

USE OF MELAFIND IN THE DERMATOLOGIC PRACTICE

Die Anwendung des Melafind in der dermatologischen Praxis

MARCELLA KOLLMANN-HEMMERICH^{1,2}, MARTIN NGUYEN¹, NORBERT BLÖHDORN-SCHLICHT³, GERALD MESSER^{1,2}

SCHLÜSSELWÖRTER: Malignes Melanom, Diagnostik, automatisierte Diagnose, Dermatoskopie, Biopsie

KEY WORDS: Malignant melanoma, diagnosis, automated diagnosis, dermatoscopy, biopsy

ZUSAMMENFASSUNG:

Die Diagnose des initialen malignen Melanoms ist heute eine der wichtigsten Aufgaben der Dermatologen. Bei steigender Inzidenz ist die frühe Diagnosestellung für die Überlebenswahrscheinlichkeit von größter Bedeutung. Eine breite Aufklärung hat das Bewusstsein des Stellenwerts hinsichtlich Hautkrebsscreening bei Patienten und den Krankenkassen bereits geschärft. So konnte die Tumordicke bei der Erstdiagnose der Erkrankung bereits deutlich gesenkt werden. Nun gibt es neue technische Möglichkeiten neben der Dermatoskopie und computerassistierten Videodermatoskopie, die Schwelle zwischen atypischen, verdächtigen Pigmentmalen und dem malignen Melanom zu untersuchen.

Melafind ist ein in Amerika und der Europäischen Union zur Untersuchung pigmentierter Hautveränderungen zugelassenes, schnell anwendbares, nicht-invasives Diagnosegerät, welches mit einem Lichtspektrum aus 10 verschiedenen Wellenlängen (430 bis 950 nm) zweidimensionale Aufnahmen in unterschiedlichen Tiefenebenen anlegt und auswerten kann. Hierdurch kann Melafind ohne Biopsie gezielt digitale Informationen einer spektralphotometrischen Messung in 10 Ebenen zu verschiedenen Kriterien (Größe, Form, Pigmentierung, Desorganisation) gewinnen und diese mit einem speziellen Algorithmus gegen eine Datenbank vergleichen und anhand eines Scores bewerten.

Wir möchten hier mit 4 Patienten den Anwendungsbereich und die gute Praktikabilität in der dermatologischen Praxis vorstellen. Melafind ist speziell entwickelt, pigmentierte Makulae zu untersuchen. Vorab sollte eine Ganzkörperuntersuchung von einem erfahrenen Dermatologen erfolgen. Das Gerät wird dann nur zur Diagnose auffälliger Pigmentnävi eingesetzt. Bei der ersten Patientin mit dysplastischem Nävusyndrom konnten hell- bis mittelbraune Pigmentnävi hinsichtlich einer Biopsieentscheidung mit Melafind-Scores verglichen werden. Eine Biopsie wurde verschoben und eine Nachbeobachtung geplant. Bei 2 weiteren Patienten konnte der klinische Verdacht eines initialen malignen Melanoms mit Melafind bestätigt werden. Besondere Aufmerksamkeit verdienen pigmentierte Hautveränderungen mit Verdacht auf Vorliegen eines Nävus Reed oder Nävus Spitz. Diese sind schwieriger mit dem Algorithmus des Melafind als auffällig zu erkennen. Hier sind die klinische Situation mit schnellem Wachstum und das typische dermatoskopische Bild diagnostisch relevant.

Die Untersuchung pigmentierter Hautveränderungen wird durch Melafind wertvoll ergänzt. Zuerst sollten Ganzkörperinspektion, ggf. Dermatoskopie und Videodermatoskopie eingesetzt werden. Verdächtige Pigmentmale können dann spektralphotometrisch mit dem Melafind analysiert und in der Zusammenschau mit dem klinischen Hintergrund und der dermatoskopischen Analyse bewertet werden. Als große Verbesserung kann die Melafind-Untersuchung als ein dem Dermatologen zusätzlich zur Verfügung stehender, unabhängiger Standard – im Sinne eines Sparringpartners – zur Seite stehen. Die Entscheidung über Durchführung einer Gewebentnahme fällt immer der behandelnde Dermatologe.

