

# Современные и перспективные технологии диагностики меланомы: новейшие технические разработки

Эсте Л. Псати, Аллан С. Халперн  
halperna@mskcc.org

Департамент дерматологии, онкологический центр Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, США, Нью-Йорк, NY 10022, 160 Ист Стрит 53

© 2009 Elsevier Inc. Все права защищены.

## Введение

За последние годы более чем 60 000 жителям США был поставлен диагноз «инвазивная меланома», и более 8 000 американцев скончались от этой болезни [1]. **Единственной наиболее перспективной стратегией, нацеленной на резкое сокращение уровня смертности от меланомы, является проведение ранней диагностики.** Попытки повысить точность постановки диагноза меланомы ускорили процесс появления инновационных методов **in vivo** визуализации, включая общую фотосъемку кожных покровов пациента, дерматоскопию, автоматизированные системы диагностики и отражательную конфокальную микроскопию. В настоящее время эти методы применяются для повышения эффективности диагностики меланомы на ранней стадии.

Роль методов визуализации при проведении рутинного обследования или с целью первичной оценки предполагаемого заболевания достаточно хорошо обоснована во многих областях клинической медицины, включая гастроэнтерологию, кардиологию и неврологию. Внедрение метода компьютерной томографии (КТ) для пациентов с симптомами, напоминающими аппендицит, в середине 1990-х годов привело к значительному повышению точности постановки диагноза. Сегодня трудно поверить, что в те времена, когда диагностические методы компьютерной томографии еще не были распространены, одному из пяти пациентов, которому клинически ставили диагноз «аппендицит», проводилась операция, в которой пациент не нуждался [2]. К 2000 году аппендикулярная компьютерная томография уже применялась для обследования большинства пациентов с подозрением на аппендицит, и часто назначалась хирургами и врачами пунктов скорой помощи перед тем, как принять решение о госпитализации. В результате к 2005 году согласно отчетам уровень необоснованной аппендэктомии снизился до 5 % [3].

Дерматологи только недавно начали внедрять новаторские методы визуализации в алгоритмы диагностики не только рака кожи, но и других заболеваний. Дерматоскопия является самым быстро распространяющимся методом визуализации кожи. В течение последнего десятилетия дерматоскопические возможности и алгоритмы обследования постоянно расширялись и усовершенствовались (рис. 1), так что сейчас дерматоскопия является обязательным элементом первичного обследования большинства пациентов.

Отражательная конфокальная микроскопия представляет собой инструмент, который позволяет **in vivo** получить изображение кожи с разрешением, близким к гистологическому исследованию. Новейшие технологии раздвигают границы и диагностические возможности конфокальной микроскопии, в том числе сама аппаратура становится более удобной в использовании и компактной.

В этой статье представлен обзор существующих методов визуализации кожи и новых возможностей в области неинвазивной диагностики дерматологических заболеваний. Эти технологические средства дополняют традиционные методы обследования, проводимые при клиническом осмотре, и все больше становятся основой диагностических алгоритмов. Без всякого сомнения, многофункциональные системы, объединяющие различные технологии визуализации, еще больше расширят наши возможности по обнаружению меланомы на ранней стадии.

## Общая фотосъемка кожных покровов

Польза применения общей фотосъемки кожных покровов тела (клиническое фотодокументирование) при обследованиях пациентов с многочисленными диспластическими невусами, а также упрощение самого процесса диагностики убедительно подтверждены во многих документальных источниках [4–8].

Так, применение клинической фотографии позволяет повысить число выявленных злокачественных опухолей среди диспластических невусов, взятых на биопсийный анализ [9]. Проведение мониторинга и повторное фотодокументирование может использоваться для сравнительного анализа невусов и выявления изменений, свойственных злокачественным новообразованиям, таких как изменение размера, формы или цвета.

Обоснованность мониторинга с применением средств фотосъемки основывается на том, что релятивные изменения признаков являются точным индикатором ранней стадии меланомы. Исследования показывают, что в 35 % случаев постановка предполагаемого диагноза «меланома» проводилась исключительно на основании выявленных изменений [9–11]. Релятивным изменением является такое изменение, которое уникально для одного или нескольких очагов поражения и благодаря которому среди всех невусов можно выделить небольшую группу, требующую дальнейшего изучения.

В ряде случаев высказываются предположения, что внедрение методов фотодокументирования может привести к тому, что у врачей при проведении первичного осмотра повысятся критерии для направления пациентов на удаление новообразований [12] и, вероятно, к ошибкам диагностики меланомы у пациентов, которые не желают находиться под постоянным наблюдением врача [13]. Тем не менее, непродолжительное ретроспективное исследование позволило обнаружить, что в течение первого года наблюдения использование фотодокументирования не повлияло на частоту обнаружения злокачественных опухолей, подтвержденных биопсией. Исследование также показало, что врачи понижали критерии для проведения биопсии только пациентам с диагнозом «меланома», подтвержденным в истории болезни, либо с наличием серьезных диспластических невусов [14]. Для того чтобы определить влияние мониторинга с применением средств фотосъемки на качество диагностики, требуется проведение дополнительных исследований.

Для внедрения метода фотодокументирования в клиническую практику надо решить несколько задач. Во-первых, необходимо выбрать фотосистему, определить стандартизированный набор положений тела, которые будут применяться, и решить, каким образом изображения будут храниться. Во-вторых, следует рассмотреть дополнительные методы, такие как цифровая дерматоскопия (будет рассмотрена далее), возможность создание альбомов с изображениями пациента или CD-дисков для самостоятельного мониторинга и, что очень важно, определить роль метода фотодокументирования на практике (т.е. каких пациентов направлять на данную диагностику и каким образом будут использоваться полученные изображения) [15].

На рынке имеются автоматизированные системы для получения и хранения изображений. Цифровые изображения могут быть использованы для документального подтверждения пигментных образований, оценки динамики изменений и могут быть приложены к направлению к специалисту, который дополнительно проконсультирует пациента. Разрабатываются новые системы, которые позволяют получать как клинические, так и дерматоскопические изображения и проводить более полное обследование. Сегодня уже поднимаются вопросы о возможности использования изображений в качестве вещественных доказательств при рассмотрении судебных исков о врачебных ошибках, однако к настоящему времени эти вопросы еще не решены.

## **Метод трехмерного фотодокументирования**

В большинстве современных систем фотодокументирования, имеющих на рынке, используются двухмерные (2D) изображения. Новым поколением приборов являются устройства, позволяющие проводить 3D-сканирование и получать объемные изображения. Имея 3D-изображения всей поверхности кожи пациента на экране, можно сократить время работы, внести ясность в документацию и упростить процесс автоматического обнаружения патологических изменений кожи.

Например, линейка систем VECTRA для визуализации кожи лица компании Canfield Imaging Systems (Fairfield, США) обеспечивает геометрическое разрешение 1,8 мм, быстрое время захвата изображения 2 мс, перемещение под углом 360° и имеет компьютерное программное обеспечение для анализа изображений.

