
ОБЗОРЫ

УДК: 616.5–006.81.04–076

ДЕРМАТОСКОПИЯ (ЭПИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ ПОВЕРХНОСТНАЯ МИКРОСКОПИЯ): IN VIVO ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.В. Соколов¹, А.Н. Махсон¹, Л.В. Демидов², Г.Н. Ворожцов³, С.Г. Кузьмин³,
В.В. Соколов³

*Городская онкологическая больница № 62, г. Москва¹,
НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва²,
ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», г. Москва³*

Описана история развития одного из перспективных методов неинвазивной диагностики меланомы кожи, которым является дерматоскопия. Впервые метод эпилюминесцентной поверхностной микроскопии кожи был применен в 1663 г. Johan Christophorus Kolhaus. Современная история развития дерматоскопии начинает свой отсчет с описания первого дифференциально-диагностического алгоритма (Pattern analysis), а также с изобретения и применения в клинической практике ручного дерматоскопа. Представлены собственные результаты комплексного обследования 90 больных со 175 новообразованиями кожи (включая 20 меланом) с использованием цифровой фотографии, эпилюминесцентной и флуоресцентной дерматоскопии, а также на установке FotoFinder dermoscope II (Германия).

Ключевые слова: дерматоскопия, дермоскопия, эпилюминесцентная поверхностная микроскопия, меланома кожи.

DERMATOSCOPY (EPILUMINESCENT SUPERFICIAL MICROSCOPY): IN VIVO DIAGNOSIS OF SKIN MELANOMA (LITERATURE REVIEW)

D.V. Sokolov¹, A.N. Makhson¹, L.V. Demidov², G.N. Vorozhtsov³, S.G. Kuzmin³, V.V. Sokolov³
*City Oncology Hospital № 62, Moscow¹,
N.N. Blokhin Research Institute of Clinical Oncology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow²,
International Scientific Clinical Center «Intermedbiophyschim», Moscow³*

The present review describes the history of one of the promising methods of non-invasive diagnosis of skin melanoma, dermatoscopy. The method of epiluminescent superficial skin microscopy was first applied in 1663 by Johan Christophorus Kolhaus. The history of dermatoscopy goes back to the description of the first differentially-diagnostic algorithm (Pattern analysis) as well as the invention and clinical application of manual dermatoscope. The results of examination of 90 patients with 175 skin neoplasms (including 20 melanomas) using digital photos, epiluminescent and fluorescent dermatoscopies have been presented.

Key words: dermatoscopy, dermoscopy, epiluminescent superficial microscopy, skin melanoma.

Меланома кожи (МК) относится к категории наиболее агрессивных опухолей с лимфогенным и гематогенным метастазированием и плохим прогнозом при позднем выявлении. Поэтому перспективы улучшения отдаленных результатов лечения связывают с диагностическими методами, которые позволяют выявлять МК на ранней стадии. В настоящее время одним из наиболее известных симптомокомплексов, используемых в диагностике меланомы, является клиническое правило ABCD, предложенное

Friedman в 1985 г. [10]. Правило ABCD включает оценку пигментного новообразования кожи по 4 параметрам:

- A – асимметрия пигментного пятна;
- B – неровность границ;
- C – неравномерность окраски;
- D – диаметр более 6 мм.

Наличие 3 и более признаков свидетельствует в пользу злокачественной опухоли. С 1999 г. дополнительно введен критерий E, предназначенный для повторного динамического наблюдения

за лицами из группы риска. По параметру E оценивается динамика изменения цвета, формы и размера пигментного образования кожи.

Как указывают авторы правила ABCD, возможны неправильная интерпретация данного симптомокомплекса и диагностические ошибки при МК в первую очередь у врачей с небольшим клиническим опытом в онкодерматологии. В последние годы ведется активный поиск новых эффективных неинвазивных методов ранней диагностики МК, к которым относятся: эпилюминесцентная микроскопия (дерматоскопия), инфракрасная спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотное ультразвуковое исследование кожи, оптическая когерентная томография, флуоресцентная дерматоскопия [1, 27, 32]. Методика дерматоскопии за последние 10 лет значительно усовершенствована и широко внедряется в практическое здравоохранение США, Канады, Австралии и стран Евросоюза (Италия, Германия, Австрия) [34].

История метода поверхностной микроскопии кожи (дерматоскопии) начинается с 1663 г., когда Johan Christophorus Kolhaus впервые исследовал с помощью микроскопа кровеносные сосуды ногтевого ложа [13]. Около двух веков спустя, в 1879 г., Hueter использовал идею Kolhaus для детального изучения кровеносных капилляров нижней губы [19]. Метод микроскопии с иммерсионным маслом, предложенный Abbe и Zeiss в 1878 г. [8], был в дальнейшем трансформирован в микроскопию кожи по P. Unna в 1893 г. [37], который установил, что оптические свойства верхних слоев эпидермиса препятствуют проникновению света в дерму. Для увеличения проникновения света и получения изображения глубоких слоев кожи было использовано водорастворимое масло.

С 1916 по 1920 г. по чертежам Muller были созданы первые модели монокулярных и бинокулярных микроскопов для капилляроскопии кожи [25, 38]. Бинокулярные микродерматоскопы, являясь модифицированными приборами, разработанными в 1892 г. Greenough, состояли из двух отдельных окуляров и объективов, расположенных под углом 140° [18]. С помощью этого аппарата можно было осмотреть поверхность кожи с 10–172-кратным увеличением.

Первое подробное описание микроскопии кожи было сделано Saphier, который в 1920 г. впервые ввел термин «дерматоскопия». Свой научно-практический опыт по дерматоскопии, накопленный в клиниках Вены и Мюнхена (отделение дерматологии Университета Людвига Максимилиана), Saphier в 1920–1921 гг. представил в трех статьях, где описал бинокулярный микродерматоскоп со слабым боковым источником освещения [28–31]. Объектами для исследования были кровеносные капилляры кожи в патологических очагах у больных туберкулезом и сифилисом. Были также изучены морфологические основы, определяющие цвет кожи. По данным Unna, цвет кожи определяют 2 компонента: цветовая гамма эпидермиса и скопления пигмента в области акантоэпителиальных тяжей [36]. Saphier, изучая доброкачественные и злокачественные меланоцитарные новообразования кожи, впервые описал так называемые глобулы в структуре меланоцитарных невусов, которые введены в современные классификации [18].

В 1922 г. дерматоскопия была впервые проведена в США J. Michael, дерматологом из Хьюстона [24]. В 1950 г. дальнейшее совершенствование метода поверхностной микроскопии кожи продолжил Goldman (США). Он описал использование данной диагностической методики при дерматозах и опухолях кожи [14–17]. Goldman разработал и применил для исследования меланоцитарных невусов и МК несколько приборов собственного производства. Недостатком указанных приборов был слабый источник света, встроенный в монокулярный микроскоп.

С 1952 г. в Германии F. Ehring, продолжая разработки в области поверхностной микроскопии кожи, ввел термин «прижизненная (in vivo) гистология кожи» [9]. В 1958 г. Gilje et al. [13] в своих исследованиях определили роль и возможности поверхностной микроскопии кожи при воспалительных заболеваниях. Эти исследования были продолжены группами исследователей под руководством Cunliffe [7] и Knoth [20].

В 1970 г. J. Schumann, являясь членом научной группы Ehring, провел детальное изучение возможностей микродерматоскопической

дифференциальной диагностики пигментных новообразований кожи [33]. В 1971 г. R. MacKie впервые четко определил высокую эффективность поверхностной микроскопии кожи при предоперационной диагностике пигментных новообразований кожи, особенно в случае необходимости дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей [22]. В 1981 г. Fritsch и Pechlaner было продолжено совершенствование дерматоскопии в Европе [12].

Первый дифференциально-диагностический алгоритм (Pattern analysis), основанный на изучении дерматоскопических признаков доброкачественных и злокачественных опухолей кожи, был представлен в 1987 г. группой ученых во главе с Н. Rehamberger [26]. Для проведения дерматоскопического исследования использовался стереомикроскоп, который позволял получать трехмерное изображение различных структур новообразований кожи самого высокого качества. Были определены основные и дополнительные дерматоскопические признаки новообразований кожи, проведено сопоставление данных дерматоскопии с морфологическим исследованием операционного материала.