SUMMARY:

Today, the diagnosis of initial malignant melanoma is one of the most important tasks for dermatologists, because an early diagnosis is the key for survival. The patients and health insurances are now more aware of screening of the skin for melanoma and the thickness at initial diagnosis has dropped. Today new methods are needed to help to find more initial tumours and to define dysplastic nevi in vivo. Remarkable progress has been made by use of dermatoscopic evaluation and the method of computer-aided videodermatoscopy.

Furthermore, the method of two-dimensional multispectral analysis (Melafind: 10 different wavelengths, 430 bis 950 nm) of moles has emerged to a standard and has reached FDA clearance as well as CE clearance in the European Union. Melafind creates information on size, pattern, pigmentation and dis-organization of the mole of 10 different layers and compares the data with a large data bank. As result a score is predictive for the risk for malignant melanoma.

We here present 4 patients with pigmented lesions in which Melafind was used. Prior to the multispectral analysis, a total body examination of the skin, dermatoscopic evaluation and videodermatoscopy was performed. Other pigmented lesions than moles, e.g. pigmented sebaceous warts, should be excluded. Our first patient had a BK mole syndrome and the five most suspicious moles have been analysed by Melafind. The scores were low and no changes have been reported. Thus, the patient will be monitored tightly. In two further patients, the clinical situation, dermatoscopic and Melafind analyses matched for initial melanoma and the lesion was excised. Difficult to diagnose within the group of pigmented lesions are the pigmented spindle cell nevus of Reed and the juvenile melanoma of Spitz. As example, in our fourth patient the algorithm of Melafind was not indicative for an excision biopsy in a 5 year old boy. The histopathologic examination was consistent with nevus of Spitz.

In our hands Melafind serves very well in the differential diagnosis of moles, especially to diagnose initial malignant melanoma. Only dermatologists should use this valuable diagnostic tool carefully after clinical inspection and dermatoscopic evaluation. Melafind analyses the microarchitectural situation at 10 different levels of depth by multispectral photometric data and combines the findings with computer based data. This provides a novel and independent standard helping the dermatologist to decide, whether or not an excision of suspicious moles for initial malignant melanoma should be performed.

- 1 Praxis für Dermatologie, Sendlinger Tor Platz 9, 80336 München
- 2 Praxis für Dermatologie und Allergologie, Bauseweinallee 2, 81247 München
- 3 Dermatologikum Hamburg, Stephansplatz 5, 20354 Hamburg

EINLEITUNG

Das maligne Melanom, der bösartige Tumor der Pigmentzellen, macht nur etwa 5% aller Hauttumore aus, ist jedoch für mehr als dreimal so viele Todesfälle verantwortlich, wie die nicht-pigmentierten Tumore. Das maligne Melanom liegt meistens in der Haut, nur in seltensten Fällen kann es aber auch am Augenhintergrund, oder an Schleimhäuten lokalisiert sein.

In den USA wurden 2009 etwa 69.000 (39.000 bei Männern und 30.000 bei Frauen) und 2011 etwa 70.000 neue Melanome entdeckt, was bei einer Bevölkerung von knapp über 300 Millionen einer Inzidenz von 0,02% oder 20 pro 100.000 Einwohner entspricht. Das Lebenszeitrisiko einer Erkrankung am malignen Melanom liegt bei etwa 1:75 [1, 2]. Die Zahlen für Deutschland sind in etwa mit der Inzidenz in den USA vergleichbar und liegen laut neueren Untersuchungen bei 20 Neuerkrankungen pro 100.000 im Jahr.

Risikofaktoren sind eine helle Haut (Hauttypen I–III), sowie die Dosis an UV-Strahlung, welcher ein Mensch über das Leben ausgesetzt ist. Auch die Häufigkeit der melanozytären Nävi, die ein Patient aufweist, gelten als Risiko, da sich etwa 40% der malignen Melanome aus vorab bestehenden Nävi entwickeln. Das Alter der Patienten gilt als ein relativer Risikofaktor, da der Altersmedian in Deutschland bei 53 Jahren liegt. Etwa 14% der Melanom-Patienten sind unter 40 Jahre alt. Das maligne Melanom ist der häufigste zum Tode führende Tumor bei Frauen unter 30 Jahren [3].

Die beste Therapie des malignen Melanoms ist die Früherkennung mit nachfolgender leitliniengerechter chirurgischer Exzision [4]. Zur Früherkennung ist ein jährliches Hautkrebscreening unerlässlich.

Auf Grund der hohen Mortalität empfiehlt es sich bei einem Hautscreening – neben der klinischen Erfahrung des untersuchenden Dermatologen – geeignete Hilfsmittel hinzuzuziehen, die die diagnostische Genauigkeit erhöhen. Als erstes wäre hier die konsequente Anwendung der ABCDE-Regeln zu nennen, nach denen Nävi beurteilt werden können [5]. Hinzu kommen technische Hilfen wie die Dermatoskopie, die in den frühen 1990er Jahren deutliche Fortschritte in der Früherkennung durch eine 10-fache oder größere Vergrößerung des Oberflächenbefundes erbrachte [6]. Eine Weiterentwicklung der Dermatoskopie ist die digitale Videodermatoskopie mit der Möglichkeit Bilder dauerhaft abzuspeichern und für spätere Untersuchungen zum Vergleich zu verwenden.



Abb. 1: 30-jährige Patientin mit dysplastischem Nävusyndrom. Klinisch auffällige, mittelbraune Nävuszellnävi, 1,2 cm x 0,9 cm (1), 1,6 cm x 1,4 cm (2), 2,0 cm x 1,6 cm (3). Nävus 3 zeigte in der dermatoskopischen Untersuchung ein heterogenes Pigmentmuster.

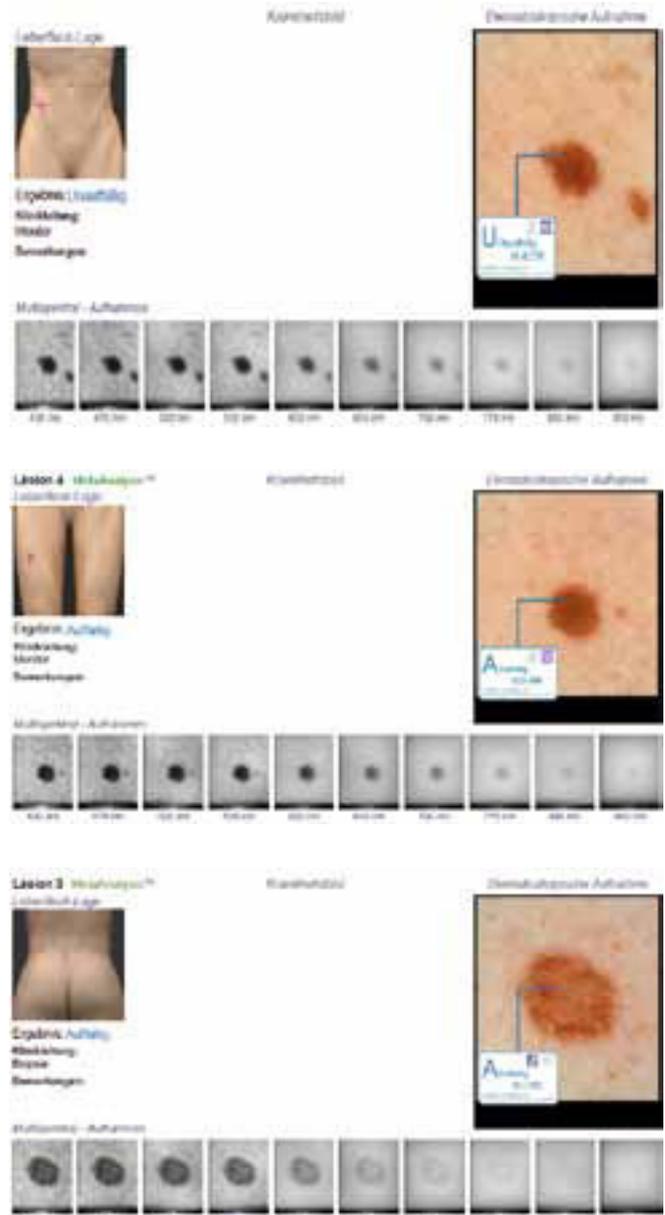


Abb. 2: Zusammenfassende Darstellung der Melafind-Untersuchung von Nävus 1–3 der 30-jährigen Patientin.

a) Lokalisation am rechten Unterbauch (linke Seite). Dermatoskopische Aufnahme (rechte Seite). Melafind-Multispektral-Aufnahmen der 10 Ebenen von 430 nm bis 950 nm (unten). Nach Melafind-Analyse wurde der Nävus als unauffällig bewertet (Score $-0,275$).

b) Lokalisation am rechten Oberschenkel, ventral (linke Seite). Dermatoskopische Aufnahme (rechte Seite). Melafind-Multispektral-Aufnahmen der 10 Ebenen von 430 nm bis 950 nm (unten). Nach Melafind-Analyse wurde der Nävus als auffällig bewertet (Score $+0,499$).

c) Lokalisation, Sakralbereich (linke Seite). Dermatoskopische Aufnahme (rechte Seite). Melafind-Multispektral-Aufnahmen der 10 Ebenen von 430 nm bis 950 nm (unten). Nach Melafind-Analyse wurde der Nävus als auffällig bewertet (Score $+1,052$).

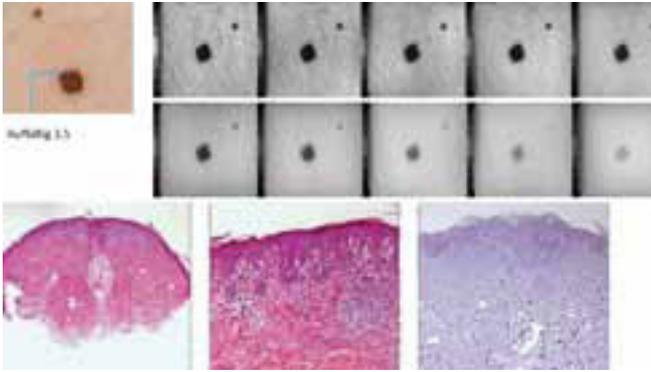


Abb. 3: Melafind-Untersuchung am linken Unterarm einer 17-jährigen Patientin mit multiplen Nävuszellnävus. Dermatoskopische Aufnahme und Melafind-Score (linke Seite). Melafind-Multispektral-Aufnahmen der 10 Ebenen von 430 nm bis 950 nm (rechts oben). Nach Melafind-Analyse wurde der Nävus als auffällig bewertet (Score +3,5). In der dermatohistopathologischen Untersuchung wurde ein Melanoma in situ diagnostiziert (unten).

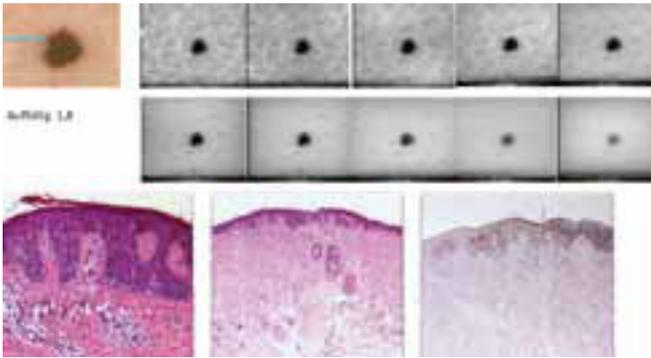


Abb. 4: Melafind-Untersuchung am Unterschenkel eines 24-jährigen Patienten. Dermatoskopische Aufnahme und Melafind-Score (linke Seite). Melafind-Multispektral-Aufnahmen der 10 Ebenen von 430 nm bis 950 nm (rechts oben). Nach Melafind-Analyse wurde der Nävus als auffällig bewertet (Score +1,8). In der dermatohistopathologischen Untersuchung wurde ein Melanoma in situ diagnostiziert (unten).

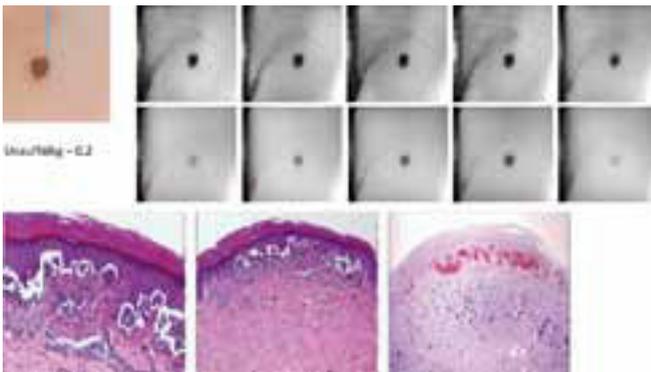


Abb. 5: Melafind-Untersuchung am linken, distalen Unterarm eines 5-jährigen Jungen. Dermatoskopische Aufnahme und Melafind-Score (linke Seite). Melafind-Multispektral-Aufnahmen der 10 Ebenen von 430 nm bis 950 nm (rechts oben). Nach Melafind-Analyse wurde der Nävus als unauffällig bewertet (Score -0,2). Die dermatohistopathologische Untersuchung ergab einen Nävus Spitz (unten).

DAS MELAFIND

Das Melafind ist nach über 15 Jahren Entwicklungszeit ein schnell anzuwendendes, neues, nicht-invasives computerassistiertes Diagnosegerät, welches in den Händen eines erfahrenen Dermatologen die Früherkennung von initialen malignen Melanomen nochmals im Vergleich zur alleinigen Anwendung der Dermatoskopie und digitalen Dermatoskopie verbessert [7].

Melafind ist für diese diagnostische Aufgabe sowohl in den USA, von der „Food and Drugs Administration“ (FDA), als auch von der europäischen Union (CE) zugelassen.

Bei der Untersuchung einer pigmentierten Hautveränderung erstellt Melafind mit einem Lichtspektrum aus 10 verschiedenen Wellenlängen (430 bis 950 nm) zweidimensionale Aufnahmen in unterschiedlichen Tiefenebenen. Hierdurch wird eine quasi-3D-Ansicht ermöglicht und die Perspektive der Dermatoskopie deutlich erweitert. Auf diese Art und Weise kann Melafind ohne Biopsie gezielt Informationen über Hautstrukturen in bis zu 2,5 mm Tiefe gewinnen. Dabei besitzt Melafind eine Auflösung von 20 µm, entsprechend etwa der Ausbreitung von 3 nebeneinander befindlichen Melanozyten.

Nach der digitalen Aufnahme eines Pigmentflecks, werden die Daten anhand verschiedener Kriterien mit einem speziellen Algorithmus gegen etwa 10.000 Aufnahmen von pigmentierten Hautläsionen verglichen. Die Auswertungen erfolgen zum Beispiel nach Größe, Pigmentierung, Symmetrie und Grad der Desorganisation. Melafind erstellt einen Score, welcher angibt, wie hoch der (Des-) Organisationsgrad der Läsion ist. Dieser Score reicht von -2 bis hin zu +9, wobei +2 einer Wahrscheinlichkeit von 14% für das Vorliegen eines Melanoms, während +6 einer Wahrscheinlichkeit von 40,1% für das Vorliegen bedeutet.

In medizinischen Studien zur Zulassung des Geräts bei der FDA zeigte Melafind eine sehr hohe Sensitivität. Eine hohe Anzahl der vom Melafind als auffällig erkannten Nävi war auch nach der histologischen Untersuchung auffällig. Durch die statistische Untermauerung kann Melafind als eine konkrete zusätzliche Größe in der diagnostischen Praxis angesehen werden [8–10].

ANWENDUNG DES MELAFIND IN DER DERMATOLOGISCHEN PRAXIS

Fall 1:

Die 30-jährige Patientin leidet an einem familiären dysplastischen Nävusyndrom, Bruder und Schwester sind ebenfalls betroffen. Anamnestisch wurde vor 2 Jahren ein Basalzellkarzinom durch einen anderen Dermatologen exzidiert. Die Patientin stellte sich mit dem expliziten Wunsch einer zusätzlichen, spektralphotometrischen Untersuchung von den fünf auffälligen Nävi vor, deren Exzision vorab empfohlen wurde.

Die spektralphotometrische Messung ergab 3 unauffällige sowie 2 leicht auffällige Nävi (Abb. 1). Aufgrund der niedrigen Scores (Melanomrisiko im Bereich von unter 5%) wurde der Patientin zunächst eine engmaschige Kontrolle alle 3–6 Monate mit Überprüfung der Scores empfohlen (Abb. 2). Im Falle einer Veränderung der Scores ist eine sofortige Exzision geplant.

Fall 2:

Die 17-jährige Patientin mit multiplen Nävuszellnävi stellt sich einmal jährlich in unserer Praxis zur Hautkrebsvorsorge vor. Ein Nävus am Unterarm zeigte in der Dermatoskopie und Videodermtoskopie eine Größenzunahme sowie Veränderung der Pigmentierung. Die anschließende spektralphotometrische Messung mit Melafind ergab eine Score von 3,5 (Risiko für Melanom von über 20 %) und wurde als auffällig klassifiziert (Abb. 3). Aufgrund der Übereinstimmung der Klinik mit dem hohen Score wurde eine sofortige Exzision durchgeführt. Die dermatohistologische Aufarbeitung des Exzidats zeigte ein Melanoma in situ.

Fall 3:

Der 24-jährige Patient stellte sich erstmalig in unserer Praxis zur Hautkrebsvorsorge vor. Anamnestisch gab er eine Neubildung eines Nävus am Unterschenkel vor 4 Monaten an. Dermatoskopisch dachten wir zuvorderst an einen pigmentierten Nävus Reed, differentialdiagnostisch an ein initiales Melanom. Die spektralphotometrische Messung mit Melafind ergab einen Score von 1,8 (Risiko eines Melanoms im Bereich von 5–8 %) und wurde als auffällig klassifiziert. Aufgrund der Klinik entschlossen wir uns zur zügigen Exzision. Die histologische Aufarbeitung ergab die Diagnose Melanoma in situ.

Fall 4:

Der 5-jährige Junge stellte sich mit einer schnell wachsenden pigmentierten Hautveränderung am Unterarm links vor. Die klinische Verdachtsdiagnose war Nävus Spitz, die Melafind-Untersuchung verlief unauffällig und ergab einen Score von –0,2. Das Ergebnis der dermatohistopathologischen Untersuchung zeigte einen Nävus Spitz.

ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Die Funktionalität des Melafind wurde mittlerweile durch eine Reihe medizinischer Studien bewiesen. Bei entsprechendem Einsatz in der Praxis kann Melafind die Zahl an unnötigen Hautbiopsien reduzieren. Die in der FDA Zulassungsstudie unter Einsatz des Melafind erreichte Biopsierate lag bei 7,6 %, im Gegensatz zu einer Rate von 20–50 % bei einem normalen Dermatologen, der ohne Melafind arbeitet [9].

Aufgrund der spektralphotometrischen Messung sowie der Analyse des hinterlegten Computeralgorithmus, der konstant upgedatet wird, gibt Melafind dem untersuchenden Dermatologen eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer malignen pigmentierten Hautveränderung, die anhand des Scores klassifiziert werden kann. In Zusammenschau mit der Klinik kann der Arzt eine fundierte Entscheidung treffen, ob eine pigmentierte Hautveränderung prioritär zu exzidieren ist, oder ob ein Monitoring ausreichend ist.

WIE SOLLTE PRAKTISCH VORGEGANGEN WERDEN?

Vor der Anwendung des Melafinds sollte in der dermatologischen Praxis eine Ganzkörperinspektion, sowie eine Dermatoskopie und gegebenenfalls eine Videodokumentation der

Dermatoskopie der zu untersuchenden Hautveränderungen durch einen erfahrenen Hautarzt durchgeführt werden. Dieser kann in den überwiegenden Fällen bereits unauffällige, gutartige Läsionen ausschließen, bei welchen kein Verdachtsmoment hinsichtlich eines malignen Melanoms besteht. So sollen zum Beispiel Verrucae seborrhoicae, pigmentierte aktinische Keratosen und unauffällige Nävuszellnävi nicht in die Untersuchung mit dem Melafind einbezogen werden.

Der Einsatz von Melafind empfiehlt sich bei pigmentierten Nävuszellnävi, bei welchen anhand der ABCDE-Regeln, sowie nach einer dermatoskopischen Untersuchung keine diagnostische Klarheit besteht.

Hier liegt der Vorteil der computerassistierten Auswertung in der Anwendung eines weiteren diagnostischen Standards. Die Melafind-Untersuchung sollte als Ansatz zur zusätzlichen Sicherung der Diagnose angesehen werden.

Im ersten Schritt führt Melafind eine spektralphotometrische Analyse in 10 Ebenen von der zu untersuchenden pigmentierten Hautveränderungen durch. Im zweiten Schritt erfolgt eine computergesteuerte Analyse der Messung mit einem Abgleich einer Datenbank, die mit Daten aus über 10.000 hinterlegten pigmentierten Läsionen generiert wurde. Beide Schritte zusammen führen als Resultat zu einem Score, der eine Wahrscheinlichkeitsrechnung für die Benignität, beziehungsweise Malignität der untersuchten Hautveränderung wiedergibt.

Die Fälle 1–3 zeigen, dass sich das Melafind sehr gut ergänzend in die Entscheidungsfindung, ob eine Hautveränderung biopsiert werden soll, einbeziehen lässt. Hierbei ist der vom Gerät angegebene Score im Zusammenschau mit der klinischen Erfahrung des Arztes sowie der Dermatoskopie und Videodermtoskopie als Entscheidungskriterium mit einzubeziehen. Hohe Scores gehen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer malignen Hautveränderung einher. Deshalb sollten Läsionen mit diesen Scores in jedem Fall exzidiert werden. Im Falle niedriger Scores kann ein engmaschiges Monitoring erfolgen. Ergibt sich klinisch jedoch die mögliche Verdachtsdiagnose einer malignen pigmentierten Hautveränderung sollte eine Exzision unbedingt erfolgen, da bereits beim Auftreten niedriger Scores eine 5–8%ige Wahrscheinlichkeit eines Melanoms besteht (siehe Fall 3).

Das Gerät ersetzt nicht die Erfahrung des jeweiligen behandelnden Arztes und sollte nicht standardmäßig zum Screening aller Pigmentnävi eingesetzt werden, sondern nur in den Fällen, in welchen eine eindeutige Einschätzung der Dignität der Hautveränderung nicht gegeben ist. Gegen den Einsatz beim Screening spricht allein schon die Tatsache, dass die maximale Menge an eingelesenen Muttermalen pro Sitzung auf fünf begrenzt ist.

Durch die anschauliche Durchführung wird die Transparenz und somit indirekt die Compliance der Patienten erhöht. Dem Arzt fällt es dadurch auch leichter seine Entscheidung für oder wider einer Biopsie bzw. Exzision zu begründen. Im Idealfall ergibt sich eine bessere Biopsierate, die letztendlich mit geringeren Risiken für den Patienten, einer höheren diagnostischen Treffsicherheit und niedrigeren Gesamtkosten verbunden ist.

Wir sehen die Melafind-Untersuchung als gute Ergänzung zu Dermatoskopie und Videodermatoskopie, um spezifischere Entscheidungen hinsichtlich der Notwendigkeit der Exzision von klinisch unklaren pigmentierten Hautveränderungen zu treffen. Aufgrund der einfachen und schnellen Handhabung ist es für die dermatologische Praxis gut einsetzbar. Die Interpretation der Resultate muss durch einen erfahrenen Dermatologen erfolgen, da die Sensitivität der Untersuchung sehr hoch, die Spezifität aber noch verbesserungswürdig ist. Hierzu sind weitere klinische Studien mit einer weiter verbesserten Software und Bildgebung sinnvoll.

Die Melafind-Untersuchung sollte, insbesondere wie in beiden vorgestellten Fällen gezeigt, bei sich verändernden oder rasch neu aufgetreten pigmentierten Hautveränderungen durchgeführt werden. Eine weitere gute Indikation ist das Screening von Patienten mit multiplen, auch dysplastischen Nävi. Hier können mehrere Nävi mit Melafind untersucht werden und ein Durchschnittsscore generiert werden. Nävi, die von diesem Durchschnittsscore abweichen, sind aus unserer Sicht prioritär zu exzidieren.

Um den Stellenwert der Diagnostik mit Melafind weiter zu beurteilen, sind klinische Daten, dermatoskopische Untersuchungen und dermatohistopathologische Ergebnisse im Vergleich auf einer breiten Ebene notwendig. Sonderfälle wie Nävus Reed oder Nävus Spitz oder andere müssen genau herausgearbeitet werden. Eine Erhöhung der Spezifität der Melafind-Untersuchung bei möglichst hoher Sensitivität sollte angestrebt werden.

Weiterhin können vergleichende Untersuchungen mit anderen innovativen Methoden wie dem konfokalen Lasermikroskop (CLSM) oder der elektrischen Impedanzmessung zukünftig von Interesse sein [11].

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Marcella Kollmann-Hemmerich
Praxis für Dermatologie und Allergologie
Bauseweinallee 2
D-81247 München
info@hautarzt-kollmann.de

Literatur:

1. Siegel R, Ward E, Brawley et al. (2011) Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: J Clin* 61:212-36.
2. Cancer Facts & Figures 2009. Available at <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>
3. <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-risk-factors>
4. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf
5. Stolz W, Bilek P, Landthaler M et al. (1989) Skin Surface microscopy. *Lancet* II:864-865.
6. Stolz W (2009) Dermatoscopy. In: Braun Falco's Dermatology. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Springer 3rd Edition, Heidelberg II: 46-50.
7. Elbaum M, Kopf AW, Rabinovitz HS, Langley RG, Kamino H, Mihm MC Jr, Sober AJ, Peck GL, Bogdan A, Gutkowitz-Krusin D, Greenebaum M, Keem S, Oliviero M, Wang S (2001) Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J Am Acad Dermatol.* 44:207-18.
8. Monheit G, Cagnetta AB, Ferris L, Rabinovits H, Gross K, Martini M, Grichnik JM, Mihm M, Prieto VG, Googe P, King R, Toledano A, Kabelev N, Wojton M, Gutkowitz-Krusin D (2011) The performance of MelaFind: A Prospective multicenter study. *Arch Dermatol* 147:188-94.
9. Wells R, Gutkowitz-Krusin D, Veledar E, Toledano A, Chen SC (2012) Comparison of diagnostic and management sensitivity to melanoma between Dermatologists and MelaFind: A pilot study. *Arch Dermatol* 148:1083-4.
10. Braun RP, Gutkowitz-Krusin D, Rabinovits H, Cagnetta A, Hofmann-Wellenhof R, Ahlgrim-Siess V, Polsky D, Oliviero M, Kolm I, Googe P, King R, Prieto VG, French L, Marghoob A, Mihm M. (2012) Agreement of dermatopathologists in the evaluation of clinically difficult melanocytic lesions: how golden is the 'gold standard'? *Dermatology* 224:51-8.
11. Ferris LK, Harris RJ (2012) New diagnostic aides for melanoma. *Dermatol Clin* 30:535-45.