

Эпилюминесцентная микроскопия для диагностики сомнительных меланоцитарных новообразований кожи

Сравнение «Правила ABCD для дерматоскопии» и нового метода «Список из 7 пунктов», основанного на анализе особенностей видимого рисунка

Джузеппе Арджентиано, доктор медицины; Габриэла Фаброчини, доктор медицины; Паоло Карли, доктор медицины; Винченцо Де Джорджи, доктор медицины; Елена Саммарко, доктор медицины; Марио Делфино, доктор медицины.

Цель: Сравнение надёжности нового метода «Список из семи пунктов», основанного на упрощённом анализе рисунка, наблюдаемого с помощью эпилюминесцентной микроскопии (ЭЛМ), с «Правилом ABCD», применяемом в дерматоскопии, и со стандартным анализом видимого рисунка для диагностики клинически сомнительных случаев меланоцитарных кожных новообразований.

Модель: Используя «слепой» метод исследования, были рассмотрены эпилюминесцентные изображения 342-х подтверждённых меланоцитарных кожных новообразований на предмет присутствия семи стандартных критериев, которые мы назвали «Списком из семи пунктов».

Для каждого случая были записаны результаты диагностики по общей методике и по методу ABCD-подсчёта. Для целей отработки методики была сделана подборка из 57 случаев меланомы и 139 случаев атипичной немеланомы, на основе которой были выведены «критерии шансов», и была создана модель диагностики, базирующаяся на выявлении главных и второстепенных критериев для диагностики «с оценкой по семи пунктам». Затем была сделана «тестирующая» подборка из 60 случаев меланомы и 86 случаев атипичной немеланомы, которая была использована для проверки модели, и после этого она была передана двум менее опытным пользователям эпилюминесцентной микроскопии, которые провели диагностику по «Правилу ABCD» и по «Списку из семи пунктов».

Место проведения: Медицинские центры университетов.

Пациенты: Группа пациентов с хирургически удалёнными меланоцитарными новообразованиями.

Оценка основных результатов: Чувствительность, специфичность и точность моделей для диагностики меланомы.

Результаты. По суммированным данным результатов обеих подборок, «Список из семи пунктов» показал 95% по критерию чувствительности и 75% по критерию специфичности по сравнению с 85% по критерию чувствительности и 66% по критерию специфичности по «Правилу ABCD» и 91% по критерию чувствительности и 90% по критерию специфичности по стандартному анализу рисунка (общая диагностика с помощью ЭЛМ). По сравнению с Правилем ABCD, «Список из семи пунктов» позволил менее опытным исследователям получить более высокие показатели точности диагностики.

Выводы. «Список из семи пунктов для ЭЛМ» обеспечивает упрощение стандартного анализа видимого рисунка вследствие меньшего числа определяемых особенностей и лучшей системы диагностических оценок. Так же, как и в случае с Правилем ABCD, «Список из семи пунктов» легко усваивается и легко применяется. Он подтвердил свою надёжность при диагностике меланомы.

Журнал «Архивы дерматологии» (Archives of Dermatology), 1998, № 13, стр. 1563-1570

Из отделений дерматологии (доктора Арджентиано, Саммарко и Делфино) и Молекулярной и клеточной биологии и патологии (доктор Фаброчини), Университет Федерико II в Неаполе, и отделения дерматологии Университета Флоренции (доктора Карли и Де Джорджи), Италия

Эпилюминесцентная микроскопия (ELM; микроскопия поверхности кожи *in vivo*, дерматоскопия, дерматоскопия и иммерсионная диаскопия с увеличением) – это неинвазивная техника исследования живой кожи, которая открыла новое измерение в практике изучения клинических морфологических особенностей пигментных новообразований кожи с использованием увеличительных систем с подсветкой и иммерсионной техники [1]. Результаты предыдущих исследований показывают, что ELM увеличивает точность в диагностике пигментных новообразований кожи. Результаты докладов [2, 3], оценивающих точность диагностики с помощью клинического исследования, показывают, что дерматологи, в зависимости от своего опыта, могут обнаруживать меланому в 65-80% случаев. В недавнем систематическом обзоре точности ЭЛМ при диагностике меланомы [4] дерматоскопия обладала чувствительностью на 10-27% больше, чем клиническая диагностика невооружённым глазом.

Группа исследователей из Австрии [5-8] провела систематический анализ новых морфологических особенностей, которые были выявлены с помощью ЭЛМ, и предложила модель количественного анализа особенностей видимого рисунка для проведения различий между разными типами пигментных новообразований кожи и, в частности, между доброкачественными и злокачественными элементами их роста. В 1989 году состоялась встреча, проведённая Комитетом по аналитической морфологии Общества дерматологических исследований Гамбурга, Германия, которая имела целью установление консенсуса и предложила новую стандартизованную терминологию особенностей рисунков и их деталей, наблюдаемых с помощью ЭЛМ, для того чтобы лучше довести этот метод до сведения практикующих дерматологов [9]. Позднее было подчеркнута, что высокая степень точности диагностики пигментных новообразований кожи может быть достигнута только опытными пользователями ЭЛМ, так как при

Материалы и методы

Материалы

В исследовании с помощью «слепого» метода мы подвергали оценке ЭЛМ-изображения 342-х меланоцитарных новообразований кожи. Все новообразования были сфотографированы на коже пациентов специальным фотографическим оборудованием (Dermaphot, Heine Optotechnik, Herrsching, Германия) с фиксированным увеличением в 10 раз, при этом использовалось предварительное покрытие кожи иммерсионным маслом (для того, чтобы роговой слой кожи стал прозрачным). Каждый цветной 35-мм слайд изучался с помощью устройства для просмотра (Kodak Ektapro 5000 Slide Projector, Акционерное общество Kodak, Штутгарт, Германия).

Все эти новообразования были иссечены и подвергнуты гистологическому исследованию. Было изучено 117 меланом кожи и 225 клинически атипичных меланоцитарных родинок. Все случаи меланоцитарных родинок были отнесены врачом к категории атипичных, и он принял решение выполнить их исследование с помощью биопсии. Группа случаев меланомы кожи включала 18 случаев меланомы нулевой стадии, 50 случаев меланомы с индексом Бреслоу менее 0,75 мм и 49 случаев меланомы с индексом Бреслоу более 0,75 мм (средняя толщина опухоли 0,9 мм); группа случаев меланоцитарных родинок состояла из 114 гистологически атипичных родинок и 111 обычных родинок.

Критерии ЭЛМ

Были изучены эпифлюоресцентные микроскопические изображения для оценки присутствия семи стандартных ЭЛМ-критериев (и 11 их вариаций), которые мы назвали «Списком из семи пунктов для ЭЛМ» (таблица 1). Эти критерии были избраны, так как они наиболее часто ассоциируются с меланомой (как об этом ранее сообщалось) [8,9,16], а также

из-за их гистопатологической подоплеки [17-19] (таблица 2). Большинство этих критериев перечислены в документах консенсусной встречи в Гамбурге [9]. Кроме того, были выбраны также следующие критерии: необычная расплывчатая пигментация (и пятна) [7], крапчатость (множественные серо-голубые точки) [19-22] и атипичный сосудистый рисунок [14,19,21,23]. Последний также показан в таблице 2 (рис. 1 – 6).

В противоположность терминологии, содержащейся в консенсусном документе, мы использовали термин «атипичный пигментный рисунок» для описания всех особенностей рисунка, часто ассоциирующихся с меланомой. Мы выбрали термин «особые» для описания гиперпигментации и толщины (и величины) линий сосудистого рисунка, так как эти характеристики невозможно легко рассмотреть при слабом увеличении (x10). Более того, мы не включили оценку диаметра (размера) ячеек сети, так как эта особенность имеет малое значение, как об этом ранее сообщалось [16, 22]. Радиальные ответвления и псевдоподы (сомнительные отростки и штрихи) морфологически неодинаковы, но они гистопатологически связаны с соответствующими радиальными узловыми группами меланоцитов [9, 24], и поэтому они рассматривались как единый критерий. Точки и гранулы также рассматривались как единый критерий, потому что, хотя они и отличаются по размеру (гранулу можно считать большой точкой), они могут иметь несколько цветов окраски (чёрный, коричневый или голубой) [22], и их нелегко дифференцировать при 10-ти кратном увеличении изображения, получаемого с помощью ЭЛМ [19]. Основываясь на общности их гистопатологического значения, мы включили белые (цвета шрамов) области, гипопигментированные и крапчатые области в единый критерий, названный «признаками регрессии». Мы пользовались термином «крапчатость» (вместо «серо-голубые области»), так как он лучше определяет типичную картину ЭЛМ-изображений дермальных меланофагов, которая наблюдается в маленьких узлах внутри областей регрессии. Далее, термин «серо-голубые области» использовался для обозначения необычной, состоящей из сливающихся пятен,

анализе особенностей требуется точная количественная оценка целого ряда тончайших деталей и специальных критериев [10, 11]. Не так давно на основе частичной количественной системы подсчёта было выработано новое «Правило ABCD» для дерматоскопии, чтобы позволить и неопытным пользователям ЭЛМ достичь высокой степени диагностической точности. Этот метод легко изучается и несложен в применении, и его надёжность доказана [12, 14]. Целью нашего исследования было сравнение надёжности нового «Списка из семи пунктов», основанного на упрощённом анализе особенностей, полученных с помощью ЭЛМ, с Правилем ABCD для дерматоскопии и со стандартным анализом особенностей новообразований, для диагностики клинически неопределённых случаев меланоцитарных новообразований кожи.

Результаты

При экспериментальном анализе, восемь вариаций семи ЭЛМ-критериев показали значительное различие между случаями меланомы и случаями меланоцитарных родинок (таблица 1). Формула (здесь не приводится), созданная с помощью многовариантного анализа для лучшей дифференциации меланоцитарных новообразований кожи, показала при пороговом значении 0,15, чувствительность 93% и специфичность 75% (область под кривой \pm значение SD, $0,98 \pm 0,01$). Тем не менее, из-за сложности этой модели она не годится для клинического применения. Поэтому была разработана простая модель диагностики, которая показывает такую чувствительность и специфичность, которая приближается к результатам упомянутой формулы.

Используя показатели шансов, вычисленные с помощью многовариантного анализа, мы присвоили по 2 балла трём критериям с показателем шансов выше 5, мы назвали «главными критериями», а 1 балл был дан четырём критериям с показателями шансов ниже 5, которые мы назвали «второстепенными критериями» (таблица 3). При простом сложении баллов отдельных критериев, общая сумма в три или более баллов позволила классифицировать случаи в экспериментальной группе с чувствительностью 93% и специфичностью 78%, а диагностическая точность составила 60%. Надёжность «Списка из семи пунктов для ЭЛМ» была проверена на всей экспериментальной группе, показав чувствительность 97%, специфичность 71% и диагностическую точность по меланоме 68%. По всем же группам вместе была показана чувствительность 95%, специфичность 75% и диагностическая точность по меланоме 64% (таблица 4, рис. 7). В целом, 280 из 342 меланоцитарных новообразований кожи (81,9%) были верно диагностированы этим методом по сравнению с 247 верными диагнозами по Правилу ABCD для дерматоскопической диагностики (72,2%) и 309 верными диагнозами по общей системе ЭЛМ-диагностики (90,4%). По сравнению с Правилем ABCD, «Список из семи пунктов» показал лучшую чувствительность (95% против 85%), лучшую специфичность (75% против 66%) и более высокую диагностическую точность (64% против 51%), тогда как по отношению к общей системе ЭЛМ-диагностики он дал лучшую чувствительность (95% против 91%), но более низкие результаты по специфичности (75% против 90%) и диагностической точности (64% против 76%) (таблица 4). Используя «Список из семи пунктов», менее опытные исследователи получали более

расплывчатой пигментации, имеющей цвет от серо-голубого до беловато-голубого, которая гистопатологически связана с пигментными меланофлагами или меланоцитами, находящимися в ретикулярном слое дермы [18]. В своих оценках мы не использовали понятия «беловатая вуаль» или «млечный путь», так как клиницисты часто используют термины «млечный путь» и «серо-голубая вуаль» как синонимы, из-за присутствия голубого оттенка в беловатом налёте [22, 25]. Оценка присутствия или отсутствия критериев ЭЛМ-диагностики проводилась при согласии по крайней мере двух из трёх разных исследователей, имеющих опыт ЭЛМ (Д. Ардженциано, П. Карли и В. Де Джорджи). По каждому новообразованию, один и тот же состав исследователей, используя одни и те же процедуры, регистрирует результаты общего дерматоскопического анализа по общей ЭЛМ-диагностике, затем подсчитывает окончательную сумму баллов дерматоскопии по «Правилу ABCD», используя критерии подсчёта по дерматоскопической диагностике (ABCD), разработанные Штольцем [12]. Новообразования, набравшие 4,75 баллов и менее, классифицировались как доброкачественные, а набравшие более 4,75 баллов классифицировались как меланома. В отличие от доклада Штольца и других, мы включили группу подозрительных новообразований (с баллами от 4,76 до 5,45) в группу меланом, чтобы уменьшить количество ложно-отрицательных результатов и таким образом увеличить чувствительность модели.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

342 новообразования были произвольно разделены на экспериментальную группу из 57 случаев меланомы и 139 случаев меланоцитарных родинок, и на тестовую группу из 60 случаев меланомы и 86 случаев меланоцитарных родинок. В экспериментальной группе была подсчитана частота встречаемости каждого критерия ЭЛМ в обеих подгруппах (меланом и меланоцитарных родинок). Одномерный подход выявил значительные различия между случаями меланомы и случаями меланоцитарных родинок при использовании теста "x²" на взаимозависимость.

высокие показатели точности диагностики и специфичности по сравнению с правилом ABCD (49-52% против 46% и 45-48% против 27-35%, соответственно), тогда как показатели чувствительности для «Списка из семи пунктов» лежали в пределах 85-93%, а для правила ABCD – от 88 до 95%. Вне зависимости от использованного метода эксперты, не имевшие опыта ЭЛМ, продемонстрировали способность классификации меланомы с высоким результатом (85-95%) - таким же, как и у опытных исследователей, но показатели специфичности, а следовательно и точности, были ниже (таблица 4). Из 117 случаев меланомы, 111 набрали 3 и более баллов по «Списку из семи пунктов», и поэтому были правильно отнесены к меланоме теми экспертами, которые работали по «Списку из семи пунктов». Шесть новообразований с баллом 3 не были классифицированы этим методом (ложно-отрицательный показатель 5%). Пять новообразований имели менее 4,76 баллов по Правилу ABCD и были классифицированы как доброкачественные по общей ЭЛМ-диагностике. 3 случая меланомы показывали тёмную, интенсивную, расплывчатую пигментацию, которая полностью скрывала новообразование; одно новообразование имело типичный вид родинки Шпитца (правильные, большие коричневые гранулы по краям новообразования) [24]; ещё 2 новообразования не имели никаких характерных особенностей. По Правилу ABCD, 18 из 117 меланом насчитывали менее 4,76 баллов и поэтому не были классифицированы этим методом (ложно-отрицательный показатель 15%). Большинство из этих новообразований обладали не более чем одной осевой асимметрией [12], а также небольшим числом различных цветов и структур. Из 99 случаев меланом, имевших более 4,75 баллов, 84 случая (71,8% всех меланом) набрали более 5,45 баллов, а 15 случаев (12,8% всех меланом) набрали количество баллов, которое позволяло отнести их к подозрительным новообразованиям (кол-во баллов от 4,76 до 5,45).

Значимые переменные (*P*, 01) были использованы для пошагового логистического анализа регрессии (Пакет динамики биомедицинских данных, BMDP, версия 1993, Statistical Software Inc., Корк, Ирландия), чтобы определить разность их диагностического «веса» для диагностики меланомы, выраженного показателями шансов.

В экспериментальной группе были разработаны две модели диагностики меланомы. В первой модели был использован многомерный анализ для создания формулы вычисления вероятности принадлежности каждого новообразования к группе меланомы, а для подтверждения диагностики был проведён анализ ключевых особенностей и характеристик (ROC, Labroc program, разработана д-ром Ч. Э. Метцем, Отделение радиологии Университета Чикаго, г. Чикаго, Иллинойс, США). Кривая ключевых особенностей и характеристик показывает соотношение между «истинно-положительными» (по оси *y*) и «ложно-положительными» (по оси *x*) результатами; чем более кривая изогнута в сторону верхнего левого угла, тем большее пространство остаётся под кривой и тем лучше результат теста. Для второй модели подсчитывались индивидуальные критерии, соответствовавшие показателям шансов, вычисленным с помощью многомерного анализа. Это позволило создать простой диагностический метод, пригодный для клинического использования и основанный на определении главных и второстепенных критериев ЭЛМ для ЭЛМ диагностики по «Списку из семи пунктов».

ЭЛМ-изображения из экспериментальной группы затем анализировались опытными исследователями, использовавшими последний метод, и двумя менее опытными в ЭЛМ дерматологами (Г.Ф. и Е.С.) после короткого формального 9-часового тренинга по ЭЛМ, которые провели диагностику по методу ABCD и по «Списку из семи пунктов». Затем были вычислены чувствительность, специфичность и диагностическая точность в отношении меланомы по общей ЭЛМ-диагностике для опытных исследователей и по методу ABCD и «Списку из семи пунктов» для опытных и менее опытных дерматологов.

По общей ЭЛМ-диагностике 11 меланом были классифицированы как доброкачественные новообразования, дав ложно-отрицательный показатель 9%. Таблица 5 показывает количество правильно диагностированных меланом (с помощью всех трёх использованных методов), которые были разделены на подгруппы с гистологической толщиной менее 0,76 мм и более 0,75 мм. Меланоцитарные родинки были корректно классифицированы (количество баллов 3) с помощью «Списка из семи пунктов» в 169 случаях из 225. Большинство из 56 случаев меланом (количество баллов 3), которые не были классифицированы этим методом (ложно-отрицательный показатель 25%), показали гистологические особенности диспластических невусов (35 из 56 новообразований); в остальных случаях, гистологическое исследование обнаружило меланоцитарные родинки узелкового и смешанного типов (17 случаев), невусы Шпитца (3 случая) и голубой невус (1 случай). Из 77 неверно классифицированных по правилу ABCD меланоцитарных новообразований (ложно-положительный показатель 34%), 48 случаев (21,3% всех случаев) были классифицированы как злокачественные новообразования (кол-во баллов 5,45), а 29 случаев (12,9% всех случаев) были классифицированы как подозрительные новообразования (кол-во баллов 4,76-5,45). Только 10%-ный ложно-положительный показатель был отмечен по общей ЭЛМ-диагностике (22 меланоцитарных новообразования были классифицированы как меланома).

КОММЕНТАРИЙ

Раннее обнаружение меланомы является одной из самых важных задач дерматологической практики в наше время. Эпидемиологическая микроскопия недавно доказала, что она является ценным методом для улучшения клинической диагностики меланомы [6, 7]. Тем не менее, критерии ЭЛМ

Таблица 1. Частота встречаемости критериев ЭЛМ в меланцитарных новообразованиях кожи (N=196) и их статистическое значение для одномерной классификации в экспериментальной группе *					
Критерии ЭЛМ	Переменные	Частота встречаемости, %			
		СМ (n=57)	МН (n=139)	χ^2	P
Атипичная пигментация	Необычная	13 (22,8)	47 (33,8)	2,31	.13
	Очень сильная	0	8 (5,8)	3,42	.06
	Необычная и очень сильная	30 (52,6)	24 (17,3)	25,33	<.001
Серо-голубоватые области	Наличивают	27 (47,4)	6 (4,3)	53,51	<.001
Атипичный сосудистый рисунок	Наличивается	22 (38,6)	7 (5,0)	36,12	<.001
Радиальные прожилки	Наличивают	34 (59,6)	14 (10,1)	53,73	<.001
Необычная рассеянная пигментация	Наличивается	44 (77,2)	42 (30,2)	36,23	<.001
Необычные пятна и гранулы	Наличивают	42 (73,7)	25 (18,0)	55,74	<.001
Признаки регрессии	Белые пятна (участки)	15 (26,3)	10 (7,2)	13,28	<.001
	Участки гипо-пигментации	19 (33,3)	30 (21,6)	2,98	.08
	«Крапчатость»	21 (36,8)	12 (8,6)	22,97	<.001

*Сокращения: ЭЛМ - Эпифлюоресцентная микроскопия; СМ – случай меланомы; МН– меланцитарный невус

Таблица 2. Определения и гистологические корреляты критериев ЭЛМ, непосредственно связанные с меланомой*		
Критерии ЭЛМ	Определения	Гистологические корреляты [14,15]
Атипичная пигментация	Ярко выраженная (гиперпигментация, большие размеры)	Гипер-пигментированные или широкие сосудистые гребни неправильной формы и нерегулярного распределения
Серо-голубоватые области	Необычные, сливающиеся, серо-голубоватые или белесовато-голубоватые расплывчатые пигментные пятна, не связанные с красно-голубоватыми лакунами или пигментацией в виде кленового листа [18]	Пигментные меланофаги или меланоциты в средне-ретикулярном слое дермы
Атипичный сосудистый рисунок	Линейные, точечные или гранулоподобные красные структуры, беспорядочно распределённые вне областей регрессии и связанные с другими элементами меланцитарной пигментации	Области новой васкуляризации или гнёзда немеланцитарных клеток с образованием сети сосудов [11]
Радиальные прожилки	Радиально или асимметрично расположенные линейные или узелковые разрастания по краю новообразования	Сливающиеся радиальные гнёзда меланоцитов [20]
Необычная рассеянная пигментация (пятнистость)	Коричневые, серые или чёрные области рассеянной пигментации необычной формы и распределения или с резкой границей.	Гиперпигментация во всех слоях эпидермиса и верхних слоях дермы (в меланоцитах или меланофагах)
Необычные пятна и гранулы	Чёрные, коричневые или голубоватые круглые структуры, хаотично распределённые по площади новообразования	Скопления пигмента, находящиеся в роговом слое, в соединительном слое или в слоях дермы.
Признаки регрессии	Белая, напоминающая по цвету шрамы, пигментация или крапчатость (точечная голубовато-серая крапчатость внутри гипо-пигментированных участков) [19], беспорядочно распределённая по площади новообразования	Области фиброплазии, лишённые пигментации, с вкрапленными меланофагами дермы

*Сокращения: ЭЛМ - Эпифлюоресцентная микроскопия.

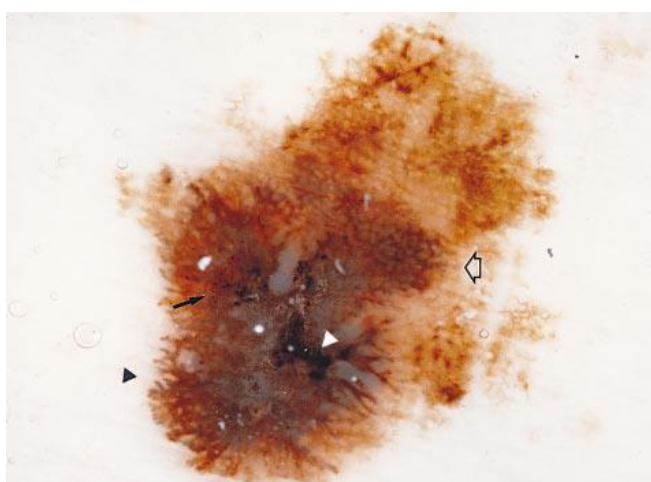


Рис. 1. Меланома кожи (толщ. 0,45 мм) с необычной и атипичной пигментацией (контурная стрелка справа) – 2 балла по «Списку из семи пунктов»; штрихи (чёрная стрелка слева) – 1 балл; пятна (белая стрелка в центре) – 1 балл; необычные точки и гранулы (длинная чёрная стрелка) – 1 балл. Сумма по «Списку из семи пунктов» 5 баллов. Увеличение $\times 10$.

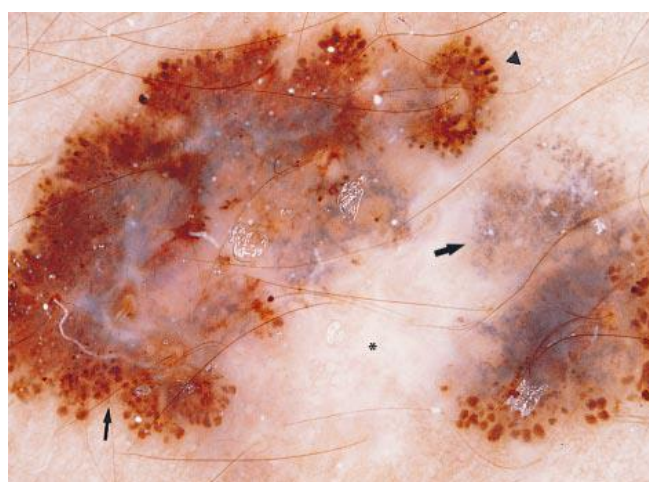


Рис. 2. Меланома кожи (толщ. 0,6 мм) с необычными точками и гранулами (тонкая чёрная стрелка), штрихами (чёрная стрелка вверх) и с признаками регрессии. Последние состоят из белых областей (астериск в центре) и крапчатости (толстая чёрная стрелка) – 1 балл. Всего баллов 3. Увеличение $\times 10$.

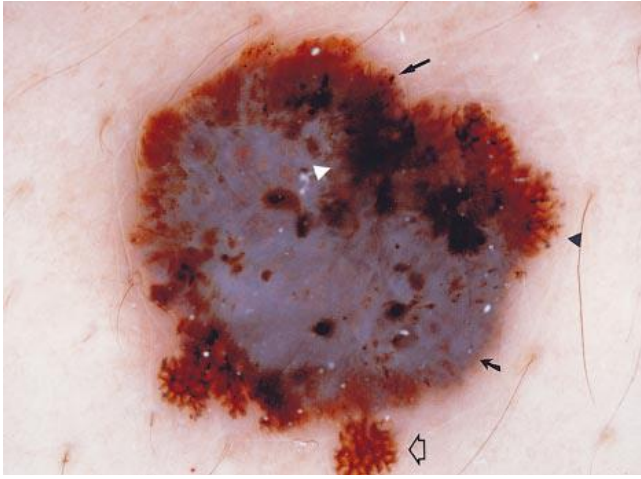


Рис. 3. Меланома кожи (толщ. 1 мм) с преобладанием серо-голубоватых областей – 2 балла. Также наблюдаются: атипичный пигментный рисунок (контурная стрелка внизу), штрихи (чёрная стрелка справа), пятна (белая стрелка внутри) и необычные точки и гранулы (чёрная стрелка сверху). Всего баллов 7. Увеличение x10.

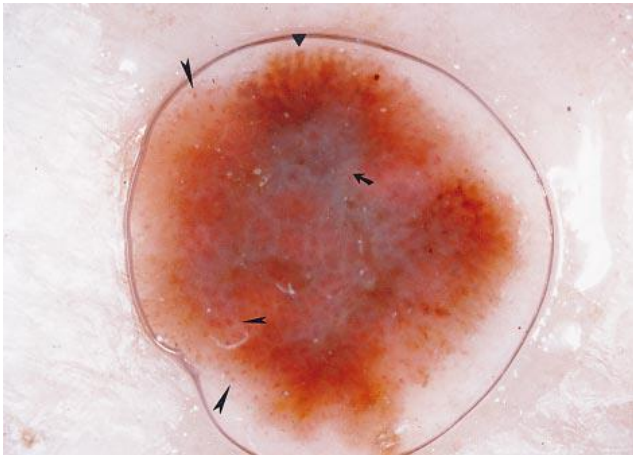


Рис. 4. Меланома кожи (толщ. 0,8 мм) с атипичным (точечным и гранулированным) сосудистым рисунком (длинные чёрные стрелки) – 2 балла; серо-голубоватые области (чёрная стрелка в центре) и штрихи (короткая чёрная стрелка вверх). Всего баллов 5. Увеличение x10.

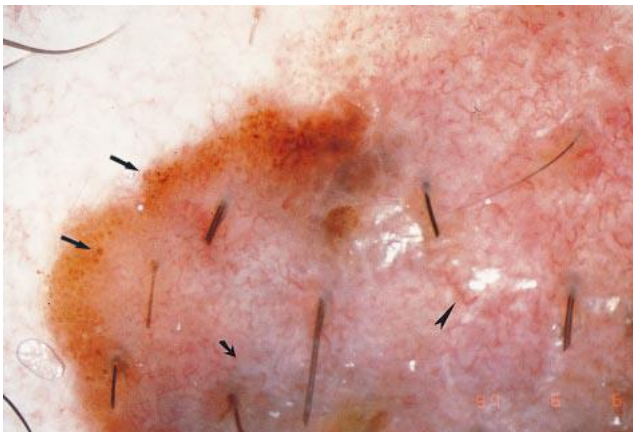


Рис. 5. Меланома кожи (толщ. 1,8 мм) с атипичными (линейными) сосудистыми элементами (чёрная стрелка справа). Наблюдаются также необычные точки и гранулы (чёрные стрелки слева) и серо-голубоватые области (чёрная стрелка внизу слева). Всего баллов 5. Увеличение x10.

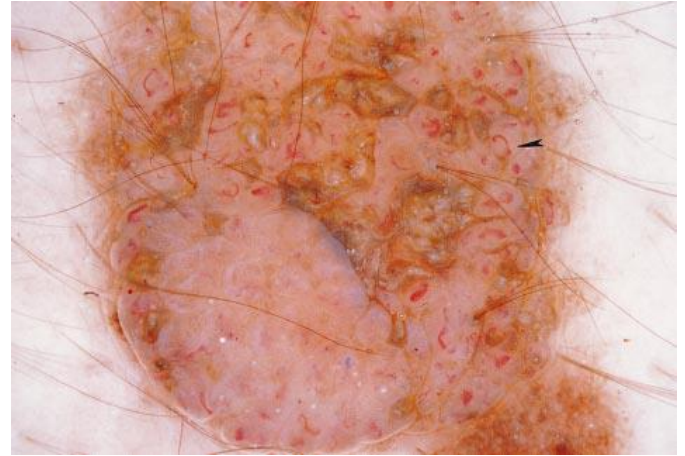


Рис. 6. Сложный меланоцитарный невус с сосудами в виде запятой (чёрная стрелка), которые обычно ассоциируются с папиллами дермы в сложных и дермальных невусах. Кол-во баллов - 0. Увеличение x10.

Таблица 3. Метод диагностики меланомы с помощью ЭЛМ* и «Списка из семи пунктов»

Критерии ЭЛМ	Оценка шансов †	P‡	Баллы, Список из семи пунктов §	Рисунки
Главные критерии				
Атипичный пигментный рисунок	5,19	<.001	2	1, 3, 10
Серо-голубоватые области	11,10	<.001	2	3-5, 11
Атипичный сосудистый рисунок	7,42	.001	2	4, 5
Второстепенные критерии				
Штрихи	3,01	<.001	1	1-4,10,12
Блотчи (пятна)	4,90	<.001	1	1,3,10-12
Необычные точки и гранулы	2,93	.04	1	1-3,5,11,12
Признаки регрессии¶	3,89	.004	1	2,8,9,12

*ЭЛМ - Эпифлюоресцентная микроскопия

† Оценка шансов является измерением величины каждого критерия, увеличивающего вероятность диагноза меланомы.

‡ Улучшение значения x2

§ К-во баллов присутствия критерия определяется на основе оценки шансов: .5 (балл, 2) и ,5 (балл, 1). Простое сложение баллов по критериям показывает, будет ли достигнута минимальная сумма 3 балла, необходимая для диагностики меланомы.

¶ Этот критерий означает присутствие белых областей или крапчатости (x2, P, .001)

для дифференцирования доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи ещё не полностью стандартизированы. Две диагностические модели с примерно одинаковой надёжностью находят всё более широкое признание клиницистов: 1) анализ элементов рисунка, который базируется на экспертной количественной оценке многочисленных индивидуальных критериев ЭЛМ, и 2) Правило ABCD для дерматоскопии, которое базируется на частичном количественном анализе асимметрии новообразований, их границ, цвета и различных дерматоскопических структур. Считалось, что Правило ABCD помогало также клиницистам, которые не имели опыта ЭЛМ-исследований, так как оно было менее сложным, чем анализ элементов рисунка. В предыдущих докладах по Правилу ABCD для дерматоскопии [12, 13], наиболее важным открытием было то, что более чем 90% меланоцитарных новообразований кожи были правильно диагностированы тогда, когда этот метод использовался опытными исследователями. Позже Рао и другие [27] сравнили

Таблица 4. Сенситивность, Специфичность и Точность диагностики методов ЭЛМ-диагностики меланомы*

Метод диагностики	Чувствительность, %	Истинно-положительные / Всего СМ	Специфичность, %	Истинно-отрицательные / Всего МР	Точность диагностики, % †
ЭЛМ Общая (ОИ)	91	106 / 117	90	203 / 225	76
«Список из семи пунктов» (ОИ)	95	111 / 117	75	169 / 225	64
Правило ABCD (ОИ)	85	99 / 117	66	148 / 225	51
«Список из семи пунктов» (МО-1)	93	56 / 60	45	39 / 86	52
Правило ABCD (МО-1)	88	53 / 60	35	30 / 86	46
«Список из семи пунктов» (МО-2)	85	51 / 60	48	41 / 86	49
Правило ABCD (МО-2)	95	57 / 60	27	23 / 86	46

*ЭЛМ - Эпифлюоресцентная микроскопия; СМ – случаи меланомы; МН – меланоцитарные невусы; ОИ – опытные исследователи; МО-1 и МО-2 – два менее опытных исследователя.

† Точность диагностики меланомы вычисляется как (истинно-положительная / [ист.-положит. + ложно-положит. + ложно-отрицат.])

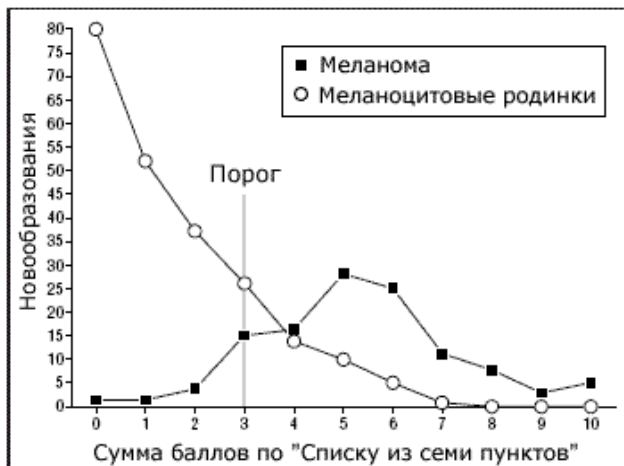


Рис. 7. Классификация новообразований по сумме баллов, набранных по «Списку из семи пунктов» для ЭЛМ.



Рис. 8. Атипичный меланоцитарный невус с дискретным (не сплошным и сильным) пигментным рисунком (0 баллов) и признаками регрессии (крупчатость с депигментированными участками) (астериск). Всего баллов: 1. Новообразование несимметрично, имеет 4 цвета и 3 дерматоскопические структуры. Увеличение x10.

Толщина меланомы	Правильно диагностированная меланома, %		
	Список из семи пунктов	Правило ABCD	Стандартный анализ рисунка
<0,76 мм, включая меланому 1-й стадии (n=68)	63 (93)	57 (84)	58 (85)
>0,75мм (n=49)	48 (98)	42 (86)	48 (98)

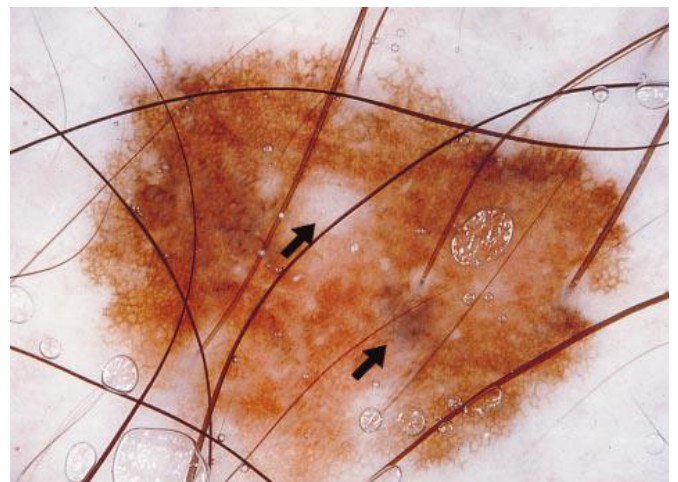


Рис. 9. Атипичная меланоцитарная родинка с необычным, дискретным пигментным рисунком и признаками регрессии (чёрные стрелки) (Общий 1 балл 4). Новообразование несимметрично, имеет резкие границы пигментных пятен, 4 цвета и 3 дерматоскопические структуры. Увеличение x10.

диагностическую точность опытных и менее опытных исследователей при дифференцировании ранних форм меланомы среди атипичных меланоцитарных родинок с помощью клинической диагностики, а также диагностики по Правилу ABCD и по общей дерматоскопической диагностике. В случае клинической диагностики они отметили увеличение чувствительности при использовании дерматоскопических методов (как при общей диагностике, так и при диагностике по Правилу ABCD), но Правило ABCD давало уменьшение специфичности. Однако, специфичность увеличивалась при общей ЭЛМ-диагностике у всех исследователей, за исключением одного из числа опытных. В целом, точность диагностики по Правилу ABCD была ниже того, о чём сообщалось ранее (колебалась в пределах 38-64% у опытных исследователей и 39-44% у менее опытных), тогда как

общая ЭЛМ-диагностика дала более высокие показатели диагностической точности у опытных (41-64%) и у менее опытных исследователей. Наши основные открытия близки к результатам вышеупомянутого исследования.

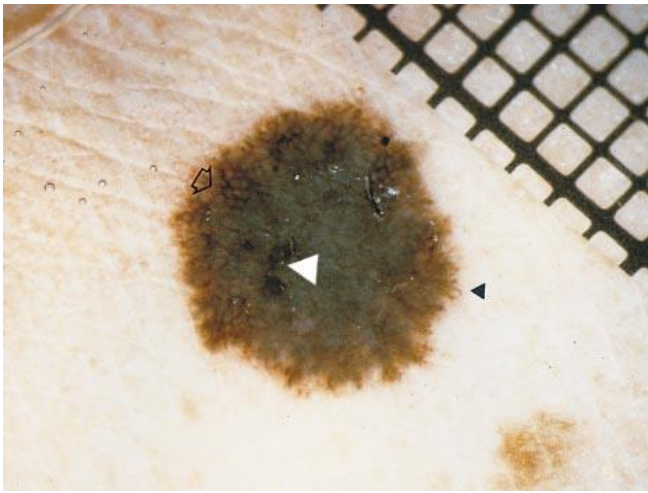


Рис. 10. Меланома кожи (толщ. 0,3 мм). Относительно симметричное новообразование с резкой границей пигментации, имеет 3 цвета и 4 структуры. Присутствие атипичного пигментного рисунка (контурная стрелка вверх слева), штрихов (чёрная стрелка) и blotчей (белая стрелка). Всего баллов: 4. Увеличение x10.

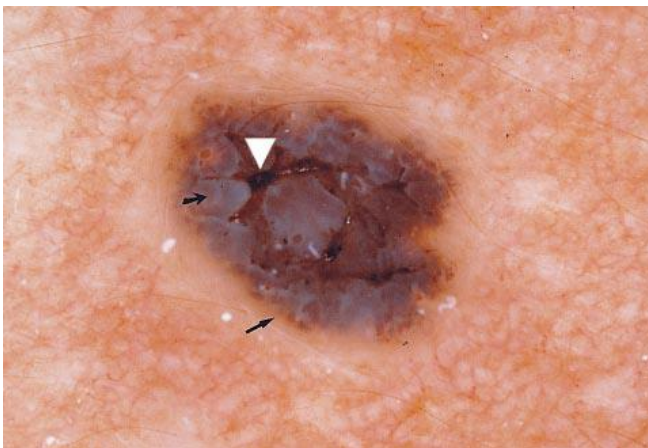


Рис. 11. Меланома кожи (толщ. 0,6 мм). Относительно симметричная форма с резкими границами пигментации, имеет 2 цвета и 3 структуры. Присутствие серо-голубоватых пятен (чёрная стрелка слева), blotчей (белая стрелка) и необычных точек и гранул (чёрная стрелка внизу). Всего баллов: 4. Увеличение x10.

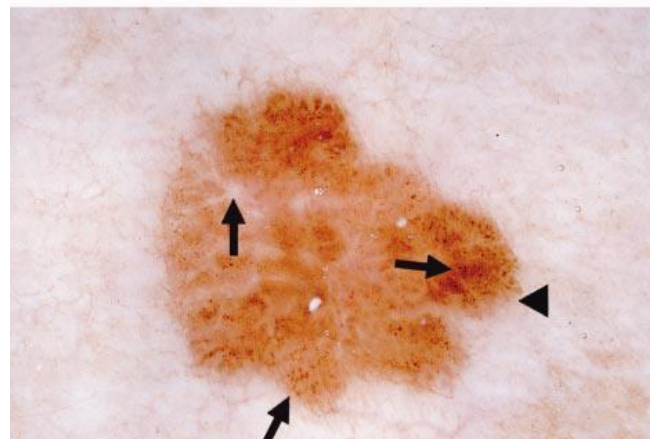
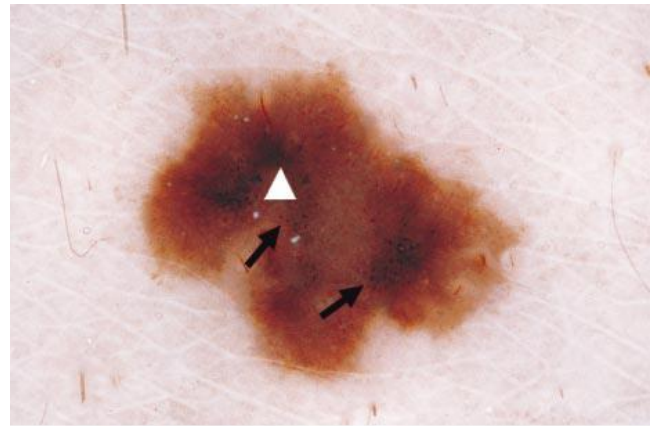


Рис. 12. Два новообразования похожей формы, с похожим распределением цветов и структур.
Верхнее. Сложная меланоцитарная родинка с необычными точками и гранулами (чёрные стрелки) и blotчами (белая стрелка). Всего баллов: 2.
Нижнее. Меланома (толщ. 0,45 мм) с необычными точками и гранулами (тонкие чёрные стрелки), штрихами (чёрная стрелка справа) и признаками регрессии (белые области). Всего баллов: 3. Увеличение x10.

1. Стандартный анализ рисунка, полученного с помощью ЭЛМ (общая диагностика), при использовании опытными исследователями является наиболее надёжным методом дифференциации меланоцитарных новообразований кожи. Он даёт наивысшие показатели диагностической точности (76%) и наибольшее количество правильных диагнозов (90%) в сравнении с другими методами диагностики (Правилом ABCD и «Списком из семи пунктов»). Эти показатели соответствуют прежде опубликованным сведениям [6, 7, 16], подтверждая надёжность аналитического метода.

2. «Список из семи пунктов» в руках опытных исследователей даёт наивысший показатель чувствительности (95%), особенно в подгруппе меланом ранней стадии (таблица 5). В сравнении с общей ЭЛМ-диагностикой его специфичность была ниже (75-90%), в связи с тенденцией классификации меланоцитарных невусов (особенно атипичных) как меланом по методам диагностики с подсчётом баллов. Тем не менее, для увеличения чувствительности может возникнуть искушение несколько пренебречь специфичностью и диагностической точностью. Уменьшение специфичности может привести к увеличению количества исследований доброкачественных новообразований с помощью биопсии, но увеличение чувствительности уменьшает вероятность пропуска случаев

меланомы. Мы разработали модель, которая требует оценки только 7 стандартных критериев ЭЛМ (указанных в разделе «Материалы и методы» и в таблице 2), что позволяет даже менее опытным клиницистам использовать этот метод. Фактически, этот упрощённый метод анализа рисунка с подсчётом баллов показал свою воспроизводимость в экспериментах, проведённых не только экспертами ЭЛМ, но и менее опытными дерматологами, которые смогли классифицировать меланому с высоким результатом (85-93%). Более низкие показатели специфичности (45-48%), полученные менее опытными исследователями, можно объяснить тем обстоятельством, что большинство случаев немеланомы, использовавшихся для определения специфичности, были клинически атипичными (что вело к решению о проведении биопсии); таким образом, для их правильной оценки требовался больший опыт. Несмотря на это, использование нашего метода позволило избежать хирургии почти в половине случаев. Ясно, что истинная специфичность этого метода в клинической практике будет существенно выше. Чтобы диагностировать меланому, нужно определить по крайней мере 1 главный и 1 второстепенный критерий ЭЛМ (или же 3 второстепенных критерия). Это является подтверждением ранее установленного правила, согласно которому одного критерия обычно недостаточно для установления диагноза [7].

3. Наше исследование подтвердило, что Правило ABCD для дерматоскопии является надёжным методом обнаружения меланомы (чувствительность 85-95). У опытных исследователей, 13% всех меланом получали баллы по ABCD в границах подозрительных новообразований; таким образом, наше решение рассматривать эти случаи как меланому реально

увеличило чувствительность модели. Однако количество ложно-положительных результатов было высоким как у опытных, так и у менее опытных исследователей (специфичность 27-66%). Как указано в докладе Рао и других [27], мы включили в наше исследование большое число гистологически атипичных меланоцитарных родинок (114 из 225 новообразований), и большинство из них имело дерматоскопическую асимметрию (часто по двум осям). Вследствие её заметного влияния на конечную сумму дерматоскопических баллов (баллы за асимметрию по одной оси 1, 3; по двум осям 2,6) в нашем исследовании, присутствие асимметрии рассматривается как основная причина высокого показателя ложно-положительных результатов (Рис. 8 и 9). Напротив, большинство меланом, которые не были обнаружены по Правилу ABCD, обладали относительно симметричной формой и распределением цветов и структур внутри образований (в таких образованиях максимальный балл за асимметрию был 1, 3) (Рис. 10, 11, 12). В заключение отметим, что «Список из семи пунктов» для ЭЛМ обеспечивает упрощение стандартного анализа дерматоскопического рисунка вследствие небольшого числа особенностей, которые необходимо обнаружить, а также благодаря системе подсчёта диагностических баллов. Так же, как и Правило ABCD для дерматоскопии, его нетрудно освоить и легко применять, и оно доказало свою надёжность при диагностике меланомы. Тем не менее, опыт играет важную роль в улучшении точности диагностики меланомы, как это было продемонстрировано низким числом ложно-положительных результатов у исследователей, имеющих опыт ЭЛМ, по сравнению с теми, у которых такого опыта не было. «Список из семи пунктов», по сравнению с Правилем ABCD, позволяет достичь лучших показателей точности диагностики вследствие того, что последние поощряют тенденцию классификации атипичных меланоцитарных родинок как меланомы.

Принято в печать 16 июля 1998 г.

Частичный доклад был сделан на 7-м конгрессе по раку кожи в Риме, Италия, 24-го апреля 1998 г.

Мы благодарим д-ра медицины Итало Нофрони, Отдел медицинской статистики университета "La Sapienza" в Риме, Италия, за проверку статистических анализов. Репринты: д-р медицины Джузеппе Арджентиано, Дерматологическая клиника университета Федерико II, Via S.Pansini 5, 80131, Неаполь, Италия (email: argenziano@tin.it).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen D, Sanguenza O, Fass E, Stiller M. In vivo cutaneous surface microscopy: revised nomenclature. *Int J Dermatol.* 1993; 32:257-258.
2. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1990; 126:763-766.
3. Miller M, Ackerman AB. How accurate are dermatologists in the diagnosis of melanoma? degree of accuracy and implications. *Arch Dermatol.* 1992; 128:559-560.
4. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust.* 1997; 167:206-210.
5. 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; 17:571-583.
6. 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; 17:584-591.

7. 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-362S.
8. 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; 29:581-588.
9. Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, et al. Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23:1159-1162.
10. 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; 131:286-291.
11. 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.
12. 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; 4:521-527.
13. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30:551-559.
14. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, et al, eds. *Color Atlas of Dermatoscopy.* Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1994.
15. NIH Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA.* 1992; 268:1314-1319.
16. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology.* 1995; 190:25-30.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, et al, eds. *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions.* Sydney, Australia: McGraw-Hill Book Co; 1996.
21. Kreuzsch J, Rassner G, eds. *Auflichtmikroskopie Pigmentierter Hauttumoren: ein Bildatlas.* Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 1991.
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. Kreuzsch 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]. *Melanoma Res.* 1997; 7(suppl):S38.
24. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol.* 1995; 131:436-440.
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; 129:157-174.
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.

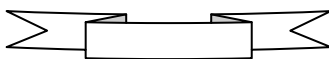
Сокращения:

Int J Dermatol – *Международный журнал дерматологии*
Arch Dermatol. – *Журнал «Архивы дерматологии»*
Med J Aust. – *Медицинский журнал Австралии*
J Am Acad Dermatol. – *Журнал Американской академии дерматологии*
J Invest Dermatol. – *Журнал исследовательской дерматологии*

Eur J Dermatol. – *Европейский журнал дерматологии*
JAMA – *Журнал Американской медицинской ассоциации*
Am J Dermatopathol. – *Американский журнал Дерматопатологии*
Melanoma Res. – *Журнал исследований меланомы*
Skin Res Tech. – *Журнал «Исследования кожи и технология»*

Перевод списка литературы

1. Cohen D, Sanguenza O, Fass E, Stiller M. Микроскопия поверхности кожи in vivo. Международный журнал дерматологии, 1993 г., № 32, стр. 257-258.
2. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Точность в клиническом диагнозе злокачественной меланомы. Журнал «Архивы дерматологии», 1990 г., № 126, стр. 763-766.
3. Miller M, Ackerman AB. Настолько аккуратны дерматологи в диагностике меланомы? Степень точности и все, что с этим связано. Журнал «Архивы дерматологии», 1992 г., № 128, стр. 559-560.
4. Mayer J. Систематический обзор диагностической точности дерматоскопии при обнаружении злокачественной меланомы. Медицинский журнал Австралии, 1997 г., № 167, стр. 206-210.
5. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. Эпилюминесцентная микроскопия пигментных новообразований кожи in vivo, I: Анализ рисунка пигментных новообразований кожи. Журнал Американской академии дерматологии, 1987 г., № 17, стр. 571-583.
6. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Эпилюминесцентная микроскопия пигментных новообразований кожи in vivo, II: диагностика небольших пигментных новообразований кожи и раннее обнаружение злокачественной меланомы. Журнал Американской академии дерматологии, 1987 г., № 17, стр. 584-591.
7. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. Эпилюминесцентная микроскопия in vivo: улучшение ранней диагностики меланомы. Журнал исследовательской дерматологии, 1993 г., № 100 (приложение), стр. 356-362.
8. Steiner A, Binder M, Schemper M, Wolff K, Pehamberger H. Статистическая оценка критериев эпилюминесцентной микроскопии для меланоцитарных пигментных новообразований кожи. Журнал Американской академии дерматологии, 1993 г., № 29, стр. 581-588.
9. Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, et al. Терминология для микроскопии поверхности кожи. Журнал Американской академии дерматологии, 1990 г., № 23, стр. 1159-1162.
10. Binder M, Schwarz M, Winkler A, et al. Эпилюминесцентная микроскопия: полезный инструмент для диагностики пигментных новообразований кожи для дерматологов с обычной подготовкой. Журнал «Архивы дерматологии», 1995 г., № 131, стр. 286-291.
11. Binder M, Puspoeck-Schwarz M, Steiner A, et al. Эпилюминесцентная микроскопия небольших пигментных новообразований кожи: краткое формальное обучение улучшает диагностические результаты дерматологов. Журнал Американской академии дерматологии, 1997 г., № 36, стр. 197-202.
12. Stolz W, Riemann A, Cognetta AB, et al. Правило ABCD для дерматоскопии: новый практический метод раннего обнаружения злокачественной меланомы. Европейский журнал дерматологии, 1994 г., № 4, стр. 521-527.
13. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. Правило ABCD для дерматоскопии. Журнал Американской академии дерматоскопии. 1994 г., № 30, стр. 551-559.
14. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, et al, eds. Цветной атлас дерматоскопии. Оксфорд, Англия, изд-во "Blackwell Scientific Publications", 1994 г.
15. Консенсусная конференция Национальных Институтов здоровья (США). Диагностика и лечение ранних форм меланомы. Журнал Американской медицинской ассоциации, 1992 г., № 288, стр. 1314-1319.
16. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Диагностическая надёжность дерматоскопических критериев для обнаружения злокачественной меланомы. Журнал «Дерматология», 1995 г., № 190, стр. 25-30.
17. Soyer HP, Smolle J, Hodl S, Pachernegg H, Kerl H. Микроскопия поверхности кожи: новый подход к диагностике пигментированных опухолей кожи. Американский журнал дерматопатологии, 1989 г., № 11, стр. 1-10.
18. Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, Silverman M, Grin-Jorgensen S. Гистопатологические корреляты структур, видимых с помощью дерматоскопии (эпилюминесцентной микроскопии). Американский журнал Дерматопатологии, 1993 г., № 15, 297-305.
19. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Эпилюминесцентная микроскопия: критерии прогресса меланомы кожи. Журнал Американской академии Дерматопатологии, 1997 г., № 37, стр. 68-74.
20. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, et al, eds. Атлас микроскопии поверхности пигментных новообразований кожи. Сидней, Австралия, изд-во "McGraw-Hill Book Co.", 1996 г.
21. Kreuzsch J, Rassner G, eds. Эпилюминесцентная микроскопия пигментных новообразований кожи: атлас изображений. Штутгарт, Германия, изд-во "Georg Thieme Verlag", 1991 г.
22. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. Анализ чувствительности и специфичности особенностей поверхностной микроскопии кожи при проникающей меланоме. Журнал исследований меланомы, 1996 г., № 6, стр. 55-62.
23. Kreuzsch JF, Koch F. Сосудистые структуры являются важной деталью для диагностики меланомы и других опухолей кожи при микроскопии с источником освещения: 4-я Всемирная конференция по меланоме, Сидней, 10-14 июня 1997 года. [выдержки]. Журнал исследований меланомы, 1997 г., № 7 (доп.), стр. 38.
24. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. Морфологические критерии псевдоподов в микроскопии поверхности кожи. Журнал «Архивы дерматологии». 1995 г., № 131, стр. 436-440.
25. Kenet RO, Kang S, Kenet BJ, et al. Клиническая диагностика пигментных новообразований с помощью цифровой эпилюминесцентной микроскопии: протокол классификации и атлас. Журнал «Архивы дерматологии», 1993 г., № 129, стр. 157-174.
26. Steiner A, Pehamberger H, Binder M, Wolff K. Пигментированные невусы Шпитца: улучшение диагностической точности с помощью эпилюминесцентной микроскопии. Журнал Американской академии дерматологии, 1992 г., № 27, стр. 697-701.
27. Rao BK, Marghoob AA, Stolz W, et al. Можно ли дифференцировать ранние стадии злокачественной меланомы и атипичные меланоцитарные родинки с помощью техники in vivo? Журнал «Исследования кожи и технология», 1997 г., № 3, стр. 8-14.



© 2010 All rights reserved. Все права защищены.

Настоящую публикацию разрешается использовать только соответствующими специалистами медицины для личных ознакомительных и образовательных целей.

Любое официальное и коммерческое использование настоящей публикации в виде публичных показов, презентаций или изготовления копий не разрешается.

Epiluminescence Microscopy for the Diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions

Comparison of the ABCD Rule of Dermatoscopy and a New 7-Point Checklist Based on Pattern Analysis

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

Objective: To compare the reliability of a new 7-point checklist based on 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 the "ELM 7-point checklist." For each lesion, "overall" and "ABCD scored" diagnoses were recorded. From a training set of 57 melanomas and 139 atypical non-melanomas, odds ratios were calculated to create a simple diagnostic model based on identification of major and minor criteria for the "7-point scored" diagnosis. A test set of 60 melanomas and 86 atypical non-melanomas was used for model validation and was then presented to 2 less experienced ELM observers, who recorded the ABCD and 7-point scored diagnoses.

Settings: University medical centers.

Patients: A sample of patients with excised melanocytic lesions.

Main Outcome Measures: Sensitivity, specificity, and accuracy of the models for diagnosing melanoma.

Results: From the total combined sets, the 7-point checklist gave a sensitivity of 95% and a specificity of 75% compared with 85% sensitivity and 66% specificity using the ABCD rule and 91% sensitivity and 90% specificity using standard pattern analysis (overall ELM diagnosis). Compared with the ABCD rule, the 7-point method allowed less experienced observers to obtain higher diagnostic accuracy values.

Conclusions: The ELM 7-point checklist provides a simplification of standard pattern analysis because of the low number of features to identify and the scoring diagnostic system. As with the ABCD rule, it can be easily learned and easily applied and has proven to be reliable in diagnosing melanoma.

Arch Dermatol. 1998;134:1563-1570

EPILUMINESCENCE microscopy (ELM; in vivo cutaneous surface microscopy, dermatoscopy, dermatoscopy, and magnified oil immersion diascopy) is an in vivo, non-invasive technique that has disclosed a new dimension of the clinical morphologic features of pigmented skin lesions using different incident light magnification systems with an oil immersion technique.¹

Results of previous studies demonstrate that ELM improves accuracy in diagnosing pigmented skin lesions. Results of reports^{2,3} assessing diagnostic accuracy by clinical examination show that dermatologists are able to detect melanoma in 65% to 80% of lesions, depending on their expertise. In a recent systematic review of ELM accuracy in diagnosing melanoma,⁴ dermatoscopy had 10% to 27%

higher sensitivity than clinical diagnosis by the naked eye.

Austrian research groups⁵⁻⁸ performed a systematic analysis of the new morphologic features that become apparent with ELM and proposed a qualitative pattern analysis model for distinguishing between different types of pigmented skin lesions and, in particular, between benign and malignant growth patterns. In 1989, a consensus meeting held by the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung in Hamburg, Germany, provided a new standardized terminology of ELM patterns and variables to better communicate this method to clinical dermatologists.⁹ It was later pointed out that a high rate of diagnostic accuracy in pigmented skin lesions could only be obtained by experienced ELM

From the Departments of Dermatology (Drs Argenziano, Sammarco, and Delfino) and Molecular and Cellular Biology and Pathology (Dr Fabbrocini), Federico II University of Naples, Naples, and the Department of Dermatology, University of Florence, Florence (Drs Carli and De Giorgi), Italy.

MATERIALS AND METHODS

MATERIALS

In a blind study, we evaluated ELM images of 342 melanocytic skin lesions. All lesions were photographed in vivo at a fixed magnification of $\times 10$ with special photography equipment (Dermaphot, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany) after being covered by immersion oil (to render the stratum corneum translucent). Each 35-mm color slide was studied on a viewer (Kodak Ektapro 5000 Slide Projector, Kodak Aktiengesellschaft, Stuttgart, Germany).

All lesions were excised and reviewed for histological diagnosis. The study included 117 cutaneous melanomas (CMs) and 225 clinically atypical melanocytic nevi (MN). All MN were considered atypical by the clinician, thus leading to the decision to perform a biopsy examination. The group of CMs included 18 in situ CMs, 50 CMs with a Breslow index less than 0.76 mm, and 49 CMs with a Breslow index greater than 0.75 mm (mean tumor thickness, 0.9 mm); the group of MN comprised 114 histologically atypical nevi¹⁵ and 111 "common" nevi.

ELM CRITERIA

Epiluminescence microscopic images were studied to evaluate the incidence of 7 standard ELM criteria (and 11 variables of them) that we called the "ELM 7-point checklist" (**Table 1**). These features were selected for their frequent association with melanoma (as previously reported)^{8,9,16} and for their histopathologic substrate¹⁷⁻¹⁹ (**Table 2**). Most of these features were listed in the guidelines of the consen-

sus meeting in Hamburg.⁹ In addition, the following were selected: irregular diffuse pigmentation (blotches),⁷ "peppering" (multiple gray-blue dots),^{19,22} and atypical vascular pattern.^{14,19,21,23} The latter was defined as shown in Table 2 (**Figure 1** through **Figure 6**).

In contrast to the terminology used in the consensus paper, we used the term "atypical" pigment network to describe all the features of the network frequently associated with melanoma. We chose the term "prominent" to describe the hyperpigmentation and the thickness (broadness) of the network grid lines because these characteristics may not be easily differentiated at low magnification ($\times 10$). Furthermore, we did not include the evaluation of the diameter (width) of the network meshes because of the scarce significance of the feature, as previously reported.^{16,22} Radial streaming and pseudopods (irregular extensions and streaks) are morphologically dissimilar, but both are histopathologically correlated to confluent radial junctional nests of melanocytes^{9,24}; they were, therefore, evaluated as a single criterion. Dots and globules were also considered as a single criterion because they are distinguished by their size (a globule being a large dot), but both may have multiple colors (black, brown, or blue)²² and may not be easily differentiated on a 10-fold magnification ELM image.¹⁹ On the basis of their similar histopathologic significance, we included white (scarlike) areas, hypopigmented areas, and peppering in a single criterion termed "regression pattern." We used the term "peppering" (instead of gray-blue areas) because it better defines the typical ELM appearance of the dermal melanophages that can be observed in small clumps within regression areas. Furthermore, the term "gray-blue areas" was used for defining the irregular, con-

investigators because of a series of subtle features and special criteria that had to be qualitatively assessed by pattern analysis.^{10,11}

More recently, a new ABCD rule of dermatoscopy has been developed on the basis of a semiquantitative scoring system to obtain a high rate of diagnostic accuracy also for inexperienced ELM investigators. This method can be easily learned and easily applied and has proven to be reliable.¹²⁻¹⁴

The purpose of our study was to compare the reliability of a new 7-point checklist based on a simplified ELM pattern analysis with the ABCD rule of dermatoscopy and standard pattern analysis for the diagnosis of clinically doubtful melanocytic skin lesions.

RESULTS

In the training set, 8 variables of the 7 ELM criteria showed significant differences between CMs and MN (Table 1). A formula (not shown) created by multivariate analysis for the best differentiation of melanocytic skin lesions produced (by means of the receiver operator characteristic technique), at a threshold of 0.15, a sensitivity of 93%, and a specificity of 75% (area under the curve \pm SD value, 0.98 ± 0.01). However, because of the complexity of this model, it was not suitable for clinical use. Rather, a simple diagnostic model was developed to produce a sensitiv-

ity and specificity approaching that of the aforementioned formula. Using the odds ratios calculated with multivariate analysis, a score of 2 was given to the 3 criteria with odds ratios greater than 5, which we called "major" criteria, and a score of 1 was given to the 4 criteria with odds ratios lower than 5, which we called "minor" criteria (**Table 3**). By simple addition of the individual criteria scores, a total score of 3 or more allowed classification in the training set with a sensitivity of 93%, a specificity of 78%, and diagnostic accuracy of 60%. Reliability of the ELM 7-point checklist was verified on the test set, revealing a sensitivity of 97%, a specificity of 71%, and diagnostic accuracy for melanoma of 68%. The total combined sets gave a sensitivity of 95%, a specificity of 75%, and diagnostic accuracy for melanoma of 64% (**Table 4** and **Figure 7**). In total, 280 (81.9%) of 342 melanocytic skin lesions were correctly diagnosed by this method compared with 247 correct ABCD scored dermatoscopic diagnoses (72.2%) and 309 correct overall ELM diagnoses (90.4%). Compared with the ABCD rule, the 7-point checklist allowed greater sensitivity (95% vs 85%), specificity (75% vs 66%), and diagnostic accuracy (64% vs 51%), whereas with respect to the overall ELM diagnosis it gave an increase in sensitivity (95% vs 91%) but a decrease in specificity (75% vs 90%) and diagnostic accuracy (64% vs 76%) (Table 4). With the 7-point checklist, the less experienced observers also obtained higher

fluent, gray-blue to whitish blue diffuse pigmentation histopathologically correlated to pigmented melanophages or melanocytes of midreticular dermis location.¹⁸ We did not include the evaluation of whitish veil (milky way) because clinicians often use the terms "milky way" and "gray-blue veil" synonymously because of the presence of blue pigment in a whitish veil.^{22,25}

The evaluation of the presence or absence of ELM criteria was carried out with the consensus of at least 2 of 3 different ELM-experienced investigators (G.A., P.C., and V.D.G.). For each lesion, the same observers (using the same procedure) recorded the overall dermoscopic impression for the overall ELM diagnosis, and the final dermatoscopy score for the ABCD scored dermoscopic diagnosis was calculated using the ABCD scoring criteria established by Stolz et al.¹² Lesions with scores of 4.75 or less were classified as benign, and those with scores higher than 4.75 were classified as melanomas. In contrast with the original report by Stolz et al, we included the range of suspicious lesions (scores, 4.76-5.45) in the group of melanomas to obtain a lower number of false-negative results, thereby increasing the sensitivity of the model.

STATISTICAL ANALYSIS

Three hundred forty-two lesions were randomly divided into a training set of 57 CMs and 139 MN and a test set of 60 CMs and 86 MN. In the training set, absolute and relative frequencies of each ELM variable in both groups of CMs and MN were calculated. In a univariate approach, significant differences between CMs and MN were evaluated using the χ^2 test of independence. The significant

variables ($P < .01$) were used for stepwise logistic regression analysis (BioMedical Data Package [BMDP] Dynamic, version 1993, Statistical Software Inc, Cork, Ireland) to determine their different diagnostic weights in the diagnosis of melanoma, as expressed by odds ratios.

Two models for diagnosing melanoma were developed with the training set. For the first model, multivariate analysis was used to create a formula for calculating the probability of each lesion belonging to the group of melanomas, and the receiver operator characteristic analysis (Labroc program, authored by C. E. Metz, Department of Radiology, University of Chicago, Chicago, Ill) was performed for diagnostic validation. The receiver operator characteristic curve shows the relation between true-positive results (on the y-axis) and false-positive results (on the x-axis); the more a curve arches into the upper left-hand corner, the greater the area beneath the curve and the better the test. For the second model, the individual criteria were scored according to the odds ratios calculated by the multivariate analysis. This allowed the creation of a simple diagnostic method (suitable for clinical use) based on identification of major and minor ELM criteria for the 7-point scored ELM diagnosis.

The ELM images from the test set were then scored by the experienced observers using the latter method and were evaluated by 2 ELM less experienced dermatologists (G.F. and E.S.), after short formal ELM training of 9 hours, who recorded the ABCD and 7-point scored diagnoses. Finally, sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy for melanoma were calculated for the overall ELM diagnosis of the experienced investigators and for the ABCD and 7-point scored ELM diagnoses of experienced and less experienced dermatologists.

diagnostic accuracy and specificity values compared with the ABCD rule (49%-52% vs 46% and 45%-48% vs 27%-35%, respectively), whereas the sensitivity values ranged from 85% to 93% for the 7-point checklist and from 88% to 95% for the ABCD rule. Independent of the method used, the ELM nonexperts were able to classify a high percentage of melanomas (85%-95%) as well as the experienced observers, but the specificity and, therefore, the accuracy values were lower (Table 4).

Of the 117 CMs, 111 had a 7-point score of 3 or more and were, therefore, correctly predicted as CMs by the experts with the 7-point checklist. Six lesions were not identified (score, <3) with this method (5% false-negative rate). Five lesions had ABCD scores less than 4.76 and were recorded as benign lesions for the overall ELM diagnosis; 3 CMs showed black, intense, diffuse pigmentation that entirely obscured the lesions; 1 lesion showed the typical pattern of the Spitz nevus (regular, large, brown globules on the lesion's periphery)²⁶; and 2 lesions were featureless. With the ABCD rule, 18 of 117 CMs had scores lower than 4.76 and were, therefore, not identified with this method (15% false-negative rate). Most of these lesions showed no more than 1-axis asymmetry¹² and few colors and structures. Of the 99 CMs with scores higher than 4.75, 84 (71.8% of all CMs) had scores higher than 5.45, and 15 (12.8% of all CMs) had scores in the range of the suspicious lesions (scores, 4.76-

5.45). With overall ELM diagnosis, 11 CMs were classified as benign lesions, giving a false-negative rate of 9%. **Table 5** shows the number of correctly diagnosed CMs (by means of the 3 methods being evaluated), which were divided into subgroups of less than 0.76- and more than 0.75-mm histological thickness.

Melanocytic nevi were correctly assessed (score, <3) with the 7-point checklist in 169 of 225 lesions. Most of the 56 MN not identified (score, ≥ 3) with this method (25% false-positive rate) showed histological features of dysplastic nevi (35 of 56 lesions); in the remaining lesions, histological examination revealed MN of a junctional or compound type (17 lesions), Spitz nevi (3 lesions), and a blue nevus (1 lesion). Of the 77 incorrectly assessed MN with the ABCD rule (34% false-positive rate), 48 (21.3% of all MN) were classified as malignant lesions (score, >5.45) and 29 (12.9% of all MN) were classified as suspicious lesions (score, 4.76-5.45). Only a 10% false-positive rate was registered with the overall ELM diagnosis (22 MN were recorded as melanoma).

COMMENT

Early detection of CM is one of the greatest challenges of dermatologic practice today. Epiluminescence microscopy has recently proven to be a valuable method for improving the clinical diagnosis of melanoma.^{6,7} However,

Table 1. Frequencies of ELM Variables in Melanocytic Skin Lesions (N = 196) and Their Statistical Significance for the Univariate Classification of the Training Set*

ELM Criterion	Variable	Frequency (%)		χ^2	P
		CM (n = 57)	MN (n = 139)		
Atypical pigment network	Irregular	13 (22.8)	47 (33.8)	2.31	.13
	Prominent	0	8 (5.8)	3.42	.06
	Irregular and prominent	30 (52.6)	24 (17.3)	25.33	<.001
Gray-blue areas	Present	27 (47.4)	6 (4.3)	53.51	<.001
Atypical vascular pattern	Present	22 (38.6)	7 (5.0)	36.12	<.001
Radial streaming (streaks)	Present	34 (59.6)	14 (10.1)	53.73	<.001
Irregular diffuse pigmentation (blotches)	Present	44 (77.2)	42 (30.2)	36.23	<.001
Irregular dots and globules	Present	42 (73.7)	25 (18.0)	55.74	<.001
Regression pattern	White areas	15 (26.3)	10 (7.2)	13.28	<.001
	Hypopigmented areas	19 (33.3)	30 (21.6)	2.98	.08
	"Peppering"	21 (36.8)	12 (8.6)	22.97	<.001

*ELM indicates epiluminescence microscopy; CM, cutaneous melanoma; and MN, melanocytic nevi.

Table 2. Definitions and Histological Correlates of ELM Criteria Significantly Associated With Melanoma*

ELM Criterion	Definition	Histological Correlates ^{14,15}
Atypical pigment network	Prominent (hyperpigmented or broad) and irregular network	Hyperpigmented or broadened rete ridges with irregular shape or distribution
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 midreticular dermis location
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
Radial streaming (streaks)	Radially and asymmetrically arranged linear or bulbous extensions at the edge of the lesion	Confluent radial junctional nests of melanocytes ²⁰
Irregular diffuse pigmentation (blotches)	Brown, gray, and black areas of diffuse pigmentation with irregular shape or distribution and abrupt end	Hyperpigmentation throughout all levels of the epidermis or upper dermis (in melanocytes or melanophages)
Irregular dots and globules	Black, brown, or blue round structures irregularly distributed within the lesion	Aggregates of pigment of stratum corneum, junctional, or dermis location
Regression pattern	White scarlike depigmentation or "peppering" (speckled multiple blue-gray dots within a hypodepigmented area) ¹⁹ irregularly distributed within the lesion	Areas of loss of pigmentation and fibroplasia, with scattered dermal melanophages

*ELM indicates epiluminescence microscopy.

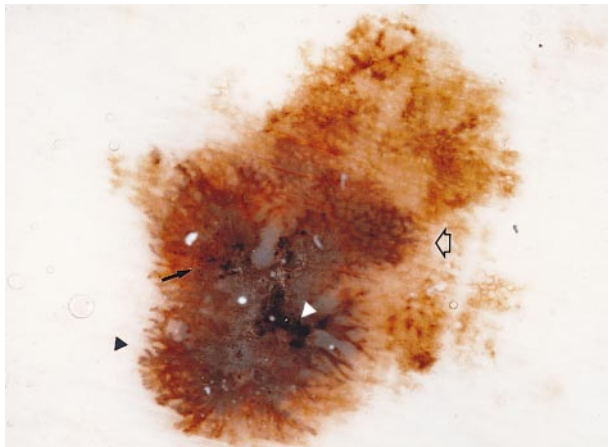


Figure 1. Cutaneous melanoma (0.45 mm thick) with an irregular and prominent (atypical) pigment network (white arrow) (7-point score: 2), streaks (black arrowhead) (score: 1), blotches (white arrowhead) (score: 1), and irregular dots and globules (black arrow) (score: 1). Seven-point total score: 5 (original magnification $\times 10$).

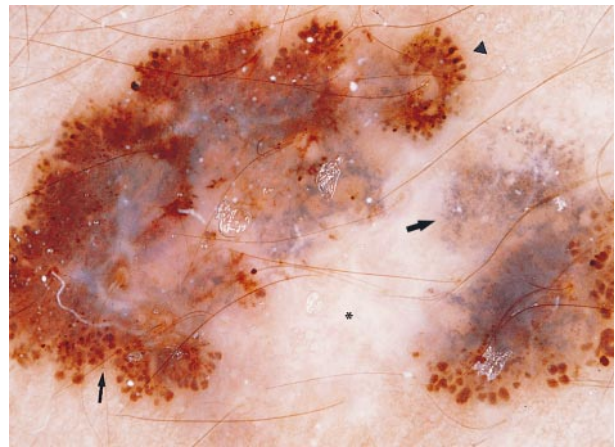


Figure 2. Cutaneous melanoma (0.6 mm thick) with irregular dots and globules (thin black arrow), streaks (black arrowhead), and regression pattern. The latter consists of white areas (asterisk) and peppering (thick black arrow) (score: 1). Total score: 3 (original magnification $\times 10$).

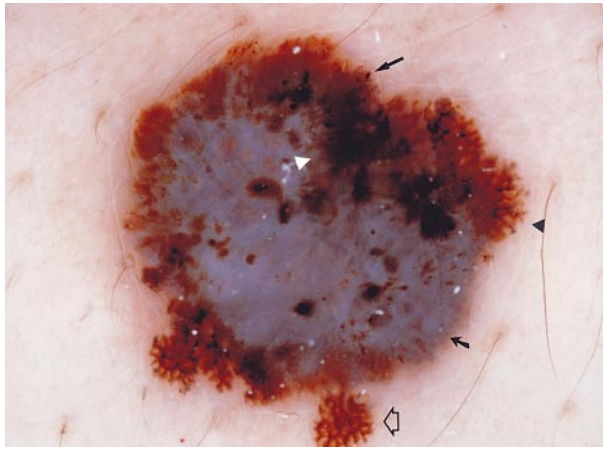


Figure 3. Cutaneous melanoma (1 mm thick) with a prevalence of gray-blue areas (curved black arrow) (score: 2). An atypical pigment network (white arrow), streaks (black arrowhead), blotches (white arrowhead), and irregular dots and globules (black arrow) are also observed. Total score: 7 (original magnification $\times 10$).

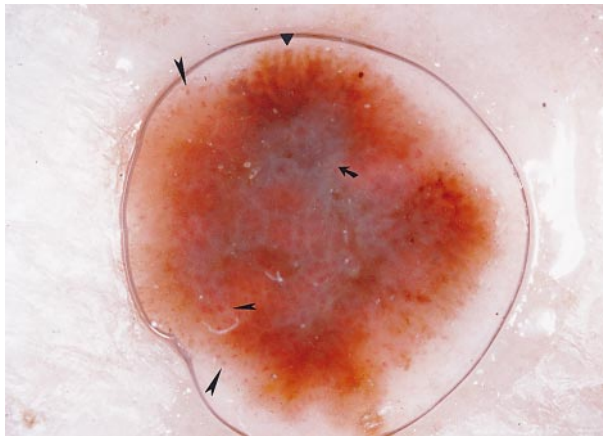


Figure 4. Cutaneous melanoma (0.8 mm thick) with an atypical (dotted and globular) vascular pattern (long black arrowheads) (score: 2), gray-blue areas (curved black arrow), and streaks (short black arrowhead). Total score: 5 (original magnification $\times 10$).

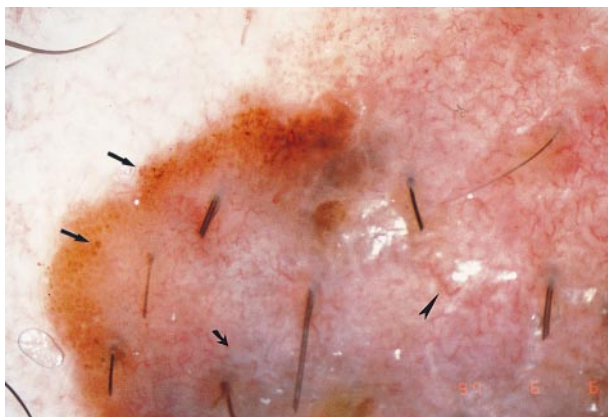


Figure 5. Cutaneous melanoma (1.8 mm thick) with an atypical (linear) vascular pattern (black arrowhead). Irregular dots and globules (black arrows) and gray-blue areas (curved black arrow) can also be detected. Total score: 5 (original magnification $\times 10$).

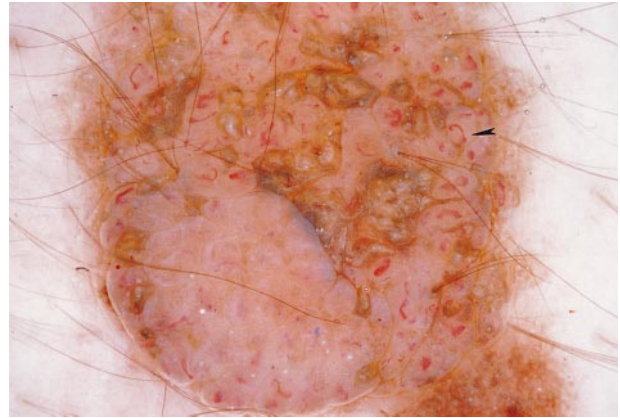


Figure 6. Compound melanocytic nevus with commalike vessels (black arrowhead) (score: 0) that are commonly associated with dermal papillae in compound and dermal nevi (original magnification $\times 10$).

Table 3. Method of Melanoma Diagnosis by the ELM 7-Point Checklist*

ELM Criterion	Odds Ratio†	P‡	7-Point Score§	Figures
Major criteria				
Atypical pigment network	5.19	<.001	2	1, 3, 10
Gray-blue areas	11.10	<.001	2	3-5, 11
Atypical vascular pattern	7.42	.001	2	4, 5
Minor criteria				
Streaks	3.01	<.001	1	1-4, 10, 12 (bottom)
Blotches	4.90	<.001	1	1, 3, 10-12 (top)
Irregular dots and globules	2.93	.04	1	1-3, 5, 11, 12
Regression pattern¶	3.89	.004	1	2, 8, 9, 12 (bottom)

*ELM indicates epiluminescence microscopy.

†Odds ratios measure the capacity of each criterion of increasing the probability of the melanoma diagnosis.

‡Improvement χ^2 significance.

§The score for the criterion presence is determined on the basis of the odds ratio: >5 (score, 2) and <5 (score, 1). By simple addition of the criteria scores, a minimum total score of 3 is required for the diagnosis of melanoma.

||Criterion is defined as the presence of an irregular and prominent pigment network.

¶Criterion is defined as the presence of white areas or peppering (χ^2 , $P < .001$).

the ELM criteria for distinguishing benign from malignant melanocytic skin lesions are not yet completely standardized. Two diagnostic models with similar reliability have become more widely accepted by clinicians: (1) pattern analysis, which is based on the "expert" qualitative assessment of numerous individual ELM criteria, and (2) the ABCD rule of dermatoscopy, which is based on a semiquantitative analysis of the lesion's asymmetry, border, color, and different dermatoscopic structures. The ABCD rule was believed to be helpful also for clinicians not fully experienced in ELM observation because of its lower complexity vs pattern analysis.

In earlier reports on the ABCD rule of dermatoscopy,^{12,13} the most important finding was that more than 90% of melanocytic skin lesions were correctly identified when the method was used by experienced investigators. More recently, Rao et al²⁷ compared the

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
7-Point scored diagnosis (EO)	95	111/117	75	169/225	64
ABCD scored diagnosis (EO)	85	99/117	66	148/225	51
7-Point scored diagnosis (LO-1)	93	56/60	45	39/86	52
ABCD scored diagnosis (LO-1)	88	53/60	35	30/86	46
7-Point scored diagnosis (LO-2)	85	51/60	48	41/86	49
ABCD scored diagnosis (LO-2)	95	57/60	27	23/86	46

*ELM indicates epiluminescence microscopy; CM, cutaneous melanoma; MN, melanocytic nevi; EO, experienced observers; and LO-1 and LO-2, the 2 less experienced observers.

†Diagnostic accuracy for melanoma is calculated as (true-positive/[true-positive + false-positive + false-negative]).

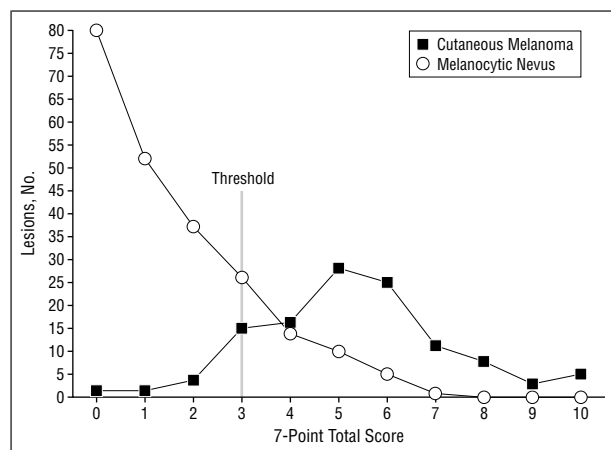


Figure 7. Classification of lesions according to 7-point scores of epiluminescence microscopy.

Table 5. Number of Correctly Diagnosed Melanomas by Different Histological Thicknesses*

Melanoma Thickness	Correctly Diagnosed Melanomas, No. (%)		
	ELM 7-Point Checklist	ABCD Rule of Dermatoscopy	Standard Pattern Analysis
<0.76 mm, including in situ melanomas (n = 68)	63 (93)	57 (84)	58 (85)
>0.75 mm (n = 49)	48 (98)	42 (86)	48 (98)

*ELM indicates epiluminescence microscopy.

diagnostic performance of experienced and less experienced observers in differentiating early melanomas from atypical MN by means of clinical, ABCD scored and overall dermatoscopic diagnoses. Regarding the clinical diagnosis, they reported an increase in sensitivity with dermatoscopic diagnosis (either overall or ABCD scored) but a decrease in specificity with the ABCD rule. In contrast, the specificity increased with overall ELM diagnosis for all observers except for 1 of the experienced observers. On the whole, the diagnostic accuracy with the ABCD rule was lower than that previously reported (range, 38%-64% for experienced observers and 39%-44% for less experienced observ-



Figure 8. Atypical melanocytic nevus with an irregular, but discrete (not prominent), pigment network (score: 0) and regression pattern (peppering within depigmented areas) (asterisk). Total score: 1. The lesion is asymmetrical, with 4 colors and 3 dermoscopic structures (original magnification $\times 10$).

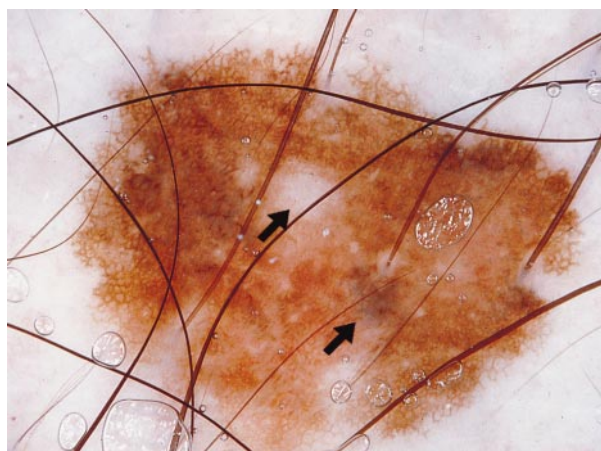


Figure 9. Atypical melanocytic nevus with an irregular, discrete pigment network and regression pattern (black arrows) (total score: 1). The lesion is asymmetrical, with abrupt cutoff of pigment pattern, 4 colors, and 3 dermoscopic structures (original magnification $\times 10$).

ers), whereas overall ELM diagnosis gave higher diagnostic accuracy values for experienced (41%-64%) and less experienced (43%-54%) observers.

Our principal findings are close to the results of the above-mentioned study.

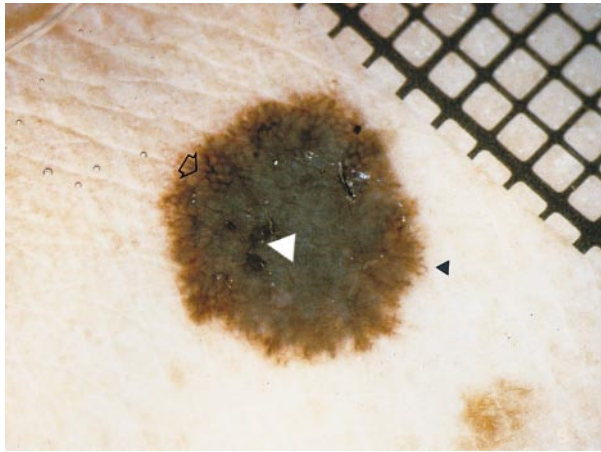


Figure 10. Cutaneous melanoma (0.3 mm thick). Relatively symmetrical lesion with abrupt cutoff of pigment pattern, 3 colors, and 4 structures. Presence of atypical pigment network (white arrow), streaks (black arrowhead), and blotches (white arrowhead). Total score: 4 (original magnification $\times 10$).



Figure 11. Cutaneous melanoma (0.6 mm thick). Relatively symmetrical lesion with abrupt cutoff of pigment pattern, 2 colors, and 3 structures. Presence of gray-blue areas (curved black arrow), blotches (white arrowhead), and irregular dots and globules (black arrow). Total score: 4 (original magnification $\times 10$).

1. Standard ELM pattern analysis (overall diagnosis), when used by experienced observers, is the most reliable method for differentiating melanocytic skin lesions. It gave the highest diagnostic accuracy value (76%) and the highest number of correct diagnoses (90%) compared with the other diagnostic methods (the ABCD rule and the 7-point checklist). These values are comparable to those previously reported,^{6,7,16} confirming the validity of the pattern analysis model.

2. The ELM 7-point checklist, in the hands of experienced observers, gave the greatest sensitivity value (95%), especially in the subgroup of early CM (Table 5). Compared with overall ELM diagnosis, the specificity was lower (75% vs 90%) because of the tendency to overclassify MN (especially the atypical types) as melanomas with the scoring diagnostic systems. Nevertheless, to increase the sensitivity, one may have to forfeit specificity and diagnostic accuracy. A decrease in specificity may result in some increase in biopsy examinations of benign lesions, but the increase in sensitivity would de-

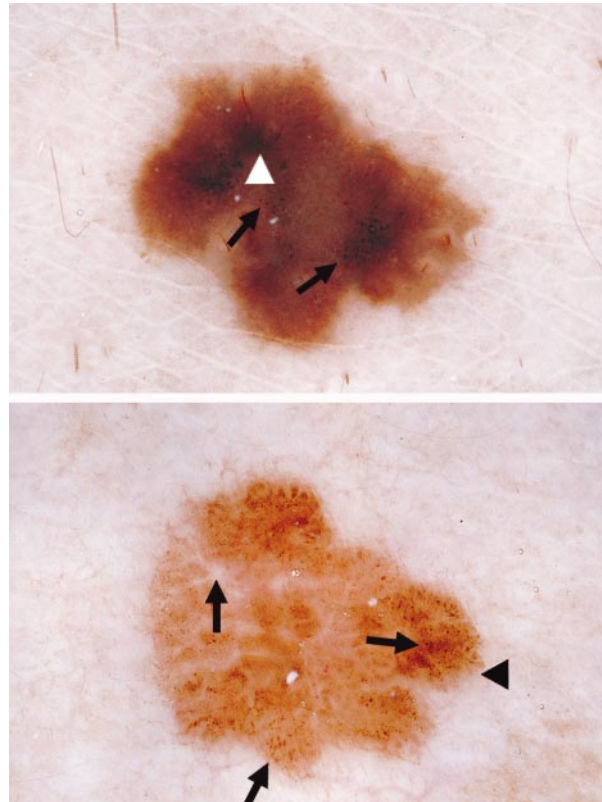


Figure 12. Two lesions with similar silhouettes and distribution of colors and structures. Top, Compound melanocytic nevus with irregular dots and globules (black arrows) and blotches (white arrowhead). Total score: 2. Bottom, Cutaneous melanoma (0.45 mm thick) with irregular dots and globules (thin black arrows), streaks (black arrowhead), and regression pattern (white areas) (thick black arrow). Total score: 3 (original magnification $\times 10$).

crease the chances of missing melanomas. We designed a model that requires the identification of only 7 standard ELM criteria (detailed in the “Materials and Methods” section and in Table 2), thus enabling even the less experienced clinician to use the method. In fact, this simplified scored pattern analysis was shown to be reproducible not only with a test set performed by experts but also by less experienced dermatologists, who were able to classify a high percentage of melanomas (85%-93%). The lower specificity values (45%-48%) obtained by the less experienced observers could be explained by the fact that most of the nonmelanomas used to determine specificity were clinically atypical (leading to the decision to perform a biopsy); thus, their correct assessment needs more experience. However, use of the model would have avoided the excision of almost half of those lesions. Clearly, the true specificity of the method in clinical practice should be much greater. For a CM to be diagnosed, identification of at least 1 major and 1 minor ELM criterion (or 3 minor criteria) is required. This confirms the previously reported rule that a single criterion usually does not suffice to make a diagnosis.⁷

3. The ABCD rule of dermatoscopy was confirmed in our study as a reliable method for detecting CM (sensitivity range, 85%-95%). In the hands of experienced observers, 13% of all CMs had ABCD scores in the range of suspicious lesions; thus, our decision to treat

these lesions as melanoma consistently increased the sensitivity of the model. However, the number of false-positive results was high with experienced and less experienced observers (specificity range, 27%-66%). As in the report by Rao et al,²⁷ we included in our study a high number of histologically atypical MN (114 of 225 lesions), and most of them showed dermoscopic asymmetry (often in 2 axes). Because of its relevant weight for the final dermatoscopy score (asymmetry scores: in 1 axis, 1.3; in 2 axes, 2.6), in our study, the presence of asymmetry was thought to be the principal factor for the high rate of false-positive results (**Figure 8** and **Figure 9**). In contrast, most of the CMs missed with the ABCD rule showed a relatively symmetrical silhouette and distribution of colors and structures within the lesion (in these lesions, the maximum asymmetry score was 1.3) (**Figure 10**, **Figure 11**, and **Figure 12**).

In conclusion, the ELM 7-point checklist provides a simplification of standard pattern analysis because of the low number of features to identify and because of the scoring diagnostic system. As with the ABCD rule of dermatoscopy, it can be easily learned and easily applied and has proven to be reliable for diagnosing melanoma. However, experience plays an important role in improving diagnostic accuracy for melanoma, as demonstrated by the lower number of false-positive results obtained by the ELM experts vs the nonexperts. The 7-point checklist, compared with the ABCD rule, allowed better diagnostic accuracy values because of the tendency of the latter to overclassify atypical MN as melanomas.

Accepted for publication July 16, 1998.

Presented in part at the Seventh World Congress on Cancer of the Skin, Rome, Italy, April 24, 1998.

We thank Italo Nofroni, MD, Department of Medical Statistics, University "La Sapienza" of Rome, Italy, for reviewing the statistical analyses.

Reprints: Giuseppe Argenziano, MD, Clinica Dermatologica, Università Federico II, Via S Pansini 5, 80131 Napoli, Italia (e-mail: argenziano@tin.it).

REFERENCES

- Cohen D, Sangueza O, Fass E, Stiller M. In vivo cutaneous surface microscopy: revised nomenclature. *Int J Dermatol*. 1993;32:257-258.
- Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1990;126:763-766.
- Miller M, Ackerman AB. How accurate are dermatologists in the diagnosis of melanoma? degree of accuracy and implications. *Arch Dermatol*. 1992;128:559-560.
- Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust*. 1997;167:206-210.
- 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;17:571-583.
- 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;17:584-591.
- 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-362S.
- 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;29:581-588.
- Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, et al. Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:1159-1162.
- 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;131:286-291.
- 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;4:521-527.
- Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:551-559.
- Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, et al, eds. *Color Atlas of Dermatoscopy*. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1994.
- NIH Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA*. 1992;268:1314-1319.
- 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 dermatoscopy (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.
- Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, et al, eds. *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions*. Sydney, Australia: McGraw-Hill Book Co; 1996.
- Kreusch J, Rassner G, eds. *Aufflichtmikroskopie Pigmentierter Hauttumoren: ein Bildatlas*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 1991.
- 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.
- 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]. *Melanoma Res*. 1997;7(suppl):S38.
- Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol*. 1995;131:436-440.
- Kenet RO, Kang S, Kenet BJ, et al. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy: grading protocol and atlas. *Arch Dermatol*. 1993;129:157-174.
- 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.
- 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.