

Kliniska utfall vid monitorering av atypiskt pigmenterade melanocytära lesioner



Författare:

Rebecka Alteryd ST-läkare
Hudkliniken NU-sjukvården

Rapport 2024:03

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:03

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282873>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodol

Handledare:

Ninni Sernert, professor
FoU-enheten NU-sjukvården

Ioannis Karikis, med.dr
FoU-enheten NU-sjukvården

Sammanfattning

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka kliniska utfall vid monitorering av atypiskt pigmenterade melanocytära lesioner. I Skandinavien är incidensen av malignt melanom (MM) högst i hela Europa. 2021 var MM den 5e vanligaste cancerformen i Sverige och orsakade 527 dödsfall. Avgörande för prognosen är tidig upptäckt och kirurgiskt borttagande, men en del MM är svåra att upptäcka och särskilja från benigna pigmenterade nevi. I stället för att excidera alla förändringar man är osäker på för att inte missa något MM kan man följa upp förändringen med så kallad monitorering med olika tidsintervall. Syftet med denna litteraturstudie är att studera kliniska utfall vid monitorering. Sex studier, samtliga retrospektiva som svarar på frågeställningen har inkluderats. Resultaten i samtliga studier visar att monitorering är användbart för patienter med ökad risk för malignt melanom, för att minska risken att missa malignt melanom samt minska antal "onödiga" excisioner. Man bör tolka resultaten med försiktighet eftersom detta är en icke systematisk litteraturstudie. Fler studier behöver göras för att få bättre kunskap om optimal monitoreringstid och monitoreringsintervall.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka kliniska utfall vid monitorering av atypiskt pigmenterade nevi. Resultaten visar att monitorering är bra för patienter med ökad risk för malignt melanom, för att inte missa malignt melanom samt minimera onödiga excisioner. Man bör tolka resultaten med försiktighet eftersom det är en icke systematisk litteraturstudie.

Nyckelord

Atypisk melanocytär lesion (AML), dermatoskopi, malignt melanom (MM), malignt melanom in situ, monitorering

Innehåll

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats	7
Referenser	8

Bilaga 1

- Bilder från studien av Kittler et al. (11)
- Bilder från studien av Argenziano et al. (12)
- Bilder från studien av Salerni et al. (13)
- Bilder från studien av Moscarella et al. (14)
- Bilder från studien av Rinner et al. (15)
- Bilder från studien av Berglund et al. (16)

Introduktion

Malignt melanom (MM) är en cancersjukdom som utgår från melanocyter som är de celler i huden som skyddar huden från solens UV strålar. Riskfaktorer för att drabbas av MM är; ljus hudtyp, många melanocytära nevi, multipla stora nevi, ärftlighet för MM (runt 5% av alla MM i Sverige), tidigare MM hos samma individ. Om de malignifierade melanocyterna sitter i epidermis är det ett förstadie till MM och kallas malignt melanom in situ. Om de malignifierade melanocyterna når ner i dermis är det invasivt och kallas MM. Tjockleken på MM mäts i mm och kallas Breslow och ju tjockare desto större risk för spridning. Om MM är tjockare än 1.0 mm erbjuds i Sverige patienten vidare utredning om det föreligger lymfkörtelspridning (1,2, 3). MM utgår i 30% från beniga melanocytära nevus och i övriga fall de novo (4, 5).

2021 var MM den 5e vanligaste cancerformen i Sverige hos kvinnor och män. Medianåldern var 68 år och drygt 4 800 personer fick diagnosen, vilket är dubbelt så många jämfört med 20 år sedan. MM är den form av hudcancer som orsakar flest dödsfall och i Sverige avled 527 patienter 2021 (2).

Avgörande för prognosen är tidig upptäckt och kirurgiskt borttagande (1). En del MM är svåra att upptäcka och särskilja från benigna pigmenterade nevus. De hudförändringar som har dermatoskopiska fynd som vid melanocytär lesion men där man inte är helt säker om den är benign eller malign kallas för atypisk melanocytär lesion (AML) (6). Diagnostiken förbättras med användande av dermatoskop (7). Man kan med hjälp av det se strukturer djupare i huden. För att underlätta bedömningen finns olika algoritmer beskrivna. Dock finns inga generella riktlinjer eller kriterier utan olika dermatologer använder olika algoritmer för diagnostisering och det är i slutändan en subjektiv bedömning. Den dermatoskopiska bilden tillsammans med makroskopiskt fynd vägs samman och hänsyn tas också till anamnes och patientrelaterade faktorer så som exempelvis familjehistoria av MM (3).

I stället för att excidera alla AML för att inte missa något MM kan man monitorera lesionen vid olika tidsintervall. Uppföljning med jämförande dermatoskopiska bilder, sk monitorering förbättrar diagnostiken eftersom MM och malignt melanom in situ ändrar sig mer med tiden än ett benignt nevus. Dessa förändringar avser ökad storlek, ändrad form, ändrade färger och mönster. Vid en förändring av en lesion som gör att man misstänker MM eller malignt melanom in situ excideras den och med den histopatologiska bilden få diagnosen. Detta leder till att svårbedömda MM upptäcks tidigare (8, 9). I en studie från 2010 har man tittat på det optimala intervallet för monitorering av lesioner hos patienter med hög risk för MM vilket resulterade i var 4e månad (10). Studier har visat att monitorering av AML minskar antal excisioner av benigna lesioner (10). MM blir allt vanligare och om de upptäcks tidigt minskar risken för spridning vilket medför bättre prognos och minskad kostnad av onkologisk behandling.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka kliniska utfall vid monitorering av atypiskt pigmenterade melanocytära lesioner.

Metod

En sökning på PubMed utfördes 1 februari 2024. Sökningen var [Nevus, pigmented [mesh] AND (Short-term follow up) OR (Long-term follow up) OR (Follow through) AND Dermoscopy AND Melanoma AND Monitoring NOT "confocal microscopy"]. Detta resulterade i 71 träffar. Genom att begränsa sökningen till engelska artiklar, gav det 69 träffar. Genomgång av titlar resulterade i ett första urval och 25 studier verkade relevanta för frågeställningen. Genomgång av abstract från dessa 25 studier visade att sju artiklar kunde besvara frågeställningen. Dessa sju studier lästes i fulltext varav en var en metaanalys som exkluderades eftersom den innehöll en originalartikel som inkluderades i detta arbete. Totalt inkluderades således sex artiklar i denna litteraturstudie.

Resultat

I en retrospektiv studie i Österrike från 2006 studerades vilken roll monitorering med dermatoskopi har för att upptäcka tidiga MM. Man studerade patienter med multipla nevi som monitorerats. Totalt inkluderades 461 patienter från Österrike och Australien och 499 exciderade pigmenterade lesioner undersöktes. I Australien var de lesioner som följdes upp med monitorering antingen; (1) symmetriska eller nästan symmetriska samt hade förändrat sig enligt patienten eller (2) större asymmetri och ingen noterad förändring. Alla lesioner var platta eller lätt upphöjda. I Österrike inkluderades patienter med multipla nevi för monitorering. Studiepopulationens medelålder var 44 år. Uppföljning gjordes efter 1.5–4.5 månader (47.3%), 4.5–8 månader (16.2%) och >8 månader (36.5%). Av de 499 exciderade lesionerna var 53 malignt melanom in situ och 38 MM med median Breslow 0,38. Det tjockaste MM var 0.9mm. Man såg en signifikant ökad ålder för patienter med melanom (52 ± 15 år) jämfört med patienter med nevus (42 ± 16 år); $p < 0,001$. Man såg ingen signifikant skillnad vid uppföljande dermatoskopibilder mellan benigna och maligna lesioner om uppföljningstiden var kortare än 8,0 månader, $p < 0.001$. Skillnaden av dermatoskopibilden mellan MM/malignt melanom in situ och nevi blev större ju längre tiden gick och då blev sannolikheten större att hitta MM/malignt melanom in situ (11).