Разработанный алгоритм позволил проводить дифференциальную диагностику меланоцитарных и немеланоцитарных, а также злокачественных и доброкачественных пигментных новообразований кожи по характерным визуальным признакам, которые выявлялись при дерматоскопии и соответствовали определенной морфологической структуре. В 1989 г. в Гамбурге [3] на первой рабочей встрече по проблемам дерматоскопии были составлены рекомендации, включающие детальный список дерматоскопических признаков МК:

- нерегулярная пигментированная ретикулярная сеть;
- неравномерные точки и пятна;
- неравномерные полосы;
- бело-голубая вуаль;
- неравномерная пигментация;
- участки регрессии пигментного новообразования;
- атипичные сосуды новообразования.

В литературе микроскопическая техника исследования кожи определяется различными

терминами: дерматоскопия (впервые использован Saphier [28]); поверхностная микроскопия [33]; микроскопия падающего света (incident light microscopy) [12]; эпилюминесцентная световая микроскопия [26]. В 1991 г. Friedman et al. ввели термин «дерматоскопия», который и сейчас используется в США [11].

Дальнейшая разработка дерматоскопических алгоритмов диагностики МК была связана с созданием нового оборудования для проведения эпилюминесцентной микроскопии кожи. В 1990 г. Kreusch и Rassner разработали портативный бинакулярный стереомикроскоп с 10–40-кратным увеличением для *in vivo* исследования кожи [21]. Прибор не получил широкого распространения из-за высокой цены и сложностей при практическом применении. В дальнейшем группой ученых во главе с О. Braun-Falco был изобретен ручной дерматоскоп, который позволил внедрить дерматоскопию в повседневную клиническую практику [5]. Начиная с 1990 г. широкое использование ручного дерматоскопа привело к реальному увеличению выявления и клинического наблюдения ранних форм МК.

В 1994 г. W. Stolz et al. [35] модифицировали клиническое правило ABCD. Критерий D в настоящем правиле соответствует определенным структурам пигментного новообразования, которые выявляются при проведении стандартной дерматоскопии. Данный алгоритм был разработан на основе статистического анализа 31 дерматоскопического критерия, отобранного при исследовании 157 доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи. Каждый признак (асимметрия, границы новообразования, цвет, дерматоскопические структуры) имеет определенное количество баллов, которое умножается на соответствующий весовой коэффициент. При суммировании относительных единиц каждого признака определяется общее количество баллов (TDS – total dermoscopy score). Если сумма относительных единиц превышает 5,45; то точность диагностики меланомы составляет 92,2 %.

Правильная оценка диагностических алгоритмов Pattern analysis и ABCD требует от врача, проводящего исследование, специальной подготовки и многолетнего клинического опыта в онкодерматологии. В связи с этим в 1996 г.,

S. Menzies et al. разработали новый дерматоскопический алгоритм, который с успехом может быть использован как начинающими, так многоопытными специалистами [23]. В основу данного алгоритма были заложены данные изучения 72 признаков, отобранных при эпиллюминесцентной микроскопии 62 МК и 159 клинически атипичных доброкачественных пигментных новообразований кожи. Алгоритм, предложенный S. Menzies, основан на 11 дерматоскопических признаках. Все признаки могут быть выявлены при проведении стандартной дерматоскопии. Подсчет вероятности меланомы основан на категоричном ответе – присутствия или отсутствия определенных дерматоскопических признаков. Чувствительность и специфичность диагностики меланомы с использованием дифференциально-диагностического алгоритма S. Menzies составляет 92 % и 71 % соответственно.

В 1998 г. была опубликована работа, в которой представлено «правило 7 признаков», разработанное G. Argenziano et al. [2]. В основу нового диагностического алгоритма было положено рандомизированное исследование 342 меланоцитарных новообразований кожи (117 меланом и 225 клинически атипичных невусов). Дерматоскопические признаки меланомы по G. Argenziano делят на большие (весовой коэффициент 2 балла) и малые (весовой коэффициент 1 балл). Каждый из них имеет простую систему оценки. Если сумма баллов составляет 3 условные единицы и более, меланома выявляется с чувствительностью 95 % и специфичностью 75 %.

Как видно из представленных данных, разные группы исследователей стремились создать наиболее удобный алгоритм диагностики МК с использованием методики дерматоскопии (эпиллюминесцентной микроскопии), имеющей наилучшие показатели чувствительности и специфичности. На первой рабочей встрече с использованием Интернета (2001) и первом Всемирном Конгрессе по дерматоскопии (Рим, Италия, 2001) были выработаны соответствующие рекомендации и определены показания для использования разработанных дифференциально-диагностических алгоритмов в клинической практике. Было также указано,

что данные дифференциально-диагностические алгоритмы могут быть использованы только при диагностике меланоцитарных новообразований кожи.

В последние годы дополнительные возможности для повышения эффективности неинвазивной диагностики МК связывают с использованием цифровых компьютерных технологий. Еще в конце 1980-х гг. Cascinelli et al. [6] впервые провел первое пилотное исследование по автоматической дерматоскопической диагностике с использованием компьютерной техники и цифровой фотографии. В настоящее время по предварительным результатам клинических исследований разработанные компьютерные системы для дерматоскопии позволяют проводить автоматическую диагностику меланомы с чувствительностью 80–100 %, специфичностью 60–97,8 %, что сопоставимо с осмотром высококвалифицированного онкодерматолога [4]. Однако анализ всех опубликованных статей по компьютерной диагностике меланомы показал, что эти системы увеличивают точность диагностики только в экспериментальных условиях. Улучшение диагностики меланомы с помощью компьютерных систем в практической работе еще не доказано.

В рамках Научно-технической программы, которая утверждена и финансируется правительством и мэрией Москвы, в МГОб № 62 совместно с ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим» разработан метод комплексной ранней диагностики МК на основе цифровой фотографии, эпиллюминесцентной и флуоресцентной дерматоскопии [1]. С помощью комплексного метода ранней диагностики МК мы изучили достоверность признаков 175 доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи (включая 20 меланом) у 90 больных. По предварительным данным, использование диагностического комплекса, включающего цифровую фотографию, Zoom-фотографию и дерматоскопию, позволяет проводить *in vivo* диагностики МК с чувствительностью и специфичностью, равными 87 % и 79 % соответственно.

Предварительные результаты клинической апробации медицинского прибора FotoFinder dermoscope II (Германия) показали, что данная

установка позволяет проводить автоматическую диагностику меланомы с чувствительностью 80 %, специфичностью 90 % и точностью 90 %, что сопоставимо с осмотром высококвалифицированного онкодерматолога. Улучшение качества диагностики значительно снижает количество ложноположительных результатов диагностики меланомы и уменьшает количество неоправданных биопсий.

Несмотря на достигнутые успехи при использовании метода дерматоскопии в настоящее время остаются нерешенными проблемы дифференциальной диагностики диспластических невусов и меланомы *in situ*, выявления беспигментной меланомы, динамического наблюдения за группой высокого риска развития МК, что требует продолжения научных исследований в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Булычева И.В. и др. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 1. С. 36–41.
2. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P. et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new seven-point checklist based on pattern analysis // Arch. Dermatol. 1998. Vol. 134. P.1563–1570.
3. Bahmer F.A., Fritsch P., Kreusch J. et al. Terminology in surface microscopy // J. Am. Acad. Dermatol. 1990. Vol. 23. P. 1159–1162.
4. Blum A., Luedtke H., Ellwanger U. et al. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions // Br. J. Dermatol. 2004. Vol. 151, № 5. P. 1029–1038.
5. Braun-Falco O., Stolz W., Bilek P. et al. Das Dermatoskop. Eine Vereinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen // Hautarzt. 1990. Vol. 41. P. 131–136.
6. Cascinelli N., Ferrario M., Tonelli T. et al. A possible new tool for clinical diagnosis of melanoma: the computer // J. Am. Acad. Dermatol. 1987. Vol. 16. P. 361–367.
7. Cunliffe W., Forster R.A., Williams M. A surface microscope for clinical and laboratory use // Br. J. Dermatol. 1974. Vol. 90. P. 619–622.
8. Dieppen P. Geschichte der Medizin // Berlin: de Gruyter. 1965. P. 138–153.
9. Ehring F. Geschichte und Möglichkeiten einer Histologie an der lebenden Haut // Hautarzt. 1958. Vol. 9. P. 1–4.
10. Friedman R., Rigel D., Kopf A. Early detection of malignant melanoma: role of physician examination and self-examination of the skin // CA Cancer J. of Clinicians. 1985. Vol. 35. P. 130–151.
11. Friedman R.J., Rigel D.S., Silverman M.K. et al. Malignant melanoma in the 1990s: the continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin // Cancer. 1991. Vol. 41. P. 201–226.
12. Fritsch P., Pechlaner R. Differentiation of benign from malignant melanocytic lesions using incident light microscopy // Eds. A.B. Akerman, I. Mihara I. Pathology of Malignant Melanoma. New York: Masson, 1981. P. 301–312.
13. Gilje O., O'Leary P.A., Baldes E.Y. Capillary microscopic examination in skin disease // Arch. Dermatol. 1958. Vol. 68. P. 136–145.
14. Goldman L. Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneous microscopy // J. Invest. Dermatol. 1951. Vol. 16. P. 407–427.
15. Goldman L. Clinical studies in microscopy of the skin at moderate magnification // Arch. Dermatol. 1957. Vol. 75. P. 345–360.
16. Goldman L. A simple portable skin microscope for surface microscopy // Arch. Dermatol. 1958. Vol.78. P. 246–247.
17. Goldman L. Direct microscopy of skin *in vivo* as a diagnostic aid and research tool // J. Dermatol. Surg. Oncol. 1980. Vol. 6. P. 744–749.
18. Hoegl L., Stolz W., Braun-Falco O. Historische Entwicklung der Auflichtmikroskopie // Hautarzt. 1993. Vol. 44. P. 182–185.
19. Hueter C. Die Cheilagoskopie, eine neue Untersuchungs-methode zu physiologischen und pathologischen Zwecken // Centralb. Med. Wissensch. 1879. Vol. 13. P. 225–227.
20. Knoth W., Boepple D., Lang W.H. Differentialdiagnostische Untersuchungen mit dem Dermatoskop bei ausgewählten Erkrankungen // Hautarzt. 1979. Vol. 30. P. 7–11.
21. Kreusch J., Rassner G. Strukturanalyse melanozytischer Pigmentmale druch Auflichtmikroskopie // Hautarzt. 1990. Vol. 41. P. 27–33.
22. MacKie R. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin // Br. J. Dermatol. 1971. Vol. 85. P. 232–238.
23. Menzies S.W., Ingvar C., Croity K. et al. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features // Arch. Dermatol. 1996. Vol. 132. P. 1178–1182.
24. Michael J. Dermatoscopy // Arch. Dermatol. Syphiol. 1922. Vol. 6. P. 167–178.
25. Muller O. Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Enke, 1922.
26. 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. Vol. 17. P. 571–583.
27. Rigel D.S., Carucci J.A. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century // CA Cancer J. of Clinicians. 2000. Vol. 50. P. 215–236.
28. Saphier J. Die Dermatoskopie. I. Mitteilung // Arch. Dermatol. Syphiol. 1920. Vol. 128. P. 1–19.
29. Saphier J. Die Dermatoskopie. II. Mitteilung // Arch. Dermatol. Syphiol. 1921. Vol. 132. P. 69–86.
30. Saphier J. Die Dermatoskopie. III. Mitteilung // Arch. Dermatol. Syphiol. 1921. Vol. 134. P. 314–322.
31. Saphier J. Die Dermatoskopie. IV. Mitteilung // Arch. Dermatol. Syphiol. 1921. Vol. 136. P. 149–158.
32. Schulz H., Altmeyer P., Hoffmann K. et al. Auflichtmikroskopische Vitalhistologie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2002.
33. Soyer H., Smolle J., Stettner H. Early diagnosis of malignant melanoma by surface microscopy // Lancet. 1987. Vol. 2. P. 803.
34. Stolz W., Bilek P., Landthaler M. et al. Skin surface microscopy // Lancet. 1989. Vol. 4. P. 521–527.
35. Stolz W., Riemann A., Congetta A.B. et al. ABCD rule of dermoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma // Eur. J. Dermatol. 1994. Vol. 4. P.521–527.
36. Unna P. Über das Pigment der menschlichen Haut // Monatsh. Prakt. Dermatol. 1885. Vol. 6. P. 277–294.
37. Unna P. Die Diaskopie der Hautkarnkeiten // Berl. Klein. Wochenschr. 1893. Vol. 42. P. 1016–1021.
38. Wiess E. Beobachtung und markrophotographische Darstellung der Hautkapillaren am lebenden Menschen // Deutsch. Arch. Klein. Med. 1916. Vol. 119. P. 1–38.

Поступила 1.02.08