

Epiluminiscenčna mikroskopija v diagnostiki nejasnih melanocitnih kožnih sprememb: Primerjava dermatoskopskih ABCD pravil z novo sedem točkovno listo preverjanja, ki temelji na analizi vzorcev
Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: A comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new seven-point checklist based on pattern analysis

Giuseppe Argenziano, Gabriella Fabbrocini, Paolo Carli, Vincenzo De Giorgi, Elena Sammarco, Mario Delfino

Department of Dermatology, Federico II University of Naples, Italy

Izvleček: Cilji: Primerjava zanesljivosti nove sedem točkovne liste preverjanja, ki temelji na poenostavljeni epiluminescenčno mikroskopski (ELM) vzorčni analizi, z ABCD pravili dermatoskopije in standardno analizo vzorcev, v diagnostiki klinično nejasnih melanocitnih kožnih sprememb. Način: V slepi študiji je bilo, po sedmih standardnih kriterijih, ki smo jih poimenovali "ELM sedemtočkovna lista preverjanja", ocenjenih 342 ELM slik histološko dokazanih melanocitnih kožnih sprememb. Vsaka posamezna kožna sprememba je bila diagnostično opredeljena po celokupnem kot tudi ABCD principu točkovanja. Iz "training set-a" 57-ih melanomov in 139-ih atipičnih ne-melanomov smo izračunali razmerje obetov (odds ratios) za postavitve preproste diagnostičnega modela, ki temelji na prepoznavanju major in minor kriterijev po sedemtočkovni listi preverjanja. Za ovrednotenje modela smo uporabili testni set 60 melanomov in 86 atipičnih ne-melanomov. Ti so bili predstavljeni dvema manj izkušenema ELM opazovalcema, ki sta jih diagnosticirala po principu zadetkov ABCD in sedem točkovne liste preverjanja. Kraj: Univerzitetni medicinski centri. Pacienti: Vzorec oseb z ekscidiranimi melanocitnimi spremembami. Poglavitni izzidi meritev: Senzitivnost, specifičnost in natančnost modelov za diagnostiko melanoma. Rezultati: Iz vseh kombiniranih setov je metoda sedem točkovne liste preverjanja pokazala 95% senzitivnost in 75% specifičnost v primerjavi z 85% senzitivnostjo in 66% specifičnostjo metode ABCD pravil in 91% senzitivnostjo in 90% specifičnostjo standardne metode analize vzorca (overall ELM diagnosis). V primerjavi z ABCD pravili, sedem točkovna lista preverjanja omogoča manj izkušenim klinikom doseči višjo stopnjo diagnostične pravilnosti. Zaključek: ELM sedem točkovna lista preverjanja omogoča poenostavitev standardne analize vzorcev zaradi majhnega števila kriterijev, ki jih je potrebno identificirati ter primerne sistema zadetkov za postavljanje diagnoze. Podobno kot ABCD pravila, se je sedem točkovno listo preverjanja lahko naučiti in preprosto uporabljati in se je v diagnostiki melanoma izkazala kot zanesljiva.

Ključne besede: melanom - diagbostika - patologija; luminescenca; kožne novotvorbe

Abstract: Objective: To compare the reliability of a new seven-point checklist based on a simplified epiluminescence microscopy (ELM) pattern analysis with the ABCD rule of dermatoscopy and standard pattern analysis for the diagnosis of clinically doubtful melanocytic skin lesions. Design: In a blind study ELM images of 342 histologically proven melanocytic skin lesions were evaluated for the presence of 7 standard criteria that we called "ELM seven-point checklist". For each lesion "overall" and "ABCD scored" diagnoses were recorded. From a training set of 57 melanomas and 139 atypical nonmelanomas, odds ratios were calculated to create a simple diagnostic model based on identification of major and minor criteria for the "seven-point scored" diagnosis. A test set of 60 melanomas and 86 atypical nonmelanomas was used for model validation and was then presented to two less experienced ELM observers, who recorded the ABCD and seven-point scored diagnoses. Setting: University Medical Centers. Patients: A sample of subjects with excised melanocytic lesions. Main outcome measures: Sensitivity, specificity, and accuracy of the models for diagnosing melanoma. Results: From the total combined sets the seven-point checklist gave a sensitivity of 95% and specificity of 75%, compared with 85% sensitivity and 66% specificity using ABCD rule, and 91% sensitivity and 90% specificity using standard pattern analysis (overall ELM diagnosis). Compared with ABCD rule, the seven-point method allowed less experienced observers to obtain higher diagnostic accuracy values. Conclusions: The ELM seven-point checklist provides a simplification of the standard pattern analysis because of the low number of features to identify and the scoring diagnostic system. As with ABCD rule, it can be easily learned, easily applied, and has proven to be reliable in diagnosing melanoma.