I en retrospektiv studie från 2008 gjord i Italien studerades olika uppföljningsprotokoll för AML för att diagnostisera MM. Samtliga patienter

med 5–50 st AML som monitorerats mellan 2002 och 2006 inkluderades i studien. Totalt inkluderas 600 lesioner från 405 patienter med medelålder på 30 år. Patienterna delades in i tre olika grupper beroende på hur avvikande lesionerna var och följdes upp med olika intervall som glesades ut successivt. Uppföljningstiden var i median 23 månader. Man använde olika kriterier för excision beroende på hur lång uppföljningstiden var. Totalt exciderade 54 lesioner och man fann då sex maligna melanom in situ och sex MM med medel Breslow 0,53. Det tjockste MM var 0,75mm. Fem av dessa maligna melanom in situ/MM exciderades på första uppföljande besöket efter tre månader och sju efter 8–54 månader (12).

I en retrospektiv studie från 2012 i Spanien undersöktes exciderade AML hos patienter med hög risk för MM som monitorerats under en 10 års period. Studien inkluderade 618 patienter som följts upp mellan år 1999–2008. Uppföljningstid beslutades av specialist inom dermatoskopi till var tredje, sjätte eller tolfte månad. Median uppföljningstid var totalt 96 månader. Medelåldern var 37 år vid första besöket. 556 personer hade >100 nevi och/eller >10 AML. 277 av de inkluderade patienterna hade haft MM tidigare varav 73 hade haft multipla MM. Av de inkluderade patienterna hade 178 en familjehistoria av MM. Totalt monitorerades 11 396 lesioner. 1 152 exciderades vid monitorering och av dessa var 53 melanom in situ och 45 MM med median Breslow 0.50mm. Av dessa var 38.8% lesioner som ej inkluderats för monitorering (13).

I en retrospektiv studie från Italien 2017 studerades om korttids- och långtidsmonitorering är användbart för att upptäcka MM hos patienter med multipla AML. Korttidsmonitorering definierades som 3-6 månader (Fp 1) och långtidsmonitorering definierades som 6-12 månader (Fp 2). Samtliga patienter med fler än 2 AML som monitorerats under minst 1 års tid mellan år 2006–2014 inkluderades. 541 patienter inkluderades med totalt 3 823 lesioner. Medelålder var 37.2 år. 7.2 procent av patienterna hade haft MM tidigare varav 1.8% hade haft flera. Helkroppshudöversyn gjordes vid första besöket samt efter tre månader för samtliga patienter. Därefter monitorerades patienten med intervall mellan 6–12 månader. Uppföljningstiden hade ett medelvärde på 24.6 månader. Totalt exciderades 55 lesioner vid Fp1 och 142 vid Fp2. Av dessa var 28 malignt melanom in situ och 32 MM med medel Breslow 0.44± 0.2 mm. Det tjockaste MM var 1.0 mm. Av dessa var 15 vid Fp2 lesioner som ej inkluderats för monitorering (14).

I en retrospektiv studie från Österrike 2017 studerades effektiviteten med monitorering av patienter med multipla nevi. 2 824 patienter inkluderades med totalt 23 241 lesioner och minst en korttidsuppföljning mellan år 2000–2013. Medelåldern var 37 år. Patienterna hade ofta fler än 50 nevi, hade en familjehistoria på MM eller att patienten själv haft MM tidigare. Första uppföljningen var vanligtvis efter sex månader därefter en gång om året. Den totala uppföljningstiden var 0.8–4.1 år. 1 266 lesioner exciderades vid uppföljning varav 68 melanom in situ och 78 MM med medel Breslow 0.57 mm.

Av dessa hade 55 ej inkluderats för monitorering. Medeltid mellan första besök och upptäckt av MM/malignt melanom in situ var 4.2 år (SD: 3.4 år) Man såg en högre risk att hitta MM på patienter som hade MM som exciderats vid första besöket (relativ risk: 3.59, 95% CI 2.15 till 6.00) (15).

I en retrospektiv studie från Sahlgrenska Universitetssjukhus i Göteborg 2019, studerades AML med teledermatoskopi. Man studerade den diagnostiska tillförlitligheten med korttidsmonitorering. Samtliga AML som monitorerats mellan 2016–2018 inkluderades. 686 patienter inkluderades med totalt 883 AML. Medianåldern var 43.4 år. 21 % av patienterna hade haft MM tidigare, 16.9 % hade släktingar som haft MM. En specialist inom dermatologi bedömde vilka lesioner som skulle monitoreras i 80.5% av fallen. Lesionerna fotograferades med kliniska- och dermatoskopiska bilder vid första besöket och följdes upp med motsvarande foto efter 3.0–4.5 månader (Fp1). Därefter jämfördes bilderna av en expert inom dermatoskopi. Om AML ändrat sig avseende olika dermatoskopiska mönster fick patienten komma tillbaka för excision. 223 AML monitorerades ytterligare med en mediantid på 13.1 månader (långtidsmonitorering). Totalt exciderades 86 lesioner varav 20 malignt melanom in situ och 7 MM med median Breslow 0.4 mm. Number needed to monitor för att hitta ett malignt melanom var 32.7 och number needed to excise var 3.2 (16).

Ett övergripande resultat som är intressant är number needed to excise (antal lesioner som behöver excideras för att hitta ett MM/malignt melanom in situ) där medelvärdet i varje studie räknats ut: (antal exciderade lesioner dividerat på summan av MM och malignt melanom in situ). Därefter räknades medelvärdet ut på samtliga studier vilket blev 6,2. På liknande sätt räknades medelvärdet ut för number needed to monitor (antal lesioner som behöver monitoreras för att hitta ett MM/malignt melanom in situ) vilket blev 84,4. I studien av Kittler et al studeras det inte och därför är medelvärdet endast beräknat på 5 studier (tabell 1).

Tabell 1 Egen uträkning av siffror i studierna för att få jämförbara siffror.

Studie	Årtal för studien	Number needed to excise (antal lesioner som behöver excideras för att hitta ett MM/malignt melanom in situ)	Number needed to monitor (antal lesioner som behöver monitoreras för att hitta ett MM /malignt melanom in situ)
H. Kittler (12)	2006	5.5	Ej undersökt i studien
G. Argenziano (13)	2008	3,7	50.0
G.Salerni (14)	2012	11.8	116.3
E. Moscarella (15)	2017	3.3	63.7
C. Rinner (16)	2017	8.7	159.2
S. Berglund (17)	2019	3.2	32.7

Diskussion

Syftet med denna studie är att undersöka kliniska utfall vid monitorering av AML. Eftersom monitorering är upplagd på olika sätt vid olika hudkliniker i Sverige är det intressant att undersöka vad man fått för resultat i olika studier. Sammanfattningsvis drar samtliga författare slutsatsen att monitorering med dermatoskopi är användbart för att undvika att missa MM samt minimera onödiga excisioner. Eftersom samtliga studier inkluderade riskpatienter kan resultatet inte göras generaliserbart för alla patienter. Number needed to monitor uträknat och redovisat i resultatdelen är medel 84.4 och number needed to excise är medel 6.0. Om man exciderat samtliga AML man varit tveksam på skulle man behöva excidera 84,4 lesioner för att hitta ett MM/malignt melanom in situ.

Flera av studierna diskuterar en längre uppföljningstid för att inte missa långsamt växande MM. Monitoreringstiden är i samtliga studier avgörande för att upptäcka MM. Denna skiljer sig åt alltifrån mediantid 4,1 månader (Berglund et al) jämfört med mediantid 96 månader (Argenziano et al). I studien av Kittler et al sågs ingen signifikant skillnad vid uppföljande dermatoskopibilder av MM/malignt melanom in situ och nevi om uppföljningstiden var kortare än 8,0 månader, $p < 0.001$. Skillnaden mellan MM/malignt melanom in situ och nevi blev större ju längre tiden gick. Man drog då slutsatsen att det krävs lång uppföljningstid med monitorering för att hitta de MM/malignt melanom in situ som växer långsamt. I studien Argenziano et al upptäcktes efter monitorering 8-54 månader 58% av de exciderade MM/malignt melanom in situ. Författaren skriver i diskussionen att man bör ha årliga kontroller för att tidigt upptäcka långsamväxande MM och

undvika onödiga excisioner. Sammanfattningsvis finns det MM/malignt melanom in situ som ändrar sig långsamt och riskerar att missas om monitoreringstiden är alltför kort.