На сегодняшний день 3D-фотосъемка больших участков поверхности тела используется преимущественно пластическими хирургами. Эти системы в основном предназначены для анализа контуров тела с ограниченным разрешением поверхности кожи. Поскольку не существует каких-либо технических препятствий для того, чтобы объединить подходы, реализованные в системах для визуализации лицевой части с высоким разрешением и для визуализации тела с низким разрешением, 3D-фотосъемка в будущем будет играть важную роль в практике общей дерматологии.

## **Дерматоскопия**

Наука, являющаяся основоположницей дерматоскопии, изучается уже в течение как минимум 300 лет. Первые подробные упоминания о ее применении с целью визуализации поверхностных структур, преимущественно капилляров, датированы началом XX века и принадлежат европейским авторам [16]. В 1971 году дерматоскопия уже применялась для анализа нарушений пигментации [17]. В 1980-х и 1990-х годах в ходе скрупулезных научных исследований, проведенных главным образом в Европе и Австралии, были определены корреляции между дерматоскопической и гистологической картиной и предложены алгоритмы для дерматоскопической диагностики меланомы. Несмотря на то, что в США эти методы внедрялись намного медленнее, к 2001 году дерматоскопию использовали примерно в половине учебных дерматологических программ, а также 23 % практикующих дерматологов [18, 19]. Эти цифры, безусловно, будут расти, так как все больше клинических специалистов осознают преимущества дерматоскопии, а для пациентов с высоким риском развития меланомы необходима доступность таких методов.

В результате проведения обширного мета-анализа было обнаружено, что дерматоскопия в сочетании с клиническим осмотром и анализом истории болезни пациента позволяет повысить точность диагностики на 50 % [20]. Однако возможность с ее помощью обнаруживать меланому в небольших (<6 мм) или не имеющих ярко выраженных признаков образованиях остается под вопросом [21–24].

Правильное использование дерматоскопии так же может быть связано с ответственностью в случае сомнительного диагноза меланомы, в частности, при попытке определить, следует ли выполнять удаление или нет. Одно из исследований показало, что 30 % диагнозов сомнительной меланомы дают неверные заключения в случаях, если проводится исключительно анализ клинических или дерматоскопических изображений без контакта с пациентом [25]. Это связано с тем, что некоторые образования могут быть расценены как подозрительные только при одновременном рассмотрении близлежащих участков кожи и при наличии информации об истории болезни пациента.

Было определено бесчисленное множество дерматоскопических структур, которые позволяют клиницистам сделать вывод, является ли конкретное поражение меланоцитарным или немеланоцитарным, доброкачественным или злокачественным [26, 27]. Невусы обычно бывают симметричными, однородными, имеют менее трех цветов и обладают правильной, а в некоторых случаях даже эстетически привлекательной формой. Злокачественные меланомы имеют неправильную форму и характеризуются отчетливым нарушением структуры, при проведении дерматоскопии определяется ассиметричная окраска и неоднородная структура. Большая часть меланом имеют, по крайней мере, одну из девяти специфических дерматоскопических структур:

- атипичная сетка,
- периферийные полосы,
- атипичные точки или глобулы,
- негативная пигментированная сетка,
- смещенные пигментные пятна,
- бело-голубая сетка на приподнятых или плоских участках кожи,
- атипичные сосудистые структуры,
- периферийные коричневые бесструктурные участки.

На рынке доступны поляризационные и неполяризационные дерматоскопы, которые в общем сопоставимы по своей визуализирующей «мощности». Тем не менее, есть ряд кожных структур, которые лучше видны в поляризованном свете, и наоборот, некоторые участки лучше просматриваются в неполяризованном дерматоскопе.

Было разработано большое количество алгоритмов проведения дерматоскопии — от балльной оценки до менее математического метода «анализа конфигурации».

Появление конкурирующих алгоритмов дерматоскопии с различными способами определения характерных признаков осложняет процесс дерматоскопической диагностики. В попытке добиться упрощения члены Международного общества специалистов в области дерматоскопии (International Dermoscopy Society) недавно начали исследование, целью которого является создание единого алгоритма проведения дерматоскопии (UDA) путем применения самых популярных и принятых в широких кругах алгоритмов, разработанных ведущими дерматоскопистами. Это исследование является многоцентровым международным исследованием на базе сети Интернет, в процессе которого дерматологи всего мира будут отслеживать результаты сотен гистологически подтвержденных меланоцитарных поражений, невусов и меланом. Поражения будут анализироваться методами, показавшими высокую точность диагностики (таблица 1) [26, 28, 29]:

- оценка асимметрии, неравномерности границ, цвета и диаметра (ABCD);
- по 7-балльной шкале;
- по 3-балльной шкале;
- по методу Менциза [23];
- оценка цвета, структуры, симметрии и однородности (CASH);

- «анализ конфигурации».

Таблица 1. Современные алгоритмы проведения дерматоскопии и их точность в диагностике меланомы [26, 28, 29]

В этой таблице представлены алгоритмы проведения дерматоскопии, подтвердившие высокую точность диагностики меланомы, заявленные специфичность и чувствительность значений, а также количество признаков, оцениваемых каждым методом.

Метод	Точность, %	Специфичность, %	Число случаев	Оценен консенсусом дерматологов в интернете
ABCD*	83	70	9	Да
Анализ конфигурации	84	83	15	Да
7-балльная шкала	84	72	7	Да
Метод Менциза	86	71	10	Да
3-балльная шкала	86	71	3	Нет
CASH**	98	68	10	Нет
Разброс значений	83–98	68–83	3–15	

\* Метод ABCD — асимметрия, неравномерность границ, цвет, диаметр;

\*\* Метод CASH — цвет, структура, симметрия и однородность.

Данное исследование проводится для того, чтобы определить наиболее воспроизводимые и диагностически значимые характерные признаки и объединить их в единый алгоритм.

Более подробную информацию можно получить на сайте Международного общества специалистов в области дерматоскопии по адресу [www.dermoscopy-ids.org](http://www.dermoscopy-ids.org) и по ссылке на это исследование <http://uda.dermoscopy-ids.org>.

## Теледерматоскопия

Растущая нагрузка дерматологов и нехватка специалистов, особенно опытных дерматоскопистов, приводит к тому, что пациентам зачастую приходится долго ждать, чтобы исследовать беспокоящие их родинки [30]. Несмотря на то, что дерматоскопия все больше становится основой дерматологической практики, в Америке число практикующих этот метод врачей все еще невелико. Некоторые уверены в том, что дерматоскопия очень сложна в освоении, другие и вовсе скептически относятся к ее клиническому применению. На рынке имеется всего несколько учебных пособий, которые могут быть использованы для обучения дерматоскопии (Приложение 1)..