Key words: melanoma - diagnosis - pathology; luniniscence; skin neoplasms

Naslov avtorja: Dr. Giuseppe Argenziano, Department of Dermatology, Federico II University of Naples, Via Pansini 5, 8013 Napoli, Italy. E-mail: argenziano@tin.it

Predstavitev

Epilumescenčna mikroskopija (kutana površinska in vivo mikroskopija, dermoskopija, dermatoskopija, povečevalna imerzijska diaskopija), je neinvazivna, in vivo tehnika, ki uporablja različne sisteme optičnih povečeval z imerzijskim oljem. Odprla je novo dimenzijo klinične morfologije pigmentnih kožnih sprememb.¹

Mnoge že opravljene študije, so pokazale, da epilumescenčna mikroskopija izboljša natančnost pri diagnosticiranju pigmentnih kožnih sprememb. Poročila o ocenjevanju diagnostične točnosti kliničnega pregleda kažejo, da so dermatologi sposobni prepoznati melanom v 65-80% primerov, kar je seveda odvisno od njihove izkušnosti.^{2,3} Iz pregleda novejših poročil o natančnosti ELM pri diagnostiki melanoma pa je razvidno, da ima dermatoskopija za 10-27% višjo senzitivnost kot klinični pregled opravljen le s prostim očesom.⁴

Avstrijske raziskovalne skupine so opravile sistematično analizo novih morfoloških značilnosti, ki so se pokazale ob uporabi ELM in predlagale model kvalitativne analize vzorcev za ločevanje med različnimi tipi pigmentnih kožnih sprememb, predvsem med benignimi in malignimi.⁵⁻⁸ Leta 1989 so oblikovali in predlagali standardno terminologijo ELM vzorcev in spremenljivk, ki bi olajšala delo, predvsem pa komunikacijo med kliničnimi dermatologi.⁹ Povdarjeno je bilo, da je visoka stopnja diagnostične natančnosti te metode pogojena s stopnjo izkušnosti pregledovalca, saj je analiza vzorca zahtevala prepoznavanje zelo subtilnih in specialnih značilnosti.^{10,11}

Ne dolgo tega pa so nekateri avtorji razvili nova ABCD pravila dermatoskopije in sicer na osnovi semikvantitativnega sistema zadetkov. Namen je bil omogočiti tudi manj izkušenim ELM preiskovalcem doseči višjo stopnjo diagnostične točnosti. Metoda se je izka-

zala kot zanesljiva, lahka za učenje ter preprosta za uporabo.^{12,14}

Namen naše študije je bil primerjati zanesljivost nove sedem točkovne liste preverjanja, ki temelji na poenostavljeni ELM analizi vzorcev in ABCD pravilih dermatoskopije, s standardno analizo vzorcev pri klinično nejasnih melanocitnih kožnih spremembah.

Materiali in metode

Materiali

Pregledanih in ocenjenih je bilo 342 ELM slik melanocitnih kožnih sprememb. Vse spremembe smo fotografirali in vivo v oljni imerziji z Dermaphot fotografsko opremo, pri stalni 10 kratni povečavi. Tako dobljene 35 mm barvne diapozitive, smo nato analizirali s pomočjo diaprojekcije (Diaprojektor Kodak Ekta-pro 500). Vse spremembe smo nato ekscidirali ter postavili še histološko diagnozo. V študiji je bilo vključenih 117 kožnih melanomov (KM) ter 225 klinično atipičnih melanocitnih nevusov (MN). V skupini KM je bilo 18 in situ KM, 50 KM z Breslowim indexom $<0,76$ mm in 49 KM z Breslowim indexom $>0,75$ mm (povprečna debelina tumorja: 0,9 mm). Skupina MN je zajemala 114 histološko atipičnih nevusov (15), ter 111 "navadnih" nevusov.

Tabela 1. Frekvenca in odstotek ELM spremenljivk pri melanocitnih kožnih spremembah in njihova statistična značilnost pri univariantni klasifikaciji "training set-a"

Table 1. Frequencies and percentage (in parentheses) of ELM variables in melanocytic skin lesions (N=196) and their statistical significance for the univariate classification of the training set

ELM criterion	Variable	CM (N=57)	MN (N=139)	χ^2	p Value
1. Atypical pigment network	Irregular	13 (23)	47 (34)	2.305	n.s.
	Prominent	0 (0)	8 (6)	3.420	n.s.
	Irregular and prominent	30 (53)	24 (17)	25.329	<0.0001
2. Gray-blue areas	Present	27 (47)	6 (4)	53.509	<0.0001
3. Atypical vascular pattern	Present	22 (39)	7 (5)	36.115	<0.0001
4. Radial streaming (streaks)	Present	34 (60)	14 (10)	53.729	<0.0001
5. Irregular diffuse pigmentation	Present	44 (77)	42 (30)	36.227	<0.0001
6. Irregular dots/globules	Present	42 (74)	25 (18)	55.740	<0.0001
7. Regression pattern	White areas	15 (26)	10 (7)	13.282	0.0003
	Hypopigmented areas	19 (33)	30 (22)	2.977	n.s.
	"Peppering"	21 (37)	12 (9)	22.973	<0.0001

CM, cutaneous melanoma. MN, melanocytic nevi.

ELM kriteriji

ELM slike so bile pregledane z namenom oceniti incidenco sedmih standardnih ELM kriterijev (in njihovih 11 spremenljivk), ki smo jih poimenovali "ELM sedem točkovna lista preverjanja" (Tabela 1). Te značilnosti so bile izbrane zaradi njihovega pogostega pojavljanja pri melanomih, kar je znano iz prejšnjih študij^{8,9,16}, kot tudi na osnovi njihovega histološkega substrata (Tabela 2)¹⁷⁻¹⁹

Večina teh kriterijev je bilo objavljenih v smernicah postavljenih na Consensus Meeting v Hamburgu.⁹ Dodatno pa smo izbrali še naslednje: iregularna difuzna pigmentacija (blotches)⁷, "pepperig" (multiple modro-sive pike)¹⁹⁻²² in atipični vaskularni vzorec^{14,19,20,23}, ki je definiran kot je prikazano v Tabeli 2.

1. Za razliko od terminologije uporabljene v konsenzusu smo uporabljali izraz "atipična" pigmentna mreža (atypical pigment network) za opis vseh značilnosti mreže, ki se pojavljajo pri melanomu. Izraz "prominent" smo izbrali za označevanje hiperpigmentacije in debeline (broadness) mrežnih črt, saj je pri majhni povečavi (10x) ti dve značilnosti težko med seboj razločevati. Ocenjevanje diametra (widenes) smo opustili, zaradi njegove nepomenbnosti.^{16,22}

2. Radial streaming in psevdopodi (iregularni podaljški) so sicer morfološko videti ra-

Tabela 2. Definicija in histološka korelacija ELM kriterijev, ki so značilno povezani z melanomom
Table 2. Definition and histologic correlates of ELM criteria significantly associated with melanoma

ELM criterion	Definition	Histologic correlates ^{14,15}
1. Atypical pigment network	Prominent (hyperpigmented or broad) and irregular network.	Hyperpigmented or broadened rete ridges with irregular shape or distribution.
2. Gray-blue areas	Irregular, confluent, gray-blue to whitish-blue diffuse pigmentation not associated with red-blue lacunes or maple leaf pigmentation. ¹⁸	Pigmented melanophages or melanocytes of mid-reticular dermis location.
3. Atypical vascular pattern	Linear, dotted, or globular red structures irregularly distributed outside areas of regression and associated with other melanocytic pigment patterns.	Neovascularization or vascularized nests of amelanotic cells. ¹¹
4. Radial streaming (streaks)	Radially and asymmetrically arranged linear or bulbous extensions at the edge of the lesion.	Confluent radial junctional nests of melanocytes. ²¹
5. Irregular diffuse pigmentation (blotches)	Brown, gray and/or black areas of diffuse pigmentation with irregular shape or distribution and/or abrupt end.	Hyperpigmentation throughout all levels of the epidermis and/or upper dermis (in melanocytes or melanophages).
6. Irregular dots/globules	Black, brown, or blue round structures irregularly distributed within the lesion.	Aggregates of pigment of stratum corneum, junctional, or dermis location.
7. Regression pattern	White scarlike depigmentation or "peppering" (speckled multiple blue-gray dots within a hypo-depigmented area) ¹⁹ irregularly distributed within the lesion.	Areas of loss of pigmentation and fibroplasia, with scattered dermal melanophages.

Tabela 3. Sedem točkovna lista preverjanja pri ELM diagnozi melanoma
Table 3. The method of melanoma diagnosis by the ELM seven-point checklist

ELM criterion	Odds ratio ^a	p Value ^b	Seven-point score ^c	Figures
Major criteria				
1. Atypical pigment network ^d	5.19	0.0001	2	1,3,10
2. Gray-blue areas	11.1	0.0001	2	3-5,11
3. Atypical vascular pattern	7.42	0.001	2	4,5
Minor criteria				
4. Streaks	3.01	0.0001	1	1-4,10,12b
5. Blotches	4.90	0.0001	1	1,3,10-12a
6. Irregular dots/globules	2.93	0.037	1	1-3,5,11,12a-b
7. Regression pattern ^e	3.89	0.004	1	2,8,9,12b

^aOdds ratios measure the capacity of each criterion of increasing the probability of the melanoma diagnosis.

^bImprovement chi-square significance. ^cThe score for the criterion presence is determined on the basis of the odds ratio: >5 (score 2), and <5 (score 1). By a simple addition of the criteria scores, a minimum total score of 3 is required for the diagnosis of melanoma. ^dCriterion defined as the presence of irregular and prominent pigment network. ^eCriterion defined as the presence of white areas or peppering (p value by chi-square test <0.0001).

zlični, vendar predstavljajo enake histološke spremembe t.j. konfluentna radialna junkcionalna gnezda melanocitov^{9,24} in smo jih zato vrednotili kot en kriterij.

3. Podobno smo kot en kriterij ocenjevali tudi "dots" in "globules".

4. Na histopatološki osnovi smo pod izraz regresijski vzorec (regression pattern) zajeli belkasta brazgotinam podobna področja (scarlike), hipopigmentirana področja in "peppering". Namesto izraza sivo - modra področja (gray-blue areas) smo uporabili izraz "peppering".

5. Izraza "milky way" v ocenjevanju belkastih pajčolanastih sprememb nismo uporabljali, zaradi prepogostega kliničnega zamenjevanja izraza z "gray-blue veil" pri prisotnem modrikastem pigmentu v belkastih pajčolanastih spremembah.^{22,25}

Vrednotenje prisotnosti oziroma odsotnosti ELM kriterijev so opravljali dva do trije različno izkušeni ELM preiskovalci (G.A., P.C., V.D.G.). Za vsako kožno spremembo so isti preiskovalci zabeležili splošni dermoskopski vtis za t.i. "overall ELM diagnozo" ter določili končni dermatoskopski izid na osnovi točkovanja ABCD kriterijev ki jih je osnoval Stolz et al.¹² Spremembe s številom točk 4.75 ali manj so bile opredeljene kot benigne, tiste s številom večjim od 4.75 pa kot melanomi. Za razliko od Stolza et al., smo vključili skupino t.i. suspektnih lezij (s številom točk med 4.76 in 5,45) v skupino melanomov z namenom doseči manjše število lažno negativnih rezultatov ter tako dvigniti senzitivnost modela.

Statistična analiza

342 primerov smo naključno razdelili na "training set" iz 57KM in 139 MN, ter "tetni set" iz 60 KM in 86 MN. Za prvi set smo izračunali absolutno in relativno frekvenco vsake ELM spremenljivke za KM in MN. V univariante pristopu smo ovrednotili signifikantne razlike med KM in MN z hi-kvadrat testom. Značilne spremenljivke (z p vrednostjo $<0,01$) smo uporabili za stopenjsko logistično regresivno analizo za določitev njihove različne diagnostične teže v diagnostiki melanoma kot je bilo izraženo v razmerju obetov.

Na osnovi še nekaterih drugih statističnih metod (multivariantna analiza, ROC analiza) smo postavili preproste diagnostične kriterije, ki temeljijo na določanju major in minor ELM kriterijev za sedem točkovno listo preverjanja.

EML slike iz testnega seta so bile nato ocenjevale s strani izkušenih preiskovalcev po metodi sedem točkovne liste preverjanja ter dveh neizkušenih preiskovalcev (9 urni tečaj)

po metodi ABCD kot tudi sedem točkovni listi preverjanja.

Končno smo izračunali senzitivnost, specifičnost in diagnostično natančnost diagnoze melanoma za overall ELM diagnozo izkušenih preiskovalcev, in za metodo ABCD in sedem točkovno listo preverjanja za oboje - izkušene in manj izkušene preiskovalce.

Rezultati

V training setu smo našli osem spremenljivk sedmih ELM kriterijev, ki so kazale značilne razlike med KM in MN (Tabela 1).

Iz kriterijev v training setu smo lahko določili 93% senzitivnost 78% specifičnost in 60% diagnostično natančnost. Zanesljivost ELM sedem točkovne liste preverjanja smo verificirali na testnem setu, kar je pokazalo 97% senzitivnost, 71% specifičnost ter 68% diagnostično natančnost.

Celokupno, sta kombinirana seta dala 95% senzitivnost, 75% specifičnost in 64% diagnostično natančnost. (Tabela 4). Po metodi sedem točkovne liste preverjanja je bilo 280 od 342 melanocitnih kožnih sprememb (82%) pravilno diagnosticiranih, po dermoskopski ABCD metodi 247 (72%), po "overall" ELM metodi pa 309 (90%).

Od 117 KM jih je 111 doseglo po sedem točkovni listi preverjanja 3 ali več točk in so bili torej pravilno predvideni kot KM. Šest primerov KM ni bilo prepoznanih po tej metodi (manj kot tri točke) (5% lažno negativni). Pet od njih je po ABCD overall ELM diagnostični metodi doseglo manj kot 4,76 točk in so bili tako uvrščeni med MN.

Po ABCD pravilih je 18 od 117KM doseglo manj kot 4,75 točk in po tej metodi niso bili prepoznani (15% lažno negativno). Po overall ELM diagnostični metodi je bilo 11 KM opredeljenih kot benigne lezije, kar daje 9% lažno negativno stopnjo.

Melanocitni nevusi (MN), so bili po sedem točkovni listi preverjanja pravilno ocenjeni

Tabela 4. Senzitivnost, specifičnost in diagnostična točnost ELM metode za diagnozo melanoma
Table 4. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of the methods for ELM diagnosis of melanoma

Method	Sensitivity (%)	True positive/total CM	Specificity (%)	True negative/total MN	Diagnostic accuracy* (%)
Overall ELM diagnosis (EO)	91	106/117	90	203/225	76
Seven-point scored diagnosis (EO)	95	111/117	75	169/225	64
ABCD scored diagnosis (EO)	85	99/117	66	148/225	51
Seven-point scored diagnosis (LO-1)	93	56/60	45	39/86	52
ABCD scored diagnosis (LO-1)	88	53/60	35	30/86	46
Seven-point scored diagnosis (LO-2)	85	51/60	48	41/86	49
ABCD scored diagnosis (LO-2)	95	57/60	27	23/86	46

*Diagnostic accuracy for melanoma (True-Positive + [True-Positive + False-Positive + False-Negative]).

CM, cutaneous melanoma. MN, melanocytic nevi. EO, experienced observers. LO-1 and LO-2, the two less experienced observers.

(manj kot tri točke) v 169 od 225 primerov. 56 MN ni bilo pravilno ocenjenih po tej metodi (dosegli več kot 3 točke) z 25% lažno pozitivno stopnjo. Večina teh (35/56) je bila histološko displastičnega tipa.

Metoda ABCD pravil je dala napačno očno 77 MN (34% lažna pozitivnost): Overall ELM diagnostična metoda pa je pokazala le 10% lažno pozitivno stopnjo (22 MN napačno diagnosticiranih kot KM).

Komentar

Zgodnje odkrivanje melanoma je vsekakor eden izmed večjih izzivov v sodobni dermatologiji. Epilumescenčna mikroskopija (ELM) se je pokazala kot koristna metoda za izboljšanje klinične diagnostike melanoma, vendar pa ELM kriteriji za ločevanje med benignimi in malignimi melanocitnimi rašči še niso popolnoma standardizirani. Večina klinikov je sprejela dva diagnostična modela s podobno zanesljivostjo in sicer: prvič - analizo vzorcev, ki temelji na "ekspertnem" kvalitativnem ocenjevanju številnih posameznih ELM kriterijev in drugič - dermatoskopska ABCD pravila, ki temeljijo na semikvantitativni analizi asimetrije, zamejenosti, barve in različnih dermatoskopskih struktur lezije. Slednja metoda je bila mišljena tudi za uporabo pri manj izkušenih zdravnikih.

Novejše študije so pokazale, da je uspešnost obeh metod v veliki meri pogojena z izkušnostjo preiskovalca. Za ABCD dermatoskopsko metodo se je izkazalo da je diagnostična natančnost nižja, kot je bila opisovana v prvih študijah ob uvajanju te metode (med 38% do 64% za izkušene in 39% do 44% za manj izkušene preiskovalce) med tem ko se je za overall ELM diagnostiko pokazala višja diagnostična natančnost (76%) z najvišjim številom pravilnih diagnoz (90%). To velja le, če metodo uporabljajo izurjeni preiskovalci.^{6,7,16,27}

ELM sedem točkovna lista preverjanja kaže v rokah izkušenega preiskovalca visoko senzitivnost (95%) še posebej v podskupini zgodnjih KM (Tabela 5). V primerjavi z overall ELM diagnostiko pa kaže nižjo stopnjo specifičnosti (75% versus 90%) predvsem na račun vrednotenja MN kot KM.

Mnogi smatrajo za smiselno žrtvovati specifičnost in diagnostično natančnost na račun povišanja senzitivnosti. Nižja specifičnost sicer lahko vodi do zvišanja števila nepotrebnih ekscizij benignih lezij, vendar pa bo zvišana senzitivnost zmanjšala možnosti da bi zgrešili melanom.

Oblikovali smo model, ki zahteva prepoznavanje le sedmih standardnih ELM kriterijev (Tabela 2) in tako omogoča uporabo metode tudi manj izkušenemu kliniku. Za diagnozo KM je potrebno prepoznati vsaj en major

in en minor ELM kriterij (ali tri minor kriterije). To potrjuje že prej poznano pravilo, da en sam kriterij ponavadi ni dovolj za diagnozo.⁷

Zaključimo lahko, da ELM sedem točkovna lista preverjanja nudi poenostavitev standardne metode analize vzorcev, predvsem zato, ker bistveno zniža število kriterijev in upošteva točkovalni diagnostični sistem. Je zanesljiva metoda, preprosta za uporabo ter se je zlahka naučimo. Seveda pa igra pri natančnosti metode še vedno precej veliko vlogo izkušnost preiskovalca.

Literatura

- Cohen D, Sanguenza O, Fass E, Stiller M. In vivo cutaneous surface microscopy: revised nomenclature. *Int J Dermatol* 1993; **32**: 257-8.
- Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1990; **126**: 763-6.
- Miller M, Ackerman AB. How accurate are dermatologists in the diagnosis of melanoma? Degree of accuracy and implications. *Arch Dermatol* 1992; **128**: 559-60.
- Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 1997; **167**: 206-10.
- Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 571-83.
- Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 584-91.
- Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993; **100**(Suppl): 356S-62S.
- Steiner A, Binder M, Schemper M, Wolff K, Pehamberger H. Statistical evaluation of epiluminescence microscopy criteria for melanocytic pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**: 581-8.
- Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, et al. Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1159-62.
- Binder M, Schwarz M, Winkler A, et al. Epiluminescence microscopy: a useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 286-91.
- Binder M, Poespoeck-Schwarz M, Steiner A, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**: 197-202.
- Stolz W, Riemann A, Cognetta AB, et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994; **4**: 521-7.
- Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 551-9.
- Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, et al. *Color atlas of dermatoscopy*. Oxford: Blackwell Science; 1994.
- NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; **268**: 1314-9.
- Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995; **190**: 25-30.
- Soyer HP, Smolle J, Hodl S, Pachernegg H, Kerl H. Surface Microscopy: a new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Am J Dermatopathol* 1989; **11**: 1-10.
- Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, Silverman M, Grin-Jorgensen C. Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy). *Am J Dermatopathol* 1993; **15**: 297-305.
- Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**: 68-74.
- Kreusch J, Rassner G. *Auflichtmikroskopie pigmentierter hauttumoren: ein Bildatlas*. Stuttgart: Thieme; 1991.
- Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, et al. *An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions*. Sydney: McGraw-Hill; 1996.

22. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res* 1996; **6**: 55-62.
23. Kreusch JF, Koch F. Vascular structures are an important feature for diagnosis of melanoma and other skin tumors by incident light microscopy. 4th World Conference on Melanoma, Sydney, 10-14 June 1997. Abstract in: *Melanoma Res* 1997; **7**: S38.
24. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 436-40.
25. Kenet RO, Kang S, Kenet BJ, et al. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy: grading protocol and atlas. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 157-74.
26. Steiner A, Pehamberger H, Binder M, Wolff K. Pigmented Spitz nevi: improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 697-701.
27. Rao BK, Marghoob AA, Stolz W, et al. Can early malignant melanoma be differentiated from atypical melanocytic nevi by in vivo techniques ? *Skin Res Tech* 1997; **3**: 8-14.