Det verkar som om de MM som växer långsamt är mindre aggressiva och har minskad risk för metastasering, jämfört med de MM som tillväxer snabbt (18). P. Carli kommenterar studien av Kittler et al och ifrågasätter de resurser som krävs för att identifiera ett MM bland annat eftersom man i en studie från 2005 har sett att det är framför allt tunna MM med gynnsam prognos som orsakat den ökade incidensen medan dödligheten av MM ligger stabilt (19). P. Carli drar slutsatsen att det sker en överdiagnostik av "snällare" MM. Han tror att den ökade incidensen beror på ökade hudkontroller och att det egentligen inte beror på en ökning av incidensen i MM. De senaste åren har effektivare läkemedel kommit mot metastaserat MM vilket man kan anta också kan förklara en minskning av mortaliteten. P. Carli är en motpol i debatten om monitorering av nevi eftersom vi idag inte vet vilket MM som kommer metastasera och ha sämre prognos. Rinner et al diskuterar att det ur en etisk synvinkel är svårt att inte göra allt vi kan för att diagnostisera MM även om de är långsamväxande och förmodligen inte farliga för patienten. Skillnaden i kostnad för monitorering med eventuellt efterföljande excision jämfört med excision direkt av samtliga AML har studerats i en studie från Belgien 2014. Där kom man fram till att digital monitorering för 2-3 st utvalda AML visat sig vara kostnadseffektivt. Detta dock bland patienter som ej var riskgrupp (20). Detta är något som hade varit intressant att studera vidare även bland riskpatienter.

En svaghet som ses genomgående i samtliga studier är en ung studiepopulation med en medelålder på 30-44 år. I studien av Kittler et al såg man en signifikant ökad ålder för patienter med MM (52 ± 15 år) jämfört med benigna nevi (42 ± 16 år); $p < 0.001$. Om man haft en högre medelålder bland patienterna kan man anta att man hittat fler MM/malignt melanom in situ och att number needed to excise- och number needed to monitor varit lägre. Detta gör att resultatet måste tas i hänsyn till studiepopulationens ålder och eventuella riskfaktorer för MM.

I studien av Salerni et al var nästan 40% av de exciderade MM/malignt melanom in situ nya lesioner som ej noterats vid tidigare besök, således de novo eller utgick från icke monitorerade nevi. Motsvarande siffra var vid långtidsmonitorering i studien av Moscarella et al 25%. Denna siffra kan jämföras med en studie från 2007 där man såg att 30% av MM/malignt melanom in situ utvecklades de novo (5). Detta belyser vikten av helkroppshudöversyn.

Vilken klinisk erfarenhet dermatologen har som selekterar vilka AML som skall monitoreras har betydelse för resultatet. Det är endast studien av Berglund et al och Salerni et al som anger vem som gjort detta. En läkare med stor erfarenhet monitorerar i allmänhet färre AML men detekterar fortfarande effektivt MM. Argenziano et al skriver att det är omöjligt att etablera ett reproducerbart tröskelvärde för bedömning av om en specifik lesion skall excideras eller

monitoreras. Det finns inga tydliga kriterier för hur AML skall ändra sig för att excideras. I samtliga genomgångna studier rekommenderas att samtliga AML som med monitorering signifikant ändrar sig skall excideras för att inte missa ett MM.

Av de MM som exciderats i samtliga genomgångna studier var medeltjockleken 0.48mm och det tjockaste 1.0mm. Således var de flesta så pass tunna att någon vidare utredning avseende spridning inte gjordes. Man såg i studien av Moscarella et al att de MM som exciderats vid baseline var tjockare än de som exciderats efter monitorering, $p= 0,026$.

Om man väljer att monitorera många lesioner ökar chansen att några ändras och vid uppföljning excideras. Detta motverkar fördelar och effekten av monitorering. Om man däremot väljer att monitorera färre lesioner minskar sensitiviteten för melanom och vi vet inte hur många vi missar. Enligt Rinner et al vill man ha ett optimalt värde mellan sensitivitet, benign/malign ratio och antal monitorerade lesioner. På varje enskild dermatologisk mottagning blir det den enskilda läkarens uppgift att avgöra om och vilka lesioner som skall monitoreras. Det verkar utifrån de genomgångna studierna stå klart att monitorering av riskpatienter för MM minskar risken för tjocka MM som har ökad risk för metastasering och död. Det kan även innebära en minskning av kostnad för onkologisk behandling. Dock verkar det som uppföljningstiden av ett AML varierar. Detta är något som hade varit intressant att studera vidare.

Efter att samtliga artiklar valts ut till denna litterastudie hittades fler artiklar efter att ha granskat de referenser som fanns i de valda artiklarna. På grund av begränsad tid för denna studie kunde dessa inte inkluderas.

Konklusion/slutsats

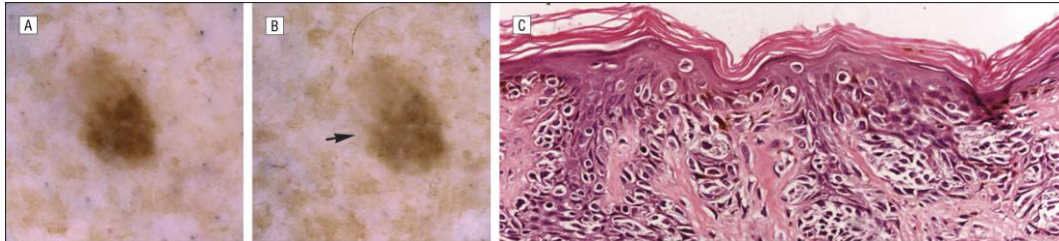
Författarna till de olika genomgångna studierna i denna icke-systematiska litteraturstudie är överens om att vi bör monitorera AML för att inte missa MM samt upptäcka dem så tidigt som möjligt för att förbättra prognosen för patienterna. Man kan dock inte dra någon slutsats kring monitoreringstiden.

