меланома небольшого диаметра: рутинная диагностика в Новом Южном Уэльсе, Австралия. Журнал Американской Академии дерматологии, 1992 г., № 27, стр. 679-682.
23. С. У. Мензис, А. Гутенев, М. Аврамидис и др. Краткосрочный цифровой микроскопический мониторинг поверхности атипичных или изменяющихся меланоцитарных новообразований. Журнал "Архивы дерматологии", 2001 г., № 137, стр. 1583-1589.
24. П. Каоли, В. Де Джорджи, Е. Крочетти и др. Улучшение соотношения "злокачественные/доброкачественные" в удалённых меланоцитарных новообразованиях в "эру дерматоскопии": ретроспективное исследование, 1997-2001. Британский журнал дерматологии, 2004 г., № 150, стр. 687-692.
25. С. У. Мензис, К. Ингвар, К. А. Кротти и др. Частота и морфологические характеристики инвазивных меланом с отсутствием специфических микроскопических особенностей поверхности. Журнал "Архивы дерматологии", 1996 г., № 132, стр. 1178-1182.
26. Р. П. Браун, Э. Лемонье, Ж. Гвилло и др. Два типа изменений рисунка, обнаруженные при мониторинге доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи с помощью цифровой эпилюминесцентной микроскопии. Журнал "Исследования меланомы", 1998 г., № 8, стр. 431-437.
27. Р. Шиффнер, Й. Шиффнер-Роз, М. Ландталер и др. Длительный дерматоскопический мониторинг меланоцитарных невусов: клинический результат и сотрудничество пациентов. Британский журнал дерматологии, 2003 г., № 149, стр. 79-86.
28. Х. А. Хенсле, К. Венте, Х. П. Бертш и др. Результаты программы наблюдений пациентов с высоким риском злокачественной меланомы с использованием цифровой и традиционной дерматоскопии. Европейский журнал по предотвращению рака, 2004 г., № 13, стр. 133-138.
29. Дж. К. Робинсон, Б. Дж. Николофф. Мониторинг пациентов с высоким риском с помощью цифровой эпилюминесцентной микроскопии. Журнал "Архивы дерматологии", 2004 г., № 140, стр. 49-56.
30. Х. Киттлер, М. Зельтенхайм, М. Давид и др. Частота и характеристики растущих простых меланоцитарных невусов. Журнал "Архивы дерматологии", 2000 г., № 136, стр. 316-320.

31. Ю. Бауэр, К. Гарбе. Оценка риска злокачественной трансформации меланоцитарных невусов. Журнал "Архивы дерматологии", 2004 г., № 140, стр. 127.
32. Х. Цао, К. Бевона, У. Гоггинс и др. Скорость превращения новообразований (меланоцитарных невусов) в меланому кожи. Оценка на основе данных, полученных при изучении населения. Журнал "Архивы дерматологии", 2003 г., № 139, стр. 282-288.
33. Х. Киттлер, М. Биндер. Риски и выгоды последовательного фотографирования меланоцитарных новообразований кожи у пациентов со множественными атипичными невусами. Журнал "Архивы дерматологии", 2001 г., № 137, стр. 1590-1595.

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.

Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy

J. Bauer, A. Blum, U. Strohäcker and C. Garbe

Department of Dermatology, Eberhard-Karls-University, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen, Germany

Summary

Correspondence

Jürgen Bauer.

E-mail: mail@j-bauer.de

Accepted for publication

5 August 2004

Key words:

atypical melanocytic naevi, atypical mole syndrome, cutaneous malignant melanoma, dermoscopy, follow-up

Conflict of interest:

None declared.

Background Dermoscopy has improved the sensitivity and specificity of clinical diagnosis of melanoma from 60% to over 90%. However, in order not to miss melanoma a certain percentage of suspicious but benign lesions has to be excised.

Objectives To evaluate the dermoscopic changes and the rates of excision in benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanoma in long-term follow-up of high-risk patients using digital dermoscopy.

Methods Digital dermoscopic images of 2015 atypical melanocytic naevi in 196 high-risk patients were analysed retrospectively. Among others, the following data were collected for each naevus: changes in surface area, overall architecture, dermoscopic patterns and distribution of pigmentation. All tumours suspicious for melanoma or showing asymmetrical changes were excised.

Results During a median follow-up time of 25 months 128 (6.4%) of all naevi showed changes in size or architecture. Eighty-six per cent of all changes in patients who attended more than one visit were observed at the first follow-up visit. Thirty-three lesions showing changes were excised and two melanomas in situ and 31 melanocytic naevi were diagnosed.

Conclusions Follow-up examinations using digital dermoscopy revealed unchanged morphology in the large majority of melanocytic naevi. Excisions were only performed in cases of asymmetrical growth, asymmetrical changes of pigmentation, or development of dermoscopic features indicative of melanoma. The ratio of 33 lesions excised in order to identify two melanomas in situ seems reasonable and may be further reduced in future.

Common as well as atypical melanocytic naevi (MN) are established risk factors for cutaneous malignant melanoma (CMM),¹ and are considered to be precursor lesions of a substantial proportion (20–60%) of CMM.^{2,3} Pigmentary features such as number of common and atypical MN, and patient and family history of CMM, have been used to define persons at high risk.¹ Early detection of CMM is mandatory to avoid progression to metastatic disease.⁴ It has been shown that surveillance of high-risk patients can help to detect early thin CMM^{5,6} and that screening is cost effective.⁷

Dermoscopy (synonym: epiluminescence microscopy) has been developed for the early detection of CMM, and has improved sensitivity and specificity of clinical diagnosis of CMM from 60% to over 90%.^{8–11} However, sensitivity and specificity of the method do not reach 100% and in order not to miss CMM a certain percentage of suspicious but benign lesions has to be excised. In Germany the excision rate is currently about 120 MN in relation to the diagnosis of one single

melanoma (Dr Heino Hügel, Referral Laboratory of Dermatopathology, Friedrichshafen, Germany, personal communication). To reduce unnecessary excisions of benign MN additional information on the biological behaviour of individual melanocytic tumours is needed. Digital dermoscopy enables easy archiving of sequential digital images of skin lesions in patients with numerous atypical MN.¹² The present study analyses the results of 4 years' surveillance in our pigmented skin lesion clinic using digital dermoscopy in patients at high risk for CMM.

Patients and methods

Patients and study design

The present study retrospectively analysed digital dermoscopic images of 2015 atypical MN in 196 patients (58.2% males) aged 7–78 years (mean \pm SD 40.5 \pm 16.3) attending the

pigmented skin lesion clinic of the Department of Dermatology in Tübingen, Germany. Patients were included in the follow-up because of atypical mole syndrome (AMS) ($n = 168$) or a history of CMM ($n = 68$). Forty patients with AMS also had a history of CMM. AMS was defined as five or more atypical MN plus 50 or more common MN.¹³ Atypical MN had to fulfil at least three of the following five criteria: diameter ≥ 5 mm, ill-defined border, irregular border, varying colours within the lesion, and simultaneous presence of papular and macular components.¹³ Follow-up was scheduled in intervals ranging from 6 months (positive melanoma history and/or pronounced AMS) to 12 months (patients with AMS). Patients with highly atypical MN without suspicion for CMM revisited after 3–6 months. All tumours suspicious for CMM at first visit were initially removed, resulting in excision of 12 pigmented tumours. Histopathology revealed eight CMMs, one pigmented seborrhoeic keratosis and three dysplastic MN. These tumours were not included in the analysis as they were not part of the follow-up. Patients were investigated clinically, and all clinically atypical MN were studied further using digital dermoscopy. For each patient the following data were collected: sex, age, estimated total body number of MN, total number of MN followed up, presence of AMS and history of CMM. All lesions included in the study were overall judged not suspicious for CMM. All tumours showing asymmetrical growth, asymmetrical changes of pigmentation, or development of dermoscopic features of melanoma during follow-up were excised and evaluated by histopathology.

Computed dermoscopy and evaluation of changes in melanocytic tumours

For routine clinical investigation as well as for scientific purposes we used a **FotoFinder dermoscope** (TeachScreen Software, Bad Birnbach, Germany). The software allows for an easy allocation and follow-up of individual atypical MN. Images of all atypical MN of patients were taken at 20-fold magnification and stored as jpg files. The 20–30 most atypical MN were selected for follow-up in patients with a very high number of atypical MN. All images were evaluated at least by two persons experienced in dermoscopy (C.G., J.B. or A.B.). The following data were collected for all MN: localization (head and neck, arms, legs, trunk), date of first and follow-up examinations, and whether a naevus had changed or had remained unchanged. The latter was judged by the investigators directly by comparing the follow-up images of each naevus. In naevi showing changes, surface area was determined using the software Mole Analyser¹² at the first and final follow-up examinations. For changes in size a threshold level of $\pm 10\%$ was assumed. Architectural changes were also assessed: (i) changes in the overall architecture (changes in shape, symmetry, dermoscopic features or pigmentation). Subtle changes were categorized as ‘minor changes’ and more evident changes as ‘major changes’; (ii) changes in the dermoscopic patterns of atypical MN (reticular, globular or homogeneous patterns, or combinations of these); and (iii) distribution of pigmentation

(uniform, central hypopigmented or hyperpigmented, eccentric peripheral hypopigmented or hyperpigmented, or patchy pigmentation) as published recently.¹⁴

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows, release 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). For bivariate analysis a two-sided Pearson's χ^2 test was used. Throughout the statistical analysis a significance level of 0.05 was assumed.

Results

General characteristics

Using digital dermoscopy a total of 2015 melanocytic tumours was followed up in 196 high-risk patients for a median of 25 months (range 2–44, mean \pm SD 23.6 \pm 12.0). Seventy-seven per cent of all patients had an estimated total body number of MN between 51 and 100. The number of MN followed up in each patient ranged from one to 34 (median 9, mean \pm SD 10.3 \pm 6.6). The MN included in the study were localized mainly on the trunk in males as well as in females. However, in females significantly more MN were documented on the legs than in males ($P < 0.001$). Overall, 33 lesions were excised because they showed asymmetrical growth, newly developed eccentric hyperpigmentation, or any dermoscopic structures associated with melanoma. Histopathologically, 23 dysplastic MN, seven common MN, one combined MN (blue naevus plus compound MN) and two CMM in situ were diagnosed (Fig. 1). One of the CMM in situ developed in association with a common compound MN.

Growth and regression in benign melanocytic naevi

From the 2013 MN (excluding CMM) 128 (6.4%) showed changes: 21 only architectural changes without change of size and 107 changed in size (90 grew, 17 regressed). The 90 growing MN (4.5% of all MN) (Fig. 2a,b) increased in surface area between 10.2% and 308.3% (mean \pm SD 54.1 \pm 52.2%). Growth was observed after a period of 3–35 months (mean \pm SD 11.3 \pm 6.3). The 17 regressing MN (0.8% of all MN) lost between 12.9% and 44.2% of their initial surface area (mean \pm SD 22.7 \pm 9.2%). Regression was observed between 3 and 36 months (mean \pm SD 16.8 \pm 9.8). Most changes were observed within the first 16 months of follow-up (Fig. 3), with a mean \pm SD interval to the first changes of 12.5 \pm 7.2 months. In patients who attended more than one follow-up visit 88 MN changed, and 76 (86.4%) of these changes were already detected at first follow-up visit. Bivariate analysis of possible risk factors for growth and regression of MN (Table 1) showed a significantly higher risk for MN growth in younger patients ($P < 0.001$), for MN localized on the trunk ($P < 0.001$), and for patients with a positive history

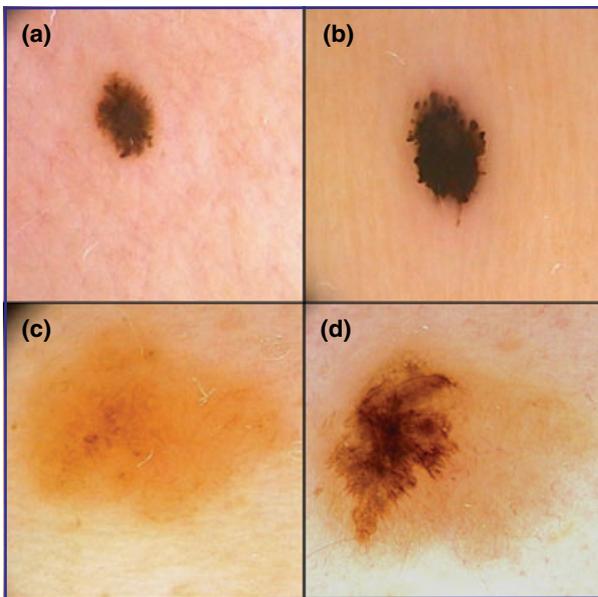


Fig 1. (a) Melanoma in situ with homogeneous dark brown pigmentation and discrete elements of network. At first visit no signs of cutaneous malignant melanoma were detected. (b) Sixty-three per cent growth of the surface area after 4 months and development of peripheral pseudopods. (c) Light brown slightly atypical melanocytic naevus at first visit (diameter > 5 mm, irregular border, simultaneous presence of central papular and peripheral macular components). (d) No growth of the overall surface area 17 months later. A heavily pigmented area with a highly atypical pigmented network developed within the pre-existing naevus, changing pigmentation to eccentric hyperpigmentation. Histopathology: melanoma in situ associated with a compound melanocytic naevus.

of CMM ($P = 0.040$). Sex and presence of AMS or high numbers of MN were neither associated with an increased risk for MN growth nor with regression.

Architectural changes in benign melanocytic naevi

Architectural changes were classified as minor in 71 and as major in 57 of the 128 changing atypical MN. In 107 lesions these architectural changes were associated with growth or regression as reported above and in 21 MN with architectural changes surface area was unchanged. Newly developed morphological features (globular, reticular or homogeneous patterns) were found in 21 MN, and in six MN a feature was lost. Most frequently in atypical MN with the reticular-homogeneous pattern additional globules or dots were observed, resulting in a reticular-globular-homogeneous pattern ($n = 5$). The distribution of pigmentation changed in 24 MN and remained unchanged in 104 MN. Here the most common change was the development of central hyperpigmentation in previously uniformly pigmented MN ($n = 4$). Two MN newly developed an eccentric hyperpigmentation (Fig. 2c,d), and were histopathologically proven to be dysplastic MN.

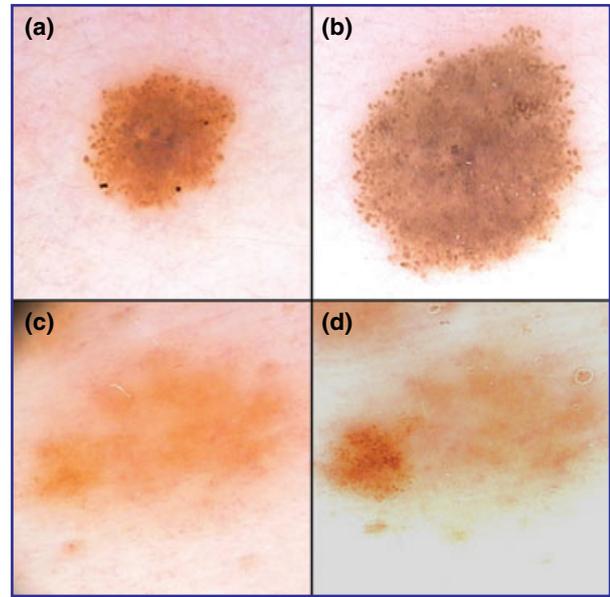


Fig 2. (a,b) Symmetrical 177.5% growth of the surface area of a melanocytic naevus with a globular pattern during 22 months of follow-up. (c,d) Atypical melanocytic naevus with uniform pigmentation at first visit and eccentric hyperpigmentation 22 months later. Histopathology: dysplastic melanocytic naevus.

Melanomas in situ

The first melanoma in situ was located on the chest of a 33-year-old woman and had a diameter < 3 mm at first visit (Fig. 1a). There were no specific dermoscopic structures indicative for CMM and a heavily pigmented atypical MN was diagnosed. At first follow-up after 4 months a 63% growth of the surface area of the lesion and peripheral pseudopods as a feature of CMM were detected (Fig. 1b). The tumour growth was relatively symmetrical, pigmentation was uniformly distributed at the first and second visits, and the morphological pattern was globular-homogeneous with discrete elements of network at the first visit, the latter were replaced by pseudopods at the second visit. The tumour was excised and melanoma in situ was diagnosed.

The second melanoma in situ was associated with a compound MN and was located on the upper back of a patient with AMS. At the first visit a light brown slightly atypical MN was seen (Fig. 1c). Owing to limited compliance, the patient presented again tardily after 17 months. No growth of the overall surface area of the associated MN was recorded (Fig. 1d). However, a heavily pigmented area developed within the pre-existing naevus. Thus, the distribution of pigmentation changed from uniform to eccentric hyperpigmented. The morphological pattern was reticular-homogeneous at the first and second visits. However, the reticular area shifted into a severely atypical pigmented network. The overall architecture was completely changed. The lesion was excised and histopathology revealed a melanoma in situ associated with a common MN.

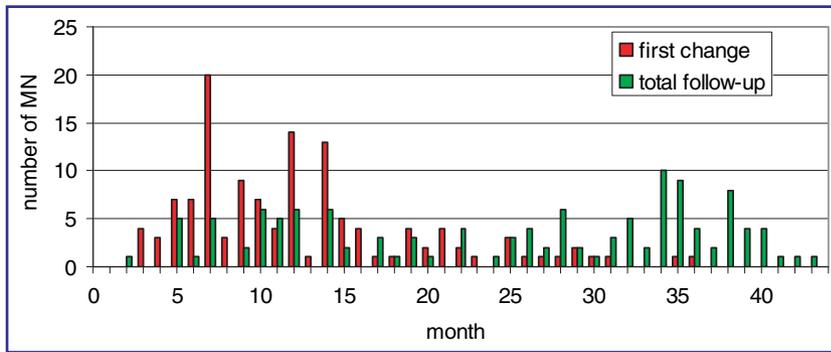


Fig 3. Time period to the first observed change (red) and total follow-up time (green) of the 128 melanocytic naevi (MN) showing changes in size or overall architecture.

Table 1 Bivariate analysis of possible risk factors for melanocytic naevus growth and regression (two-sided Pearson's χ^2 test)

	Growth			Regression		
	Yes	No	P-value	Yes	No	P-value
Male	51	1046		6	1091	
Female	39	877	0.673	11	905	0.110
Atypical mole syndrome						
Yes	88	1837		17	1908	
No	2	86	0.308	0	88	0.376
History of cutaneous melanoma						
Yes	18	579		7	590	
No	72	1344	0.040	10	1406	0.296
Total no. of melanocytic naevi ^a						
≤ 50	24	555		7	572	
> 50	65	1349	0.658	10	1404	0.269
Total no. of melanocytic naevi ^a						
≤ 100	69	1384		12	1441	
> 100	20	520	0.315	5	535	0.829
Localization ^b						
Trunk	77	1376		13	1440	
Extremities	10	521	< 0.001	4	527	0.762
Age quartile (years)						
0–28	44	461		8	497	
29–37	22	458		1	479	
38–47	10	492		2	500	
≥ 48	14	512	< 0.001	6	520	0.061

^aFor 20 patients no estimated total number of melanocytic naevi was available; ^bexcluding head and neck.

Discussion

Patients with AMS, multiple MN, familial CMM, or a history of CMM are at high risk of developing CMM.¹ It cannot be predicted which specific common or atypical MN may progress to CMM. Excision of all atypical lesions seems to be impracticable in many patients with AMS, and would be associated with significant disfigurement, morbidity and cost.¹⁵ It is generally agreed that these patients should have routine check-ups for early detection of CMM.^{5,6,16,17} Total body photographs have been used to follow up patients with AMS and to detect growth or development of new pigmented tumours.^{18,19} To detect early small-diameter

CMM is especially challenging.^{20–22} Dermoscopy has significantly improved sensitivity and specificity compared with clinical diagnosis of CMM.^{8–11} However, sensitivity does not reach 100% and especially featureless CMM might be missed.²³ Thus a certain percentage of suspicious benign lesions has to be excised in order not to miss CMM. In Germany currently the ratio of excised MN to CMM in private practices is about 120 : 1 (Dr Heino Hügel, Referral Laboratory of Dermatopathology, Friedrichshafen, Germany, personal communication). A certain proportion of these benign naevi is excised due to cosmetic reasons or history of trauma but the vast majority is excised due to atypia or to exclude melanoma. An Italian study from a dermatology department reported that the ratio of excised benign MN to CMM was one CMM in 4.3 MN for dermoscope users, compared with one CMM in 14.4 MN for nonusers.²⁴ To reduce unnecessary excisions of benign MN additional information is needed. Follow-up of pigmented lesions with digital dermoscopy might enable detection of slight modifications in size and dermoscopic patterns which would not be visible on conventional photographs,¹⁵ and which might help to diagnose featureless CMM.^{23,25}

Several studies have investigated the use of digital dermoscopy for the long-term surveillance of melanocytic tumours (Table 2). Almost all studies showed a rate of incident CMM below 1%, ranging from zero^{26,27} to 0.6%.²⁸ The proportion of changing lesions showed a wider range of variation, from 3.8%²⁸ to 69.0%.²⁶ This might be explained by differences in the total follow-up time of the tumours, which ranged from 6 months²⁶ to 36.2 months.²⁹ It could be expected that within a longer follow-up time more lesions show changes and more CMMs develop. However, on reviewing the published data (Table 2), this alone does not explain the different rates of changes given. A more important factor might be different definitions of 'change'. Some studies assessed only lesions with 'substantial modifications'¹⁵ and other studies analysed an increase in the overall pigmentation without architectural changes as well as changes in size or architecture.²⁶ However, changes in overall pigmentation are likely to correspond to seasonal variations.²⁶ Another study investigating exclusively common MN found growth to be inversely related to age, and no development of CMM was detected.³⁰ In contrast to the low rate of CMM developing in the

Table 2 Studies analysing follow-up of melanocytic naevi using digital dermoscopy

Study	Total no. of lesions	No. of lesions changing	No. of incident melanomas	Median total follow-up time (months)
Braun <i>et al.</i> 1998 ²⁶	113	78 (69.0%)	0	6
Kittler <i>et al.</i> 2000 ¹⁵	1862	75 (4.0%)	8 (0.4%)	12.6
Menzies <i>et al.</i> 2001 ²³	318	61 (19.2%)	7 (2.2%)	3
Schiffner <i>et al.</i> 2003 ²⁷	272	95 (34.9%)	0	24
Robinson and Nickoloff 2004 ²⁹	3482	193 (5.5%)	4 (0.1%)	36.2
Haenssle <i>et al.</i> 2004 ²⁸	2939	112 (3.8%)	17 (0.6%)	18
Present study	2015	130 (6.5%)	2 (0.1%)	25

above-mentioned long-term follow-up studies, short-term monitoring over a 3-month period showed changes in 19% of 318 atypical lesions, and seven CMMs (2% of all 318 lesions) were observed.²³ This high proportion of changing lesions might be explained by the selection in the latter short-term study of cases which might have been more severely atypical or which had a history of change. Our study, with a low rate of change of 6% and only two melanomas *in situ* developing during a median 25 months' follow-up, is in the same range as the above-mentioned long-term follow-up studies. Changes consisted mainly of symmetrical growth and regression, or slight variations in dermoscopic structures or pigmentation.

This widely constant presentation of MN as reported by the above-mentioned long-term follow-up studies as well as by our study makes digital dermoscopy perfectly suited for monitoring these patients. Management of high-risk patients with serial excisions would be more useful in rapidly changing tumours with a high rate of malignant transformation. In contrast, the risk of malignant transformation of MN is very low, with one CMM developing in thousands of common MN or hundreds of atypical MN.^{31,32} Thus our approach is to perform a long-term follow-up in patients with AMS and only moderately atypical MN. In our study 86% of all changes in patients who attended more than one visit were observed at first follow-up visit. If at initial visit highly atypical MN without suspicion for CMM were identified an appointment for a 3–6-month follow-up examination was made. It was demonstrated that within a median of 3 months' monitoring of 318 suspicious or changing melanocytic tumours all seven early CMMs showed changes²³ and no melanoma was considered to have been missed. Thus, 3 months should be a relatively safe monitoring period for initial CMM. However, there is no formal evidence for this statement.²³ If there were no changes after 3–6 months the next follow-up interval was 12 months. All tumours suspicious for CMM were excised immediately. The aim of this approach was a low rate of unnecessary surgery by attaining a high sensitivity and specificity. We performed only 33 excisions among 2015 tumours followed up. One study showed that the presentation of follow-up images significantly increased the diagnostic accuracy and sensitivity for all examiners, and reduced the excision rates for the most experienced readers.³³ As the Fotofinder dermoscope enables us to take digital images of numerous

pigmented lesions within minutes, the method is not very time-consuming. A total-body clinical examination plus follow-up of about 30 lesions using digital dermoscopy takes about 10–15 min.

Our approach to follow up patients at high risk for CMM cannot yet be recommended for indiscriminate use as the present study had several limitations. (i) It was a retrospective study and did not compare digital dermoscopy follow-up with other methods such as conventional photography. However, we think that dermoscopic follow-up is superior to clinical photographs, as dermoscopy has a higher sensitivity and specificity compared with clinical diagnosis¹¹ and reveals changes in much more detail.¹⁵ (ii) Not all changing lesions were excised and thus there was no control of whether featureless or unchanged CMM were missed. All dermoscopic images were checked by at least two examiners highly experienced in dermoscopy and all ambiguous lesions were excised. Thus we think that no CMM was missed. (iii) The study was performed by expert dermatologists and the results might not be transferable to inexperienced examiners. A study on risk and benefits of sequential imaging of skin lesions found that the threshold level for performing an excision increases if there is a possibility of follow-up.³³ This effect was more pronounced among experienced examiners. Thus, some CMMs might be overlooked at the first visit but inexperienced examiners tend to be careful and perform excisions at the initial visit. (iv) The short-term follow-up of atypical lesions which might have been excised without the opportunity of follow-up has to be based on complete agreement and consent between physician and patient that follow-up is mandatory and that there might be a short delay of excision in initial CMM. We give an appointment for the next follow-up before the patient leaves the department and patients are thoroughly educated about the advantages and risks of follow-up. In our experience >90% of all patients kept their appointments. In some cases there was a delay of several weeks. However, other studies report poor compliance, with only 46% of patients attending the follow-up visit.²⁷

In conclusion, we think that the advances of digital dermoscopy are particularly useful for naevus screening in patients at high risk for the development of CMM. Our approach to surveillance of patients at high risk for CMM combines excision of pigmented tumours highly suspicious for CMM,

3–6-monthly follow-up of highly atypical MN without signs of CMM in which removal may not be justified, and yearly follow-up of moderately atypical MN. The patient has to agree and give consent that for this approach leading to reduced excisions of MN regular follow-up visits are mandatory. In the present study MN were relatively stable, and two CMMs were detected in a noninvasive phase. In our experience this approach results in low rates of unnecessary excisions. We performed only 33 excisions in 196 high-risk patients within a median follow-up period of 2 years and diagnosed two in situ CMM and 31 MN. However, this approach should be further evaluated in comparative prospective studies.

References

- Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 2003; **16**:297–306.
- Clark WHJ, Elder DE, Guerry D *et al.* A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; **15**:1147–65.
- Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995; **33**:1000–7.
- Blum A, Brand CU, Ellwanger U *et al.* Awareness and early detection of cutaneous melanoma: an analysis of factors related to delay in treatment. *Br J Dermatol* 1999; **141**:783–7.
- MacKie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet* 1993; **341**:1618–20.
- Masri GD, Clark WH Jr, Guerry D *et al.* Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**:1042–8.
- Freedberg KA, Geller AC, Miller DR *et al.* Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**:738–45.
- Pehamberger H, Binder M, Steiner A *et al.* In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993; **100**:S356–62.
- Soyer HP, Smolle J, Leitinger G *et al.* Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995; **190**:25–30.
- Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S *et al.* Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**:679–93.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K *et al.* Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; **3**:159–65.
- Blum A, Luedtke H, Ellwanger U *et al.* Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 2004; **151**:1029–38.
- Garbe C, Buttner P, Weiss J *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* 1994; **102**:695–9.
- Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH *et al.* Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol* 2001; **137**:1575–80.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K *et al.* 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* 2000; **43**:467–76.
- Richert SM, D'Amico F, Rhodes AR. Cutaneous melanoma: patient surveillance and tumor progression. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**:571–7.
- Tiersten AD, Grin CM, Kopf AW *et al.* Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; **17**:44–8.
- Halpern AC, Marghoob AA, Bialoglow TW *et al.* Standardized positioning of patients (poses) for whole body cutaneous photography. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**:593–8.
- Rhodes AR. Intervention strategy to prevent lethal cutaneous melanoma: use of dermatologic photography to aid surveillance of high-risk persons. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**:262–7.
- Benelli C, Roscetti E, Dal Pozzo V. The dermoscopic (7FFM) versus the clinical (ABCDE) diagnosis of small diameter melanoma. *Eur J Dermatol* 2000; **10**:282–7.
- Gonzalez A, West AJ, Pitha JV *et al.* Small-diameter invasive melanomas: clinical and pathologic characteristics. *J Cutan Pathol* 1996; **23**:126–32.
- Shaw HM, McCarthy WH. Small-diameter malignant melanoma: a common diagnosis in New South Wales, Australia. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**:679–82.
- Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M *et al.* Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; **137**:1583–9.
- Carli P, De Giorgi V, Crocetti E *et al.* Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997–2001. *Br J Dermatol* 2004; **150**:687–92.
- Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA *et al.* Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996; **132**:1178–82.
- Braun RP, Lemonnier E, Guilloid J *et al.* Two types of pattern modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminescence microscopy. *Melanoma Res* 1998; **8**:431–7.
- Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M *et al.* Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol* 2003; **149**:79–86.
- Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP *et al.* Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev* 2004; **13**:133–8.
- Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol* 2004; **140**:49–56.
- Kittler H, Selteneheim M, Dawid M *et al.* Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000; **136**:316–20.
- Bauer J, Garbe C. Risk estimation for malignant transformation of melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2004; **140**:127.
- Tsao H, Bevona C, Goggins W *et al.* The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma. A population-based estimate. *Arch Dermatol* 2003; **139**:282–8.
- Kittler H, Binder M. Risks and benefits of sequential imaging of melanocytic skin lesions in patients with multiple atypical nevi. *Arch Dermatol* 2001; **137**:1590–5.