В Новой Зеландии еще более ярко выраженная диспропорция между числом специалистов в области дерматологии и спросом на проведение обследования меланомы привела к коммерциализации «теледерматоскопии» компанией MoleMap NZ. Пациент приходит в центр для того, чтобы получить фотографию, сделанную медсестрой или медицинским фотографом, обученных дерматологом тому, каким образом лучше делать изображения. Процедура MoleMap позволяет получить подробное описание каждого поражения как на клиническом, так и на дерматоскопическом уровне. Для того чтобы компенсировать отсутствие контакта с пациентом, медсестра задает пациенту несколько стандартных вопросов о состоянии его кожи и использует визуализацию с низким пороговым уровнем для того, чтобы не пропустить важные изменения на пораженном участке. Изображения и данные в электронном виде отправляются опытным дерматоскопистам на заключение.

Теледерматоскопия позволяет консультанту, который может находиться в другом часовом поясе, просмотреть и изучить изображения в то время, когда ему будет удобно. В этом случае консультант может просмотреть намного больше пигментных образований, чем дерматолог в своей клинике. Кроме того, дерматоскопия позволяет проводить серийную визуализацию новообразований, вызывающих беспокойство, и осуществлять анализ динамики изменений, что в свою очередь позволяет избежать ненужной биопсии. Отчет дерматоскописта с предварительным диагнозом и рекомендациями возвращается пациенту для самоконтроля или лечащему врачу для получения направления на удаление. Некоторые программы предусматривают возможность обращения к терапевту и дерматоскописту для консультации в режиме реального времени, что является хорошей возможностью для обучения терапевта. Пациенты, которые в противном случае ждали бы несколько месяцев приема врача, получают гарантию, что эксперт исследует их кожу в течение нескольких дней без необходимости проделывать большой путь.

В базе данных системы MoleMap содержатся данные примерно на 50 000 пациентов и чуть более миллиона кожных поражений. К настоящему времени около 1850 поражений получили рекомендации на удаление с основанием «подозрение на меланому», а в 3500 случаях был поставлен диагноз «рак кожи», не являющийся меланомой. Сравнение статистики MoleMap с данными общего Реестра раковых заболеваний Новой Зеландии указывает на то, что число установленных случаев меланомы в 25 раз выше при использовании системы MoleMap, а средняя глубина образования по Бреслоу составляет 0,75 мм по сравнению с 1,51 мм. Большинство случаев (55 %) обнаруживается *in situ*, а 33 % обнаруженных поражений тоньше 1 мм (А. Боулинг, президент компании MoleMap NZ, личное сообщение, 2 апреля 2008 г.). Компания уже использует эту систему в Австралии и планирует применить ее в США.

Дерматоскопическая визуализация кожных покровов тела, подобная методу MoleMap, также позволяет выполнить анализ отдельных невусов относительно всего набора невусов конкретного пациента. Такое контекстуальное сравнение обладает двумя преимуществами. Во-первых, известно, что примерно 80 % людей имеют родинки с одним из четырех основных больших дерматоскопических паттернов с ретикулярной (сетчатой) структурой, которые обнаруживаются в два раза чаще [31]. Во-вторых, основной дерматоскопический паттерн варьирует в зависимости от типа кожи и возраста пациентов со светлой кожей, поэтому любое поражение, которое отличается от предполагаемого или глобального рисунка в зависимости от типа кожи и возраста пациента, также может служить основанием для проведения дальнейшего обследования [32]. Клинические изображения могут быть использованы для сравнения невусов и определения симптома «гадкого утенка». Как недавно показало одно небольшое исследование, симптом «гадкого утенка» обладал точностью 90 % по обнаружению меланомы [33].

## **Роль дерматоскопии в выявлении пациентов из группы риска меланомы**

Дерматоскопия позволяет получить уникальное изображение, а дерматоскопическая структура предоставляет уникальную информацию о морфологии новообразования, которая дополняет данные, полученные при его клинической оценке.

В соответствии с данными предварительного исследования эта информация может использоваться не только для описания невусов, но и быть полезной для выявления пациентов из группы риска заболеваемости меланомой. При проведении небольшого исследования методом «случай-контроль» сложная дерматоскопическая структура (т.е. содержащая как ретикулярные, так и глобулярные элементы) намного чаще наблюдалась у пациентов, страдающих меланомой с клинически диспластическими невусами, по сравнению с контрольной группой того же возраста с диспластическими невусами, но без меланомы в анамнезе [34]. В случае, если это наблюдение подтвердится в более масштабном и глубоком исследовании, сложная дерматоскопическая структура в пределах отдельных невусов может быть надежным маркером риска заболевания меланомой.

Кроме того, более высокая степень риска может определяться изменчивостью структуры родинок у отдельных пациентов, например, у пациента могут быть темные родинки с ретикулярной структурой, розовые родинки с однородной структурой, а также коричневые родинки с глобулярной структурой.

## **Компьютерная диагностика нарушений пигментации**

В начале 1990-х годов многочисленные исследовательские группы занялись изучением возможностей применения компьютерных видеосистем для автоматизированного анализа и диагностики меланомы [35, 36]. С тех пор достижения в области компьютерных технологий, цифровой визуализации и разработки программного обеспечения сделали компьютер более интересным в качестве потенциального средства анализа меланоцитарных поражений [37, 38]. Во время недавнего испытания, проводимого с целью сравнения трех имеющихся на рынке систем на предмет точности диагностики, было установлено, что все они имеют тенденцию к постановке ложноположительных диагнозов предполагаемых меланоцитарных поражений, таких как меланома. Поэтому возник вопрос об их готовности к применению в клинической практике [39]. Несмотря на это, логика подсказывает, что профессиональное обучение и программирование таких автоматизированных систем, в конечном счете, позволит им не только встать наравне, но и превзойти точность клинической диагностики.

Цифровые изображения пигментных нарушений могут быть проанализированы различными методами. Большинство из них начинаются с алгоритма сегментации образования для определения границ поражения от окружающего кожного покрова. Затем поражение исследуется на наличие различных диагностических признаков, таких как цвет, оттенок, структура, асимметрия, неровность

границ и размеры. В некоторых системах предусмотрена количественная оценка таких признаков самостоятельно врачом, в то время как другие полностью анализируют всю совокупность признаков и выдают предварительный диагноз [40–45]. Некоторые системы достигли достаточно высокой степени чувствительности и специфичности, приблизившись к опытным дерматоскопистам [37, 43, 45–48].

Основываясь на этих обнадеживающих результатах, ученые работают над разработкой полностью автоматизированных диагностических систем [38, 43, 49].

## Мультиспектральная визуализация

Свет, имеющий различную длину волны, проникает в кожу на разную глубину. Мультиспектральные изображения представляют собой ряд изображений, полученных при разной длине волны света. Спектральные изображения в диапазоне от 400 до 1000 нм предоставляют информацию о распределении коллагена, содержании меланина и структуре кровеносных сосудов в пределах поражений кожи [50–52].

Был представлен отчет, проведенный на 1856 образцах нарушений пигментации, где указывалось, что полностью автоматизированная система, в которой используются 15 спектральных полос в диапазоне от 483 нм (синий цвет) до 951 нм (ближняя ИК-область спектра) позволяет достигнуть 97 % точности определения границ образований [53]. Дальнейшее исследование с использованием мультиспектрального анализа и искусственной нейронной сети показало, что такая система может повторить оценку врачей-консультантов с чувствительностью 88 % и специфичностью 80 % [41]. Спектрофотометрия также используется при проведении предоперационной оценки толщины меланомы, чувствительность и специфичность такой оценки лежат в пределах 75–90 % [54].

Система MelaFind (Electro-Optical Sciences Inc., США) представляет собой переносное устройство визуализации, использующее видимый и инфракрасный свет для получения изображений подозрительных пигментных нарушений кожи, которые затем анализируются при сравнении со специализированной базой данных изображений меланомы и доброкачественных поражений [55]. В отличие от дерматоскопического анализа, который является качественным и теоретически субъективным, спектральная визуализация является количественной и более объективной. Исследование точности системы MelaFind в отношении ее способности отличать меланому и доброкачественные невусы показало высокую чувствительность и специфичность 85 % при применении линейного классификатора с 13 параметрами и высокую чувствительность и специфичность 73 % при применении нелинейного классификатора с 12 параметрами [38]. Требуется проведение дальнейшего исследования для определения того, каким образом можно применить данную технологию в клинической практике [39].

## Конфокальная сканирующая лазерная микроскопия

Отражательная конфокальная микроскопия (ОКМ) является методом неинвазивной визуализации, позволяющим осуществлять *in vivo* обследование эпидермиса и папиллярного слоя дермы с пространственным разрешением, сравнимым с гистологическим исследованием [56–58].

Конфокальная микроскопия является новейшей технологией, позволяющей осуществлять диагностику меланомы [59, 60], предоперационный и интраоперационный анализ границ образования [61] и последующее врачебное наблюдение для определения реакции на медицинское лечение [61–69].

По сравнению с гистологией, технология ОКМ позволяет получить изображения неинвазивно, в режиме реального времени и с меньшими затратами. Поскольку сканирование выполняется непосредственно на пациенте, могут быть исследованы как ткани большого объема в пределах единичного поражения, так и многочисленные поражения во время одного визита к врачу. Изображения могут быть легко сохранены в памяти или отправлены в электронном виде для изучения или получения консультации. Технология отражательной конфокальной микроскопии может применяться в дополнении к другим методам визуализации, включая фотодокументирование и дерматоскопию [70]. Ученые работают над тем, чтобы сделать метод ОКМ клиническим инструментом и уже уменьшили конфокальный микроскоп до размера портативного устройства (рис. 2).

Конфокальный микроскоп состоит из источника оптического излучения, например, коллимированного и сфокусированного луча лазера, который освещает «точку» на объекте. Отраженный свет поступает на детектор через «точечную» диафрагму, напоминающую микроотверстие. Размер диафрагмы с точечным отверстием определяет размер освещенного вокселя (т.е. «объемной точки»). Таким образом, свет поступает на детектор только с освещенного вокселя, который находится в фокусе, а свет с участков, не находящихся в фокусе, отражается или частично пропускается диафрагмой детектора.

При 2D-сканировании освещенных вокселей может быть получено изображение тонкого среза или участок объекта, в то время как сам объект будет оптически прозрачен или полупрозрачен. Этот метод известен как метод получения оптических срезов. Конфокальный микроскоп неинвазивно позволяет получить изображения тонких оптических срезов на непрозрачных рассеивающих объектах, таких как кожа, без необходимости физического повреждения объекта и изготовления гистологических срезов. В настоящее время на рынке имеются серийные устройства, позволяющие получать изображения кожи человека с латеральным разрешением от 0,5 до 1,0 нм и оптической толщиной среза от 1,0 до 5,0 нм на глубине 200–300 нм в (глубина папиллярного слоя дермы). Конфокальная визуализация, будучи абсолютно неинвазивной, сохраняет естественную структуру ткани, клеточную гидратацию, тонус и контраст структур. Меланин и меланосомы обеспечивают сильный контраст при проведении конфокальной микроскопии. Это делает доступными для визуализации с высокой степенью детализации, близкой к гистологической, как меланоциты, так и клеток меланомы, а также некоторых амеланотических меланом [61, 71].

Конфокальная сканирующая лазерная микроскопия может применяться либо в режиме отражения, либо в режиме флуоресценции. Режим отражения основан на существенных различиях индекса преломления различных структур. Свободный цитоплазматический пигмент меланин, а также пигментные и непигментные меланосомы обеспечивают сильный контраст изображения. В результате даже амеланотические меланомы выглядят ярко при использовании метода ОКМ, тем самым позволяя проводить их диагностику.

Флуоресцентная конфокальная микроскопия основана на тех же оптических принципах, что и отражательная (смотри выше). Однако в флуоресцентном методе для обеспечения четко выраженного контраста используют флуоресцентные красители, такие как флуоресцеин, толуидин синий, метилен синий или красители Ярославского [72]. Источник лазерного излучения с определенной длиной волны используется для стимулирования выработки флуорофора. Вырабатываемый флуорофор способствует флуоресценции с большей длиной волны, которая регистрируется и отображается на дисплее в зависимости от интенсивности флуоресценции. Некоторые из этих красителей распределяются избирательно в отдельных участках ткани (например, в ядре, цитоплазме, строме), а другие могут быть химически или иммунологически нацелены на специфические молекулярные мишени.

Флуоресцентная визуализация может быть использована для определения ряда субклеточных структур или белков в зависимости от применяемой комбинации флуорофора и длины волны возбуждающего света. Возможно, в будущем появится возможность осуществления неинвазивного окрашивания тканей, которое широко используется патологоанатомами на гистологических срезах тканей. Недавние исследования на мышах с использованием двухрежимной (отражательной и флуоресцентной) конфокальной сканирующей микроскопии дали многообещающие результаты в отношении возможностей диагностики и отслеживания развития меланомы [73, 74]. В будущем эти два режима могут совместно применяться в клинической практике.

Конфокальные точечные сканеры продолжают превращаться в эффективные лабораторные, клинические и коммерческие инструменты, применяемые как исследователями, так и практикующими дерматологами. Но пока в практике широкого применения они не получили. Точечные сканеры — довольно сложные устройства в отношении оптики и электроники и остаются достаточно дорогостоящими. Для успешного применения конфокальной микроскопии в клинической практике сканеры должны быть простыми в изготовлении, иметь низкую стоимость, обладать рабочими характеристиками с воспроизводимой точностью и высоким качеством изображения, а также быть простыми в использовании.

Линейное сканирование, в отличие от точечного сканирования, обеспечивает возможность упрощения оптического, электронного и механического оборудования для **in vivo** конфокальной микроскопии [75, 76]. В таких устройствах вместо точечных используются линейные источник и детектор излучения. Линейное сканирование по сравнению с точечным предоставляет основное преимущество: возможность использования сканера меньшего размера и использование технологии определения линейного массива существенно снижает количество требуемой оптики и электроники. Получаемая толщина оптического среза составляет 1,7 нм, а латеральное разрешение — 1 нм. Осевой срез в 1,2 раза толще, чем срез, получаемый при точечном сканировании, что достаточно для визуализации эпидермиса, но ограничивает возможность четкой визуализации более глубокого слоя дермы [76]. В настоящее время на рынке доступен высокоскоростной линейный сканер (5-Live, Carl Zeiss, Геттинген, Германия), а также комбинированный точечный/линейный сканер (Live Scan, Nikon, Токио, Япония).

Другой новейшей технологией является спектрально-кодированная конфокальная микроскопия (SECM) [77]. В данной чрезвычайно перспективной технологии в качестве источника применяется широкополосный свет (белый свет) вместо узкополосного, а также метод линейного сканирования. Использование широкополосного света позволяет закодировать множество точек вдоль линии при помощи спектрального фильтра, что определяет разрешение вдоль линии. Спектральная информация, поступающая на детектор, преобразуется в информацию о точках

изображения. Разрешение определяется шириной полосы каждой длины волны. Поскольку процесс визуализации ткани происходит точка за точкой, метод SECM ближе к реальной конфокальной микроскопии, чем обычное линейное сканирование. Данный метод обеспечивает латеральное разрешение 1,4 нм и оптический срез 6 нм, а также превосходный контраст по сравнению с обычным линейным сканированием [77]. Кроме того, метод SECM может быть реализован при использовании небольшого зонда, например, катетера или эндоскопа [78].

## Клинические аспекты конфокальной микроскопии

В 2001 году две отдельные группы стали инициаторами самой первой научной работы с использованием метода ОКМ для получения характеристики клеточной структуры меланоцитарных клеток и особенностей развития меланоцитарных поражений [61, 71, 79]. Независимо друг от друга они установили, что пигментированные кератиноциты, меланоциты и меланофаги могут быть определены с помощью метода ОКМ, и что после того, как устанавливается, что поражение по происхождению является меланоцитарным, в качестве доказательства «за» или «против» необходимости проведения биопсии могут быть использованы различия и особенности роста. Был составлен глоссарий терминов, широко используемых в конфокальной микроскопии [80]. Результаты исследования характерных особенностей кожных новообразований, полученные методом конфокальной микроскопии, были документально подтверждены в первом атласе ОКМ [81].

Первое крупное исследование, проведенное с целью проверки точности метода ОКМ для отличия доброкачественных невусов и меланом было опубликовано в 2005 году [59]. Анализируя 90 случаев доброкачественных невусов и 27 случаев меланомы средних размеров авторы сообщили о чувствительности оценки, проведенной пятью исследователями, не имеющими никакой предварительной подготовки в области конфокальной микроскопии, на уровне 88 % и специфичности на уровне 97 % [59]. В дальнейшем исследовании, в которое были включены немеланоцитарные поражения (всего 90 невусов, 27 меланом и 45 немеланоцитарных поражений), эта же группа установила общую чувствительность конфокальной визуализации при постановке диагноза «меланома» на уровне 91 %, а специфичность — на уровне 99 % [82]. Было подтверждено, что восходящий внутриэпидермальный меланоцитоз, либо расплывчатое яркое пятно, либо дендритные клетки в шиповатом или зернистом слое эпидермиса очень напоминают меланому [83].

Был предложен алгоритм для диагностики меланомы, состоящий из двух основных и четырех менее значимых критериев [84]. Двумя основными критериями являются:

- 1) наличие сглаженных сосочков дермы;
- 2) атипичная цитологическая картина в базальном слое.

Четыре менее значимых критерия включают:

- 1) округлые клетки в поверхностных слоях, распространяющиеся вверх в виде восходящих структур;
- 2) большое количество восходящих клеток в области поражения;
- 3) ядерные клетки в пределах сосочков дермы;
- 4) группы клеток, имеющие сходство с рельефом коры головного мозга в дермальном слое.

Проблемой для диагностики, на которую указала данная группа исследователей, является невус Шпитца/Рида, обладающий многими признаками, обнаруженными в меланомах.

В дальнейшем исследовании использовались 37 конфокальных признаков для оценки 351 случая сомнительного меланоцитарного поражения (215 невусов, 136 меланом). Определенные признаки позволили достоверно отличить ранние меланомы от чрезвычайно атипичных невусов, которые не могли быть определены при визуальном осмотре [85]. Одно из последних испытаний, в котором использовались только конфокальные изображения 50 невусов и 20 меланом, без какой-либо клинической или дерматоскопической информации показало, что достаточно трех признаков для определения 95 % изображений опухоли:

- 1) мономорфные меланоцитарные клетки;
- 2) полиморфные меланоцитарные клетки;
- 3) легко определяемые клеточные границы кератиноцитов.

В конечном итоге, было проведено еще одно исследование с целью сравнения метода ОКМ и дерматоскопии. Был проведен анализ 125 поражений (88 невусов, 37 меланом), который показал, что дерматоскопия обладает большей чувствительностью (97 % против 89 %), но оба метода обеспечивают одинаковую специфичность в отношении меланомы [86]. Результаты основных исследований применения конфокальной микроскопии для диагностики меланомы обобщены в таблице 2 [84–87].

Таблица 2. Современные исследования в области конфокальной микроскопии, проводимые для определения точности диагностики меланомы



Исследование	Размер выборки		Метод оценки	Предельное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Число признаков
	меланома	невусы					
Пеллакани (Pellacani), 2005 г.	37	65	Основной (2) и второстепенный (1) критерии	$\geq 3$	97,3	72,3	6 (4 основных и 2 менее значимых)
Пеллакани (Pellacani), 2007 г.	136	215	Основной и второстепенный критерии	$\geq 2$ $\geq 3$	96 92	52 69	6
Лангли (Langley), 2007 г.	37	88	Общая оценка	Не указано	97,3	83	7
Гергер (Gerger), 2008 г.	20	50	Общая оценка Дерево решений	Не указано >1	97,5 97,6	99 92,4	Не указано 2

Для биопсии характерны ошибки, связанные с некачественными образцами, что является особой проблемой для диагностики крупных или сложных пигментных поражений. Отражательная конфокальная микроскопия может быть использована для сканирования всего поражения как в горизонтальной, так и в вертикальной плоскости и, следовательно, может применяться для определения атипичных участков в пределах одного поражения. Этот метод может оказаться очень полезным для диагностики некоторых ограниченных предраковых меланозов, имеющих непораженные сегменты или отчетливые очаги поражения. Он также является перспективным инструментом для картирования границ неотчетливых поражений (например, амеланотического и ограниченного предракового меланоза) и может применяться в качестве вспомогательного метода при проведении хирургии по Моосу [88]. При возможной в настоящее время глубине визуализации 350 мкм метод ОКТ не может позволить оценить глубокие границы инвазивных меланом.) Отражательная конфокальная микроскопия может доказать свою эффективность при проведении интраоперационной оценки подповерхностного слоя срезаемых образцов в режиме реального времени, без необходимости заморозки и получения срезов и упрощая процесс проведения хирургической операции.

С появлением лекарств для местного лечения кожных злокачественных новообразований, таких как имиквимод, крайне предпочтительно использование неинвазивного метода для оценки реакции кожи на терапию. Довольно часто встречается, что врачи неправильно интерпретируют последующую эритему, вызванную лечением, как доказательство устойчивости рака к терапии или не могут клинически определить устойчивую опухоль. Конфокальная микроскопия может быть полезна для осуществления мониторинга динамики состояния пациента, либо обнаружения стойких или рецидивных злокачественных поражений.

## Ультразвуковая визуализация

Меланоцитарные поражения были исследованы с помощью ультразвука частотой 20 МГц, а позднее и с использованием датчиков с более высокой частотой (50–100 МГц). Как правило, меланомы определялись как эхо-позитивные участки УЗ-изображений. Современные сканеры обеспечивают аксиальное разрешение 10 нм и латеральное разрешение менее 30 нм. Несмотря на то, что ультразвуковая визуализация не может применяться для постановки диагноза «меланома», она может подтвердить данные о наличии персистирующих структур в лимфатических узлах и прочих мягких тканях, что может быть использовано для определения стадии развития опухоли [89].

Ультразвуковая визуализация может как переоценить толщину опухоли, если имеется лимфоцитарный инфильтрат или остатки невуса, так и недооценить ее толщину, если в глубоком слое дермы обнаружены небольшие группы клеток меланомы [90–93].

## Магнитно-резонансная визуализация

Магнитно-резонансная визуализация также изучается в качестве потенциального метода оценки меланоцитарных поражений. Хотя магнитно-резонансная визуализация пока не может достоверно отличить доброкачественные поражения кожи от злокачественных [94, 95], в будущем она

может применяться для измерения толщины или объема меланомы [96–98].

## Оптическая когерентная томография

Конфокальная микроскопия обеспечивает разрешение на субклеточном уровне, однако она ограничена по глубине проникновения до 300 нм, что достаточно для визуализации эпидермиса. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является методом интерферометрии, в котором для получения точного оптического среза используется широкополосный источник оптического излучения. Широкополосный источник излучения обеспечивает небольшую длину когерентности и позволяет получить осевое и боковое разрешение на уровне примерно 15 нм, а глубину проникновения 500–1000 нм [99, 100]. Данный уровень разрешения позволяет выполнить визуализацию объемной структуры эпидермиса и поверхностного слоя дермы [101–103].

Оптическая когерентная томография используется для исследования внутренней оболочки глазного яблока, а также в качестве средства диагностики определенных желудочно-кишечных и сердечнососудистых заболеваний. Предварительные данные указывают на то, что оптическая когерентная томография может помочь в обнаружении рака кожи, отличного от меланомы [100, 104], контактного дерматита и псориаза [99], а также определить атрофию кожи, вызванную кортикостероидами [105].

Для того чтобы оценить возможности применения этого метода в диагностике рака, требуется проведение дополнительных исследований. Новейшая технология оптической когерентной микроскопии обладает самым высоким латеральным разрешением, благодаря использованию более высокого числа апертуры линз [105].

## Молекулярный профиль

В заключение, весьма предварительной, но перспективной разработкой в области диагностики неинвазивной меланомы является усовершенствованный метод стриппинга, представленный в 2007 году на Обществе экспериментальной дерматологии (Society of Experimental Dermatology) [107, 108].

Суть метода сводится к следующему. На кусок клейкой ленты, прикладываемой к коже пациента, налипает роговые массы, состоящие из смеси разнообразных органических соединений, специфичных для эпидермиса. Среди них рибонуклеиновая кислота, по которой впоследствии проводят генетический анализ с помощью информационно-поисковой системы Epidermal Genetic Information Retrieval System (DermTech, США). Специфические мутации или полиморфизмы могут позволить заподозрить такие поражения, как невус или меланома.

На ежегодном собрании членов Американской ассоциации исследований в области раковых заболеваний (American Association for Cancer Research), состоявшемся в апреле 2008 года, группа исследователей представила предварительные данные, подтверждающие, что этот метод обеспечивает чувствительность на уровне 100 % и специфичность на уровне 90,6 % для меланомы при анализе 18 меланом и 48 атипичных невусов [109].

## Выводы

Доступность кожи для обычного визуального осмотра и относительная простота проведения биопсии сдерживают процесс внедрения высокотехнологичных средств диагностики в дерматологии по сравнению с другими специальностями.

С другой стороны, именно доступность оценки и визуально отчетливые поражения делают кожу отличным объектом для неинвазивной диагностики.

Выявление меланомы на ранней стадии существенно улучшает прогноз и уменьшает число смертельных случаев, поэтому перед исследователями и врачами стоит важнейшая задача — повысить точность диагностических методов, чтобы исключить диагностические ошибки и необоснованные удаления.

Фотосъемка кожных покровов и дерматоскопия стали первыми методами, получившими широкое распространение в клинической практике. Эксперты сходятся во мнении, что в ближайшем будущем наиболее перспективными диагностическими технологиями являются оптические.

Сочетание различных методов и использование комплексных систем существенно повысит точность диагностики и позволит минимизировать число ошибок в постановке диагноза дерматологических заболеваний.

## Приложение 1. Образовательные ресурсы в области дерматоскопии

### Книги

- Marghoob A.A., Braun R., Kopf A.W., editors. Atlas of dermoscopy. London: Parthenon Publishing, 2004.
- Malvey J., Puig S., Braun R.P., Marghoob A.A., Kopf A.W. Handbook of dermoscopy. London: Taylor & Francis, 2006.
- Malvey J., Puig S., editors. Principles of dermoscopy. Barcelona: Cege Editors, 2002.
- Johr R., Soyer H.P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R., Scalvenzi M. Dermoscopy: the essentials. Edinburgh: Mosby, 2004.
- Argenziano G., Soyer H.P., De Giorgi V., et al. Interactive atlas of dermoscopy. [Book and CD-ROM] Milan: Edra Medical Publishing and New Media, 2000.
- Menzies S.W., Crotty K.A., Ingvar C., McCarthy W.H. An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions: dermoscopy. 2nd ed. Roseville: McGraw-Hill Australia, 2003.
- Rabinovitz H.S. Dermoscopy. A practical guide. [CDROM] Miami: MMAWorldwide Group Inc, 1999.
- Rabinovitz H.S., Coggnetta Jr. A.B. Dermoscopy and new imaging techniques. Dermatology clinics. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.
- Soyer H.P., Argenziano G., Chimenti S., et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. An atlas based on the Consensus Net Meeting on Dermoscopy 2000. Milan: Edra Medical Publishing and New Media, 2001.
- Psaty E.L., Halpern A.C., Stolz W., Braun-Falco O., Bilek P., Landthaler M., Burgdorf W.H.C., Coggnetta A.B. Color atlas of dermatoscopy. 2nd ed. Berlin: Blackwell Publishing, 2002.
- Tosti A. Dermoscopy of hair and scalp disorders with clinical and pathological correlations. London: Informa Healthcare, 2008.

### Компакт-диски

- Marghoob A., Braun R., Kopf A. Interactive CD-ROM of dermoscopy. London: Informa Healthcare, 2007.
- Argenziano G., Soyer H.P., De Giorgi V., et al. Interactive atlas of dermoscopy. [Book and CD-ROM] Milan: Edra Medical Publishing and New Media, 2000.
- Rabinovitz H.S. Dermoscopy. A practical guide. Miami: MMAWorldwide Group Inc, 1999.

### Онлайн-ресурсы

- Международное общество специалистов в области дерматологии: [www.dermoscopy-ids.org](http://www.dermoscopy-ids.org)
- Австралийское общество специалистов в области кожных раковых заболеваний: [www.dermoscopyatlas.com](http://www.dermoscopyatlas.com)
- Французская федерация по дерматологии и венерологии: [www.dermatoscopie.org](http://www.dermatoscopie.org)

### Курсы

- Смотри сайт Международного общества специалистов в области дерматологии: [www.dermoscopy-ids.org](http://www.dermoscopy-ids.org)

## Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
2. Rao P.M., Rhea J.T., Rattner D.W., Venus L.G., Novelline R.A. Introduction of appendiceal CT: impact on negative appendectomy and appendiceal perforation rates. Ann Surg 1999; 229: 344-9.
3. Rhea J.T., Halpern E.F., Ptak T., Lawrason J.N., Sacknoff R., Novelline R.A. The status of appendiceal CT in an urban medical center 5 years after its introduction: experience with 753 patients. AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 1802-8.
4. Edmondson P.C., Curley R.K., Marsden R.A., Robinson D., Allaway S.L., Willson C.D. Screening for malignant melanoma using instant photography. J Med Screen 1999; 6: 42-6.
5. Feit N.E., Dusza S.W., Marghoob A.A. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. Br J Dermatol 2004; 150: 706-14.
6. Banky J.P., Kelly J.W., English D.R., Yeatman J.M., Dowling J.P. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. Arch Dermatol 2005; 141: 998-1006.
7. Shriner D.L., Wagner Jr. R.F., Glowczwski J.R. Photography for the early diagnosis of malignant melanoma in patients with atypical moles. Cutis 1992; 50: 358-62.
8. Slue W., Kopf A.W., Rivers J.K. Total-body photographs of dysplastic nevi. Arch Dermatol 1988; 124: 1239-43.
9. Kelly J.W., Yeatman J.M., Regalia C., Mason G., Henham A.P. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. Med J Aust 1997; 167: 191-4.
10. MacKie R.M., McHenry P., Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in highrisk groups. Lancet 1993; 341: 1618-20.
11. Tiersten A.D., Grin C.M., Kopf A.W., et al. Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17: 44-8.
12. Kittler H., Binder M. Risks and benefits of sequential imaging of melanocytic skin lesions in patients with multiple atypical nevi. Arch Dermatol 2001; 137: 1590-5.
13. Menzies S.W., Gutenev A., Avramidis M., Batrac A., McCarthy W.H. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. Arch Dermatol 2001; 137: 1583-9.

14. Risser J., Pressley Z., Veledar E., Washington C., Chen S.C. The impact of total body photography on biopsy rate in patients from a pigmented lesion clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 428-34.
15. Halpern A.C. The use of whole body photography in a pigmented lesion clinic. *Dermatol Surg* 2000; 26: 1175-80.
16. Stolz W., Braun-Falco O., Semmelmayr U., Kopf A.W. History of skin surface microscopy. In: Marghoob A.A., Braun R.P., Kopf A.W., editors. *Atlas of dermoscopy*. Abingdon: Taylor and Francis; 2005. p. 1-6.
17. MacKie R.M. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 1971; 85: 232-8.
18. Nehal K.S., Oliveria S.A., Marghoob A.A., et al. Use of and beliefs about dermoscopy in the management of patients with pigmented lesions: a survey of dermatology residency programmes in the United States. *Melanoma Res* 2002; 12: 601-5.
19. Tripp J.M., Kopf A.W., Marghoob A.A., Bart R.S. Management of dysplastic nevi: a survey of fellows of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 674-82.
20. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3: 159-65.
21. Blum A., Hofmann-Wellenhof R., Luedtke H., et al. Value of the clinical history for different users of dermoscopy compared with results of digital image analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 665-9.
22. Pizzichetta M.A., Talamini R., Piccolo D., et al. The ABCD rule of dermatoscopy does not apply to small melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1376-8.
23. Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K.A., McCarthy W.H. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1178-82.
24. Skvara H., Teban L., Fiebiger M., Binder M., Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 155-60.
25. Carli P., Chiarugi A., De Giorgi V. Examination of lesions (including dermoscopy) without contact with the patient is associated with improper management in about 30% of equivocal melanomas. *Dermatol Surg* 2005; 31: 169-72.
26. Argenziano G., Soyer H.P., Chimenti S., et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 679-93.
27. Argenziano G., Zalaudek I., Ferrara G., Hofmann-Wellenhof R., Soyer H.P. Proposal of a new classification system for melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2007; 157: 217-27.
28. Henning J.S., Dusza S.W., Wang S.Q., et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 45-52.
29. Zalaudek I., Argenziano G., Soyer H.P., et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 431-7.
30. Tsang M.W., Resneck Jr J.S. Even patients with changing moles face long dermatology appointment wait-times: a study of simulated patient calls to dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 54-8.
31. Scope A., Burrioni M., Agero A.L., et al. Predominant dermoscopic patterns observed among nevi. *J Cutan Med Surg* 2006; 10: 170-4.
32. Zalaudek I., Argenziano G., Mordente I., et al. Nevus type in dermoscopy is related to skin type in white persons. *Arch Dermatol* 2007; 143: 351-6.
33. Scope A., Dusza S.W., Halpern A.C., et al. The "ugly duckling" sign: agreement between observers. *Arch Dermatol* 2008; 144: 58-64.
34. Lipoff J.B., Scope A., Dusza S.W., Marghoob A.A., Oliveria S.A., Halpern AC. Complex dermoscopic pattern: a potential risk marker for melanoma. *Br J Dermatol* 2008; 158: 821-4.
35. Green A., Martin N., McKenzie G., et al. Computer image analysis of pigmented skin lesions. *Melanoma Res* 1991; 1: 231-6.
36. Green A., Martin N., Pfitzner J., O'Rourke M., Knight N. Computer image analysis in the diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 958-64.
37. Binder M., Kittler H., Dreiseitl S., Ganster H., Wolff K., Pehamberger H. Computer-aided epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions: the value of clinical data for the classification process. *Melanoma Res* 2000; 10: 556-61.
38. Elbaum M., Kopf A.W., Rabinovitz H.S., et al. Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 207-18.
39. Perrinaud A., Gaide O., French L.E., Saurat J.H., Marghoob A.A., Braun RP. Can automated dermoscopy image analysis instruments provide added benefit for the dermatologist? A study comparing the results of three systems. *Br J Dermatol* 2007; 157: 926-33.
40. Blum A., Luedtke H., Ellwanger U., Schwabe R., Rassner G., Garbe C. 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; 151: 1029-38.

41. Carrara M., Bono A., Bartoli C., et al. Multispectral imaging and artificial neural network: mimicking the management decision of the clinician facing pigmented skin lesions. *Phys Med Biol* 2007; 52: 2599-613.
42. Hoffmann K., Gambichler T., Rick A., et al. Diagnostic and neural analysis of skin cancer (DANAOS). A multicentre study for collection and computer-aided analysis of data from pigmented skin lesions using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 2003; 149: 801-9.
43. Menzies S.W., Bischof L., Talbot H., et al. The performance of SolarScan: an automated dermoscopy image analysis instrument for the diagnosis of primary melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1388-96.
44. Piccolo D., Ferrari A., Peris K., Diadone R., Ruggeri B., Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol* 2002; 147: 481-6.
45. Rubegni P., Burrioni M., Cevenini G., et al. Digital dermoscopy analysis and artificial neural network for the differentiation of clinically atypical pigmented skin lesions: a retrospective study. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 471-4.
46. Binder M., Kittler H., Seeber A., Steiner A., Pehamberger H., Wolff K. Epiluminescence microscopy-based classification of pigmented skin lesions using computerized image analysis and an artificial neural network. *Melanoma Res* 1998; 8: 261-6.
47. Binder M., Steiner A., Schwarz M., Knollmayer S., Wolff K., Pehamberger H. Application of an artificial neural network in epiluminescence microscopy pattern analysis of pigmented skin lesions: a pilot study. *Br J Dermatol* 1994; 130: 460-5.
48. Rubegni P., Burrioni M., Andreassi A., Fimiani M. The role of dermoscopy and digital dermoscopy analysis in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1444-6.
49. Rubegni P., Cevenini G., Burrioni M., et al. Automated diagnosis of pigmented skin lesions. *Int J Cancer* 2002; 101: 576-80.
50. Marchesini R., Brambilla M., Clemente C., et al. In vivo spectrophotometric evaluation of neoplastic and non-neoplastic skin pigmented lesions—I. Reflectance measurements. *Photochem Photobiol* 1991; 53: 77-84.
51. Marchesini R., Cascinelli N., Brambilla M., et al. In vivo spectrophotometric evaluation of neoplastic and non-neoplastic skin pigmented lesions. II: Discriminant analysis between nevus and melanoma. *Photochem Photobiol* 1992; 55: 515-22.
52. Marghoob A.A., Korzenko A.J., Changchien L., Scope A., Braun R.P., Rabinovitz H. The beauty and the beast sign in dermoscopy. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1388-91.
53. Carrara M., Tomatis S., Bono A., et al. Automated segmentation of pigmented skin lesions in multispectral imaging. *Phys Med Biol* 2005; 50: N345-57.
54. Marchesini R., Bono A., Tomatis S., et al. In vivo evaluation of melanoma thickness by multispectral imaging and an artificial neural network. A retrospective study on 250 cases of cutaneous melanoma. *Tumori* 2007; 93: 170-7.
55. Gutkowitz-Krusin D., Elbaum M., Jacobs A., et al. Precision of automatic measurements of pigmented skin lesion parameters with a MelaFind(TM) multispectral digital dermoscope. *Melanoma Res* 2000; 10: 563-70.
56. Corcuff P., Bertrand C., Leveque J.L. Morphometry of human epidermis in vivo by real-time confocal microscopy. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 475-81.
57. Rajadhyaksha M., Gonzalez S., Zavislan J.M., Anderson R.R., Webb R.H. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 293-303.
58. Rajadhyaksha M., Grossman M., Esterowitz D., Webb R.H., Anderson R.R. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 946-52.
59. Gerger A., Koller S., Kern T., et al. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 493-8.
60. Marghoob A.A., Halpern A.C. Confocal scanning laser reflectance microscopy: why bother? *Arch Dermatol* 2005; 141: 212-5.
61. Busam K.J., Hester K., Charles C., et al. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Arch Dermatol* 2001; 137: 923-9.
62. Ahmed I., Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000; 143: 843-5.
63. Cornejo P., Vanaclocha F., Polimon I., Del Rio R. Intralesional interferon treatment of lentigo maligna. *Arch Dermatol* 2000; 136: 428-30.
64. Halpern A.C., Schuchter L.M., Elder D.E., et al. Effects of topical tretinoin on dysplastic nevi. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1028-35.
65. Hofmann-Wellenhof R., Soyer H.P., Wolf I.H., et al. Ultraviolet radiation of melanocytic nevi: a dermoscopic study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 845-50.

66. Langley R.G., Burton E., Walsh N., Propperova I., Murray S.J. In vivo confocal scanning laser microscopy of benign lentigines: comparison to conventional histology and in vivo characteristics of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 88-97.
67. Tannous Z.S., Lerner L.H., Duncan L.M., Mihm Jr. M.C., Flotte T.J. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol* 2000; 31: 705-8.
68. Tannous Z.S., Mihm M.C., Flotte T.J., Gonzalez S. In vivo examination of lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type by near-infrared reflectance confocal microscopy: comparison of in vivo confocal images with histological sections. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 260-3.
69. Tronnier M., Smolle J., Wolff H.H. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 475-8.
70. Scope A., Benvenuto-Andrade C., Agero A.L., Halpern A.C., Gonzalez S., Marghoob A.A. Correlation of dermoscopic structures of melanocytic lesions to reflectance confocal microscopy. *Arch Dermatol* 2007; 143: 176-85.
71. Busam K.J., Charles C., Lee G., Halpern A.C. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Mod Pathol* 2001; 14: 862-8.
72. Yaroslavsky A.N., Salomatina E.V., Neel V., Anderson R., Flotte T. Fluorescence polarization of tetracycline derivatives as a technique for mapping nonmelanoma skin cancers. *J Biomed Opt* 2007; 12: 014005.
73. Gareau D.S., Merlino G., Corless C., Kulesz-Martin M., Jacques S