Referenser

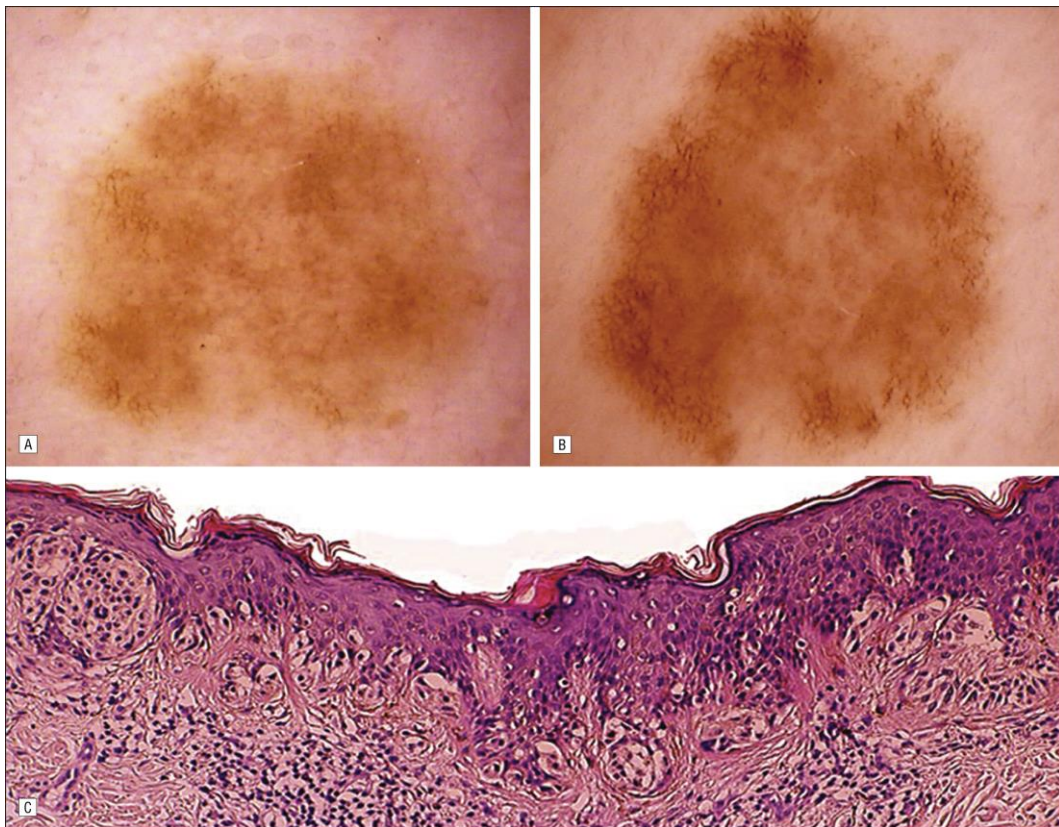
1. Nationellt vårdprogram för malignt melanom 2023-10-10, Version: 7.3. URL: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hud/vardprogram/nationellt-vardprogram-malignt-melanom.pdf> [åtkomst 2023-11-14]
2. Socialstyrelsen. Cancer i siffror. Populärvetenskapliga fakta om cancer 2023. URL: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/statistik/cancer-i-siffror-2023.pdf> [åtkomst 24-03-13]
3. Internetmedicin. URL: <https://www.internetmedicin.se/hud-och-konssjukdomar/melanom-i-huden> [åtkomst 24-03-13]
4. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):938-945.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28864306.
5. Weatherhead SC, Haniffa M, Lawrence CM. Melanomas arising from naevi and de novo melanomas--does origin matter? *Br J Dermatol*. 2007 Jan;156(1):72-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07570.x. PMID: 17199569.
6. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):669-76. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18616769.
7. Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, Polsky D, Nudel K, Bart RS. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jan;50(1):15-20. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02794-4. PMID: 14699359.
8. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. 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 Sep;43(3):467-76. doi: 10.1067/mjd.2000.107504. PMID: 10954658.
9. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):257-64. doi: 10.1001/archdermatol.2009.370. PMID: 20231495.
10. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2001 Dec;137(12):1583-9. doi: 10.1001/archderm.137.12.1583. PMID: 11735708.
11. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using

- sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol.* 2006 Sep;142(9):1113-9. doi: 10.1001/archderm.142.9.1113. PMID: 16982998.
12. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):331-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08649.x. Epub 2008 May 28. PMID: 18510663.
 13. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Martí-Laborda RM, Isern G, Palou et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):836-45. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.028. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22521205.
 14. Moscarella E, Tion I, Zalaudek I, Lallas A, Kyrgidis A, Longo C et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):247-251. doi: 10.1111/jdv.13840. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27422807.
 15. Rinner C, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 May;15(5):517-522. doi: 10.1111/ddg.13237. PMID: 28485882.
 16. Berglund S, Bogren L, Paoli J. Diagnostic accuracy and safety of short-term teledermoscopic monitoring of atypical melanocytic lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jun;34(6):1233-1239. doi: 10.1111/jdv.16144. Epub 2020 Feb 27. PMID: 31838783.
 17. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G. Fast-growing and slow-growing melanomas. *Arch Dermatol.* 2007 Jun;143(6):802-3; author reply 803-4. doi: 10.1001/archderm.143.6.802. PMID: 17576955.
 18. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ.* 2005 Sep 3;331(7515):481. doi: 10.1136/bmj.38516.649537.E0. Epub 2005 Aug 4. PMID: 16081427; PMCID: PMC1199022.
 19. Carli P. Identification of incipient tumors by means of sequential dermoscopy imaging: a new way to inflate the "epidemic" of melanoma? *Arch Dermatol.* 2007 Jun;143(6):805; author reply 805-6. doi: 10.1001/archderm.143.6.805-a. PMID: 17576957.
 20. Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, Richez P, Praet N, Sacré L et al. Selective use of sequential digital dermoscopy imaging allows a cost reduction in the melanoma detection process: a belgian study of patients with a single or a small number of atypical nevi. *PLoS One.* 2014 Oct 14;9(10):e109339. doi: 10.1371/journal.pone.0109339. PMID: 25313898; PMCID: PMC41968

Bilder från studien av H. Kittler et al. (11)

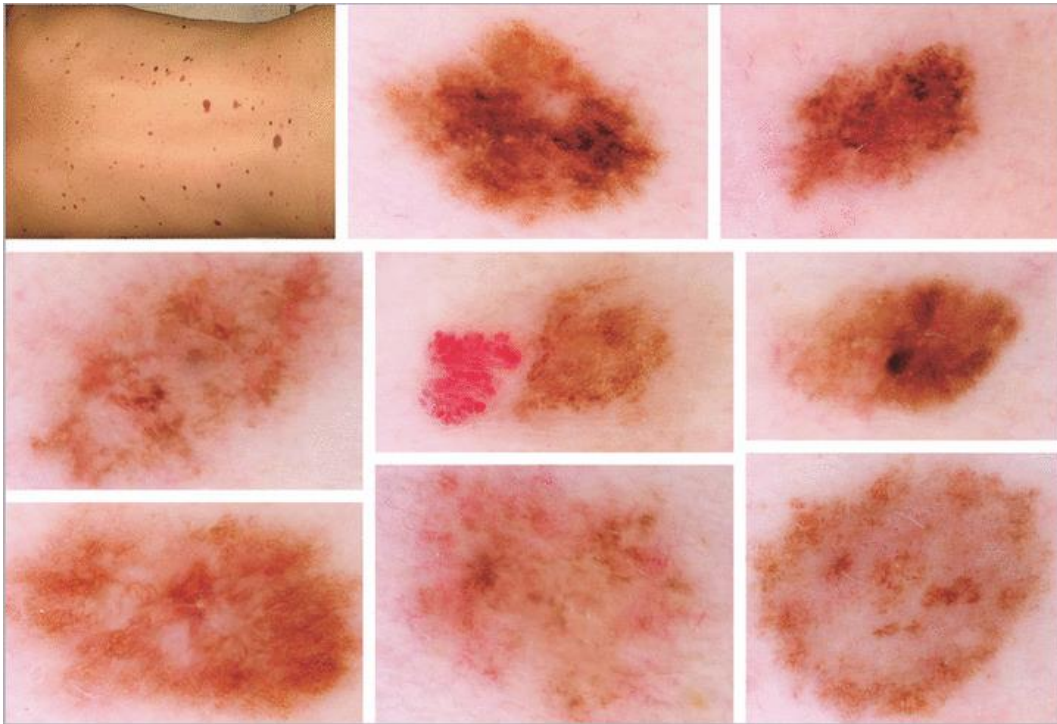


Figur 1. Melanoma in situ identified by short-term (3-month) monitoring. A, Baseline image of inconspicuous lesion without dermoscopic features of melanomas. B, The follow-up lesion image shows an asymmetrical increase in size (arrow), with scattered areas of architectural change. C, The histopathologic study shows melanocytes arranged in irregular nests and as single cells, some of them disposed in higher layers of the epidermis (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$). Histopathologic diagnosis: melanoma in situ.

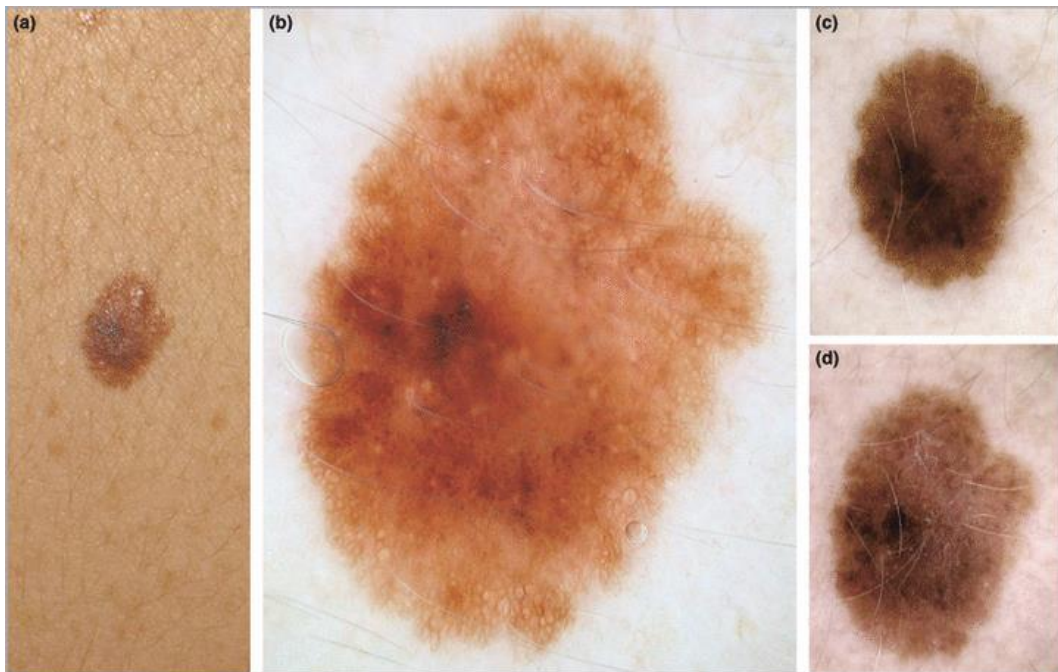


Figur 2. Melanoma in situ identified by long-term (16-month) follow-up in a patient with multiple melanocytic nevi. A, The baseline image. B, The follow-up image shows an asymmetrical increase in size and the appearance of a pigment network at the periphery. C, The histopathologic study shows melanocytes arranged in irregular nests and as single cells, some of them disposed in higher layers of the epidermis (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$). Histopathologic diagnosis: melanoma in situ.

Bilder från studien av G. Argenziano et al. (12)

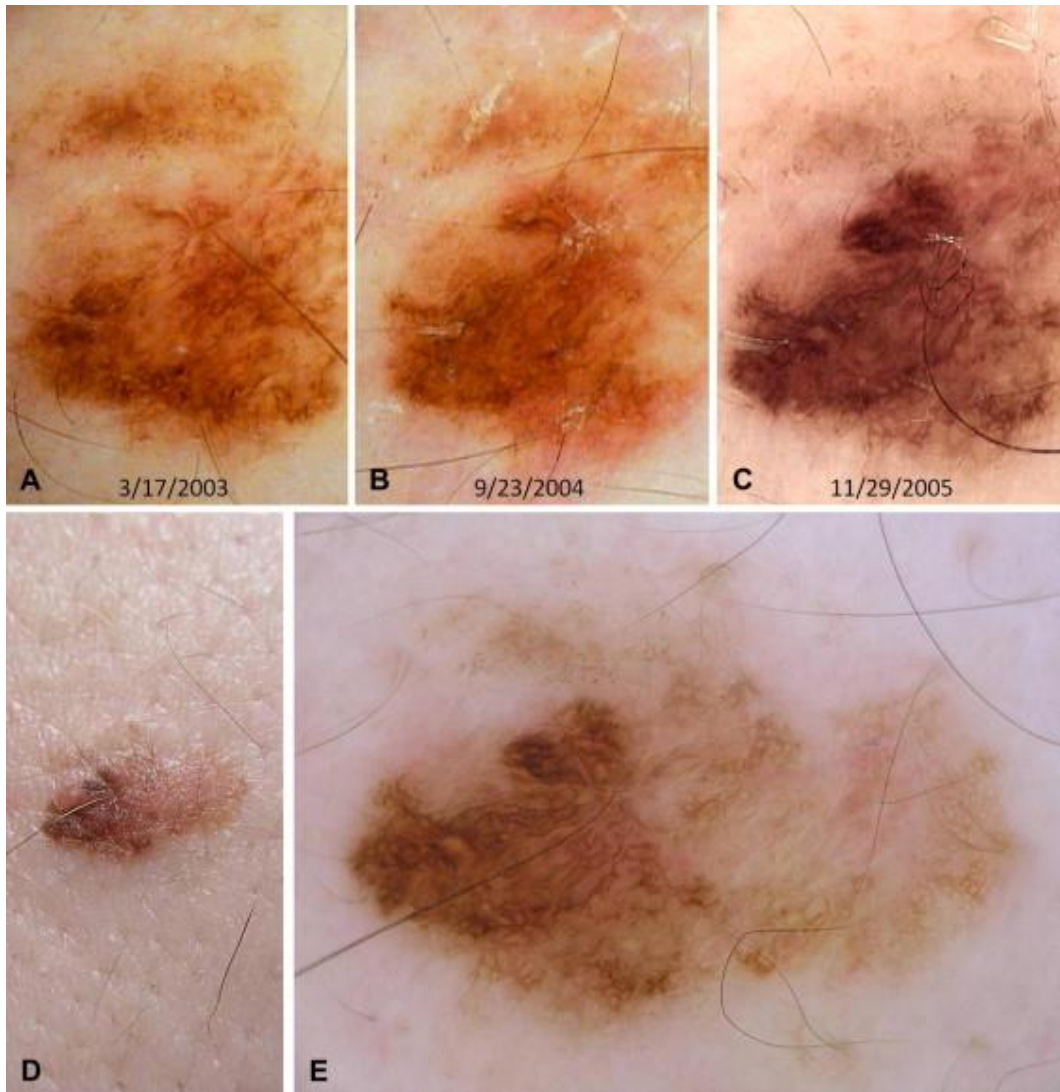


Figur 3. A patient with multiple melanocytic naevi, many showing various degrees of clinically and dermoscopically atypical features.



Figur 4. (a) Clinical view, (b) high-resolution dermoscopy and (c, d) low-resolution sequential imaging of a melanoma *in situ* (see also Table 1, case 12). Comparing baseline (c) and last follow-up image taken 27 months later (d), only a slight increase in size can be seen. This lesion was excised because it was the only one still growing after prolonged follow-up. High- and low-resolution dermoscopy images were taken using Dermlite Foto lens (coupled with a Canon G7 digital camera) and Videocap system, respectively (see Methods).

Bilder från studien av G. Salerni et al. (13)



Figur 5. In situ malignant melanoma arising on congenital nevus excised on back of 51-year-old man with atypical mole syndrome and melanoma before inclusion in surveillance program. Lesion was followed for 42 months and 3 visits (**A** to **C**) until excision because of focal changes in structure and pigmentation. Clinical (**D**) and high-resolution dermoscopic (**E**) images at time of excision.

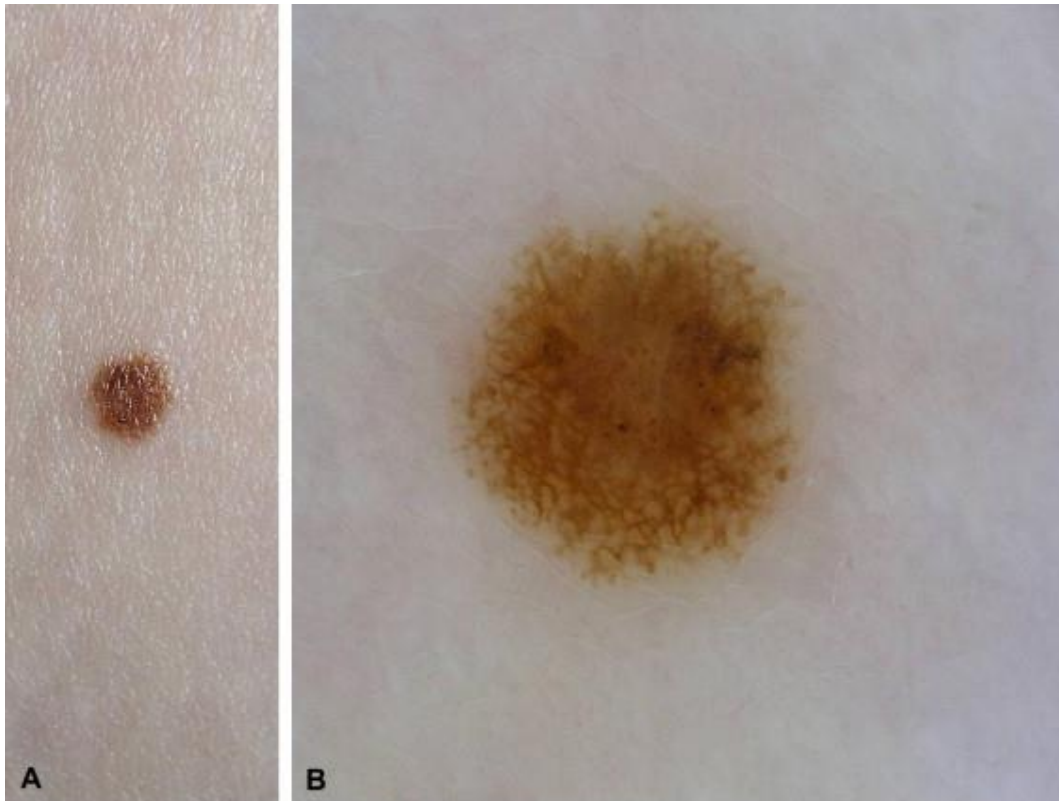


Figure 6. In situ melanoma located on left thigh of 32-year-old woman with atypical mole syndrome, history of personal and familial melanoma, and carrier of mutation in CDKN2A. Lesion was newly detected after 91 months since inclusion in follow-up program. Clinical (**A**) and dermatoscopic (**B**) images at time of excision.

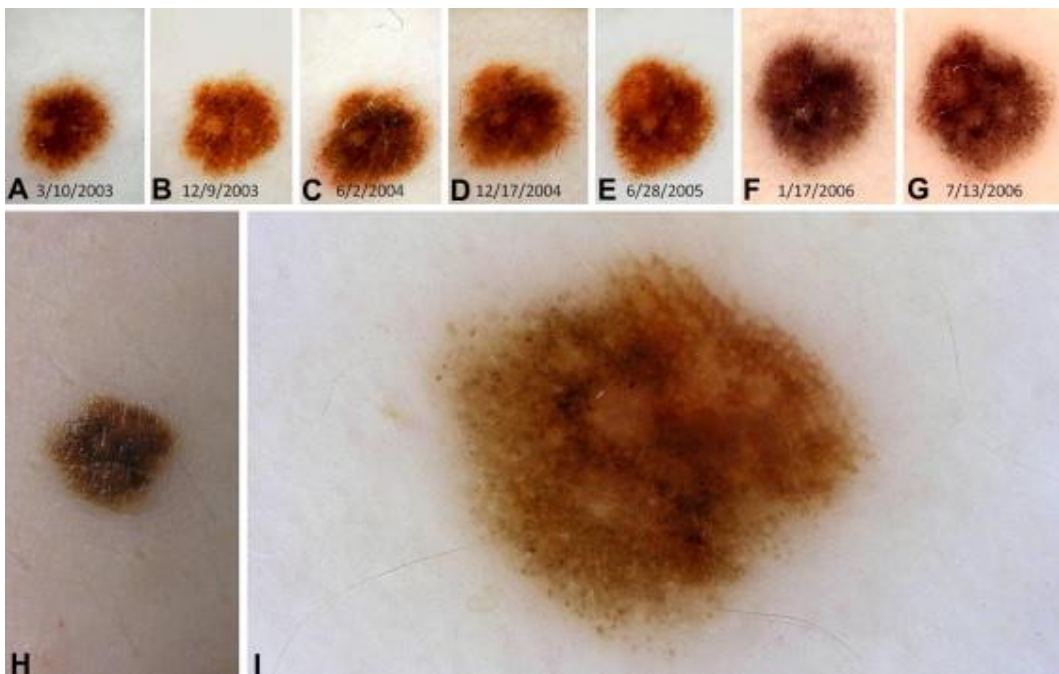
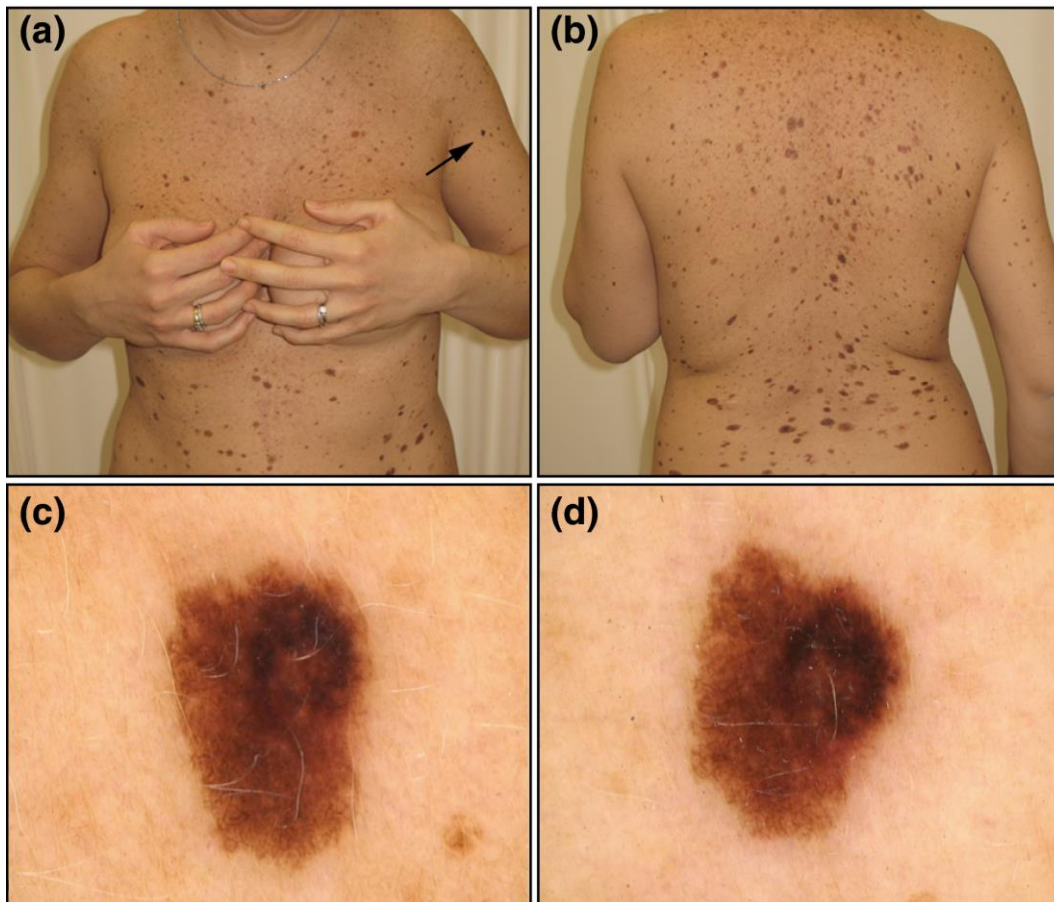


Figure 7. Superficial spreading malignant melanoma, Clark II, depth of invasion 0.5 mm, arising on melanocytic nevus, in 33-year-old man with atypical mole syndrome and personal and familial history of melanoma. Total dermatoscopic score at time of excision: 4.6. Lesion was followed for 40 months and 7 visits until excision after 67 months since beginning of patient's surveillance (**A** through **G**). High resolution clinical (**H**) and dermatoscopic (**I**) images at the time of excision.

Bilder från studien av E. Moscarella et al. (14)



Figur 8. Short-term follow-up. (a, b) Clinical images at baseline of a 39-year-old woman with multiple atypical nevi. The arrow in (a) is pointing the melanoma excised after short-term monitoring. (c–d) Baseline and follow-up imaging of the melanocytic lesion pointed by the arrow in (a). The lesion was characterized by pigment network and an eccentric homogeneous dark brown area (dermoscopic island). After a short-term follow-up of 3 months (d), asymmetric enlargement of the lesion was noticed. The lesion was excised and histopathologic examination revealed a 0.3-mm Breslow thickness nevus-associated melanoma. (All dermoscopic images are taken with Molemax II, Derma Medical Systems, Vienna, Austria).

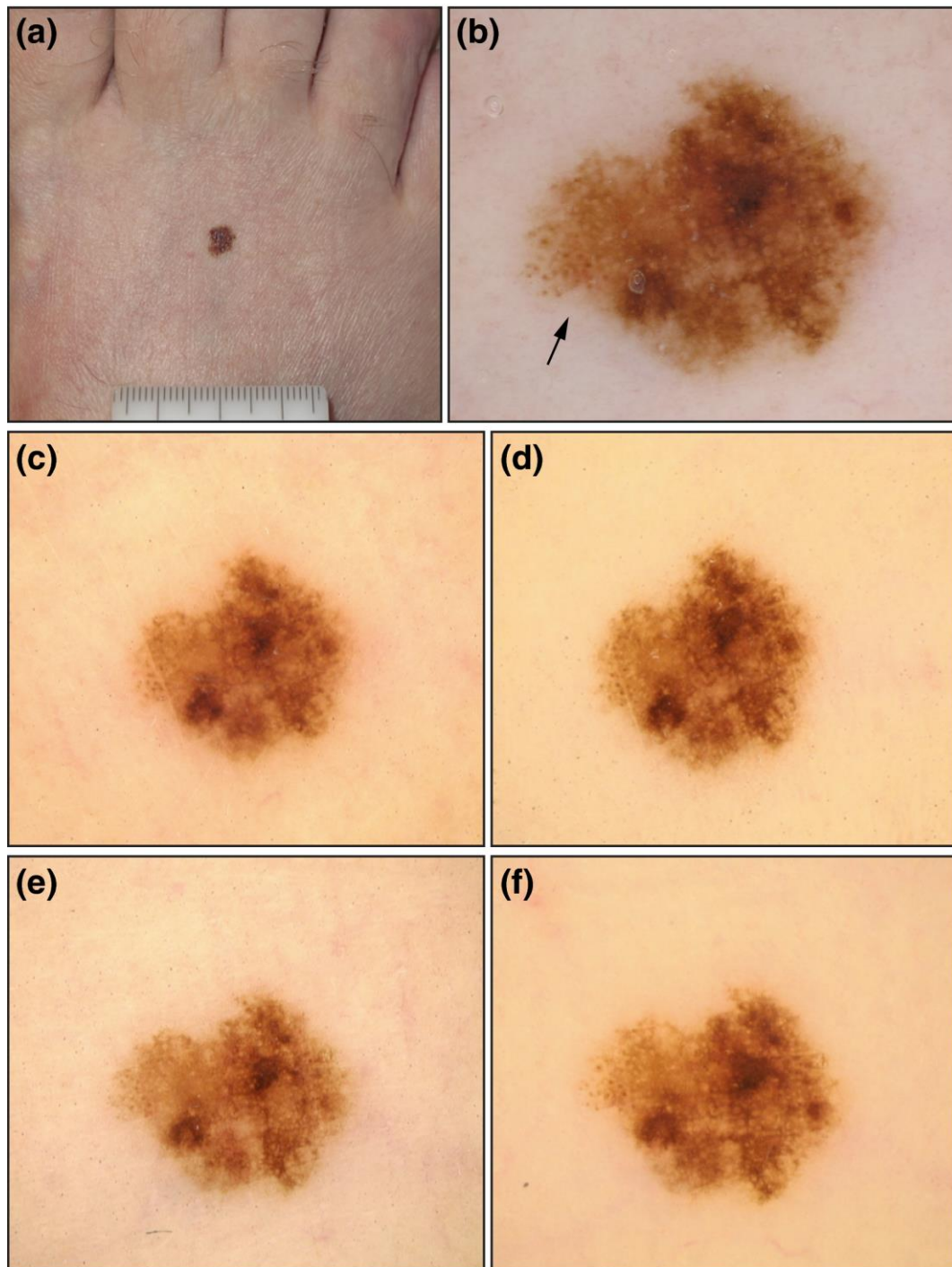
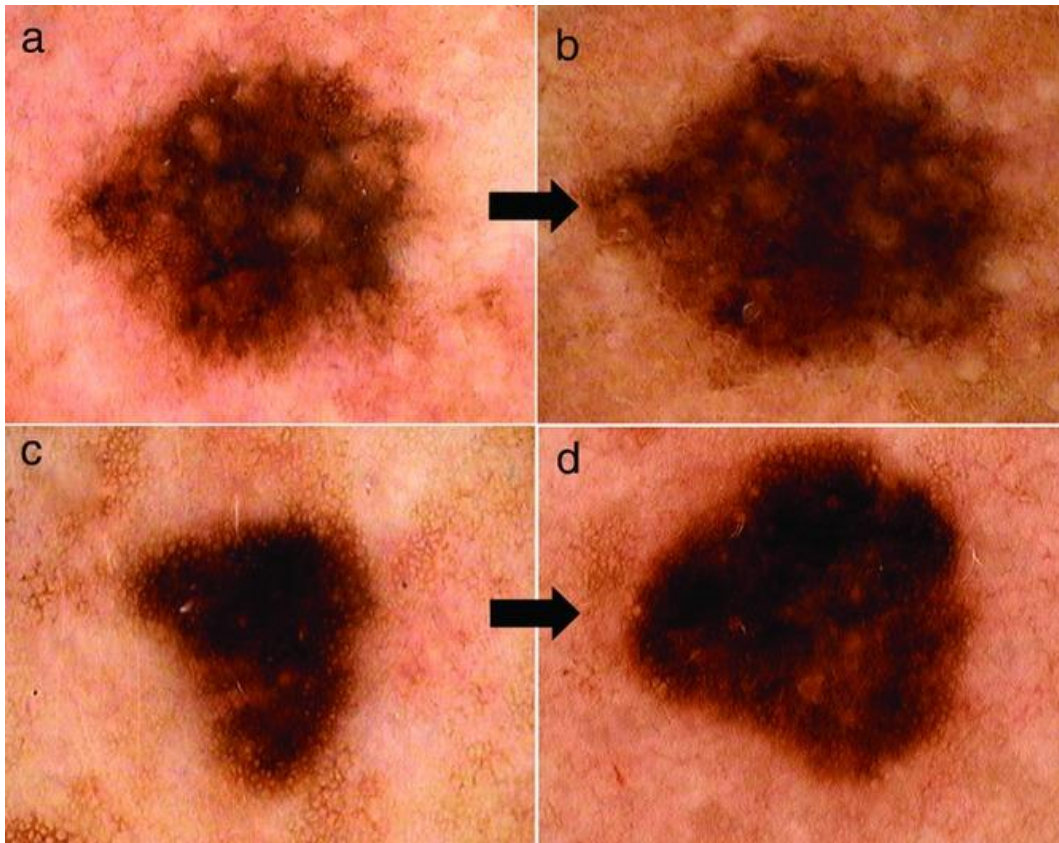


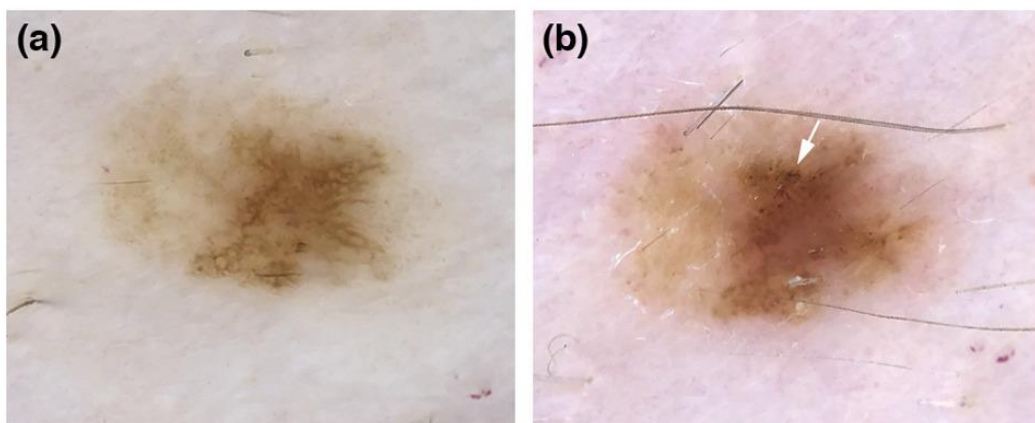
Figure 9. Long-term follow-up. (a) Clinical image of a 0.2-mm-thickness melanoma detected after LTFU on the foot of a 46-year-old man with multiple atypical nevi and previous history of melanoma. (b) Dermoscopy high-resolution image of the melanoma, taken at the time of excision, showing atypical pigment network and irregular globules (arrow). (c–f) Dermoscopy imaging at baseline (c) and follow-up (d–f) of melanoma excised after 15 months of follow-up. The lesion was enlarging asymmetrically, finally acquiring irregular globules. (Dermoscopic high-resolution images are captured with Dermlite Foto Equipment, 3Gen, LLC, Dana Point, CA, USA, at 10-fold magnification). Follow-up images are taken with Molemax II, Derma Medical Systems, Vienna, Austria).

Bilder från studien av C. Rinner et al. (15)



Figur 10. Two in situ melanomas with a reticular pattern at baseline (a, c), showing an asymmetrical increase in size during follow-up (b, d) after 12 months.

Bilder från studien av S. Berglund et al. (16)



Figur 11. Atypical melanocytic lesion on the upper leg of a 34-year-old female (a) at baseline and (b) with additional irregular dots and globules (arrow) after 3 months. The histopathological diagnosis was melanoma *in situ*.



Figure 12. Atypical melanocytic lesion on the upper arm of a 64-year-old female (a) at baseline; (b) unchanged after 4 months and (c) changed after 26 months with an increase in size and appearance of new hyperpigmented areas (arrow). The histopathological diagnosis was invasive melanoma with a Breslow thickness of 0.4 mm.

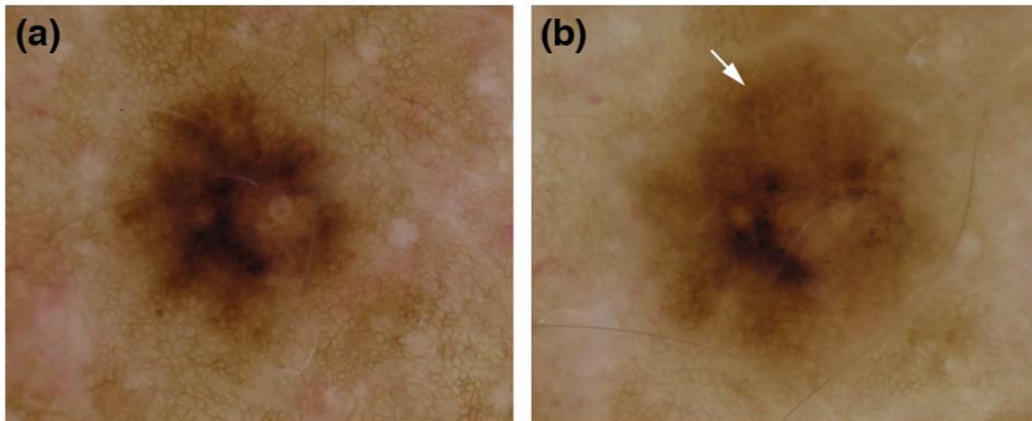


Figure 13. Atypical melanocytic lesion on the shoulder of a 58-year-old male (a) at baseline and (b) with a negative network (arrow) appearing after 9 months. The histopathological diagnosis was invasive melanoma with a Breslow thickness of 0.8 mm.

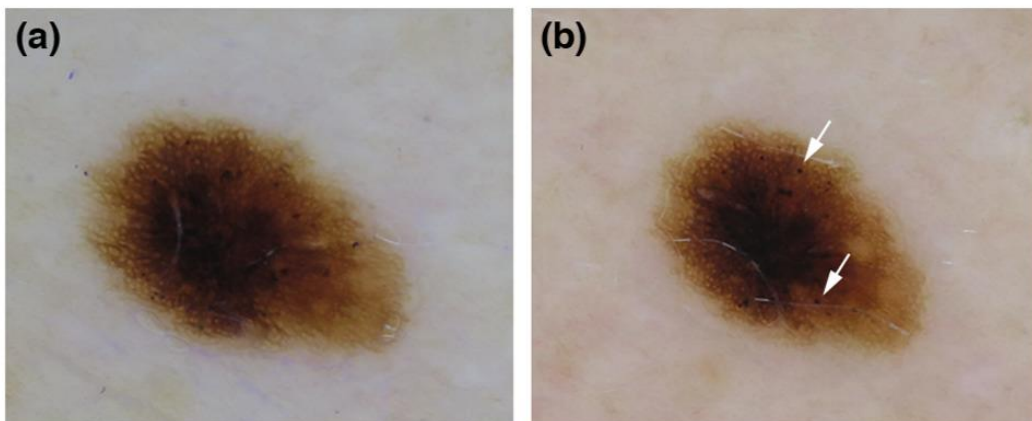


Figure 14. Atypical melanocytic lesion on the trunk of a 52-year-old female (a) at baseline and (b) with additional irregular dots and globules (arrow) after 4 months. The histopathological diagnosis was dysplastic naevus with mild to moderate atypia.

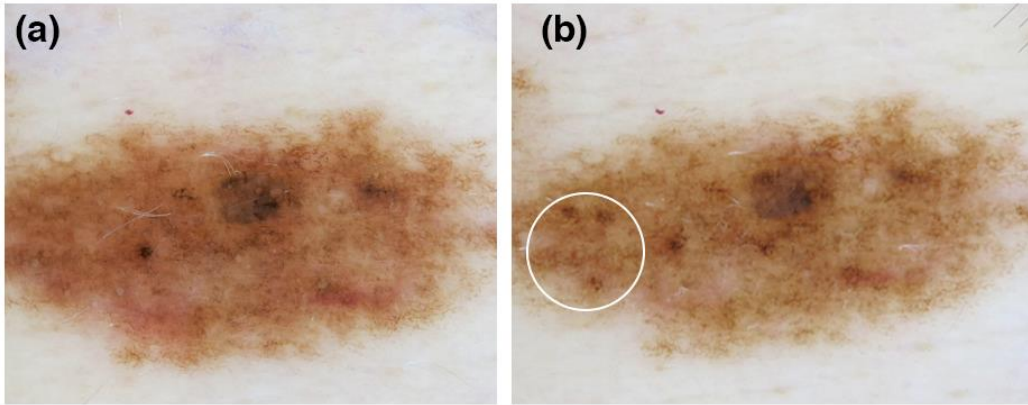


Figure 15. Atypical melanocytic lesion on the trunk of a 45-year-old male (a) at baseline and (b) with a changed pigment network with new hyperpigmented areas (circle) after 4 months. The histopathological diagnosis was common naevus without atypia.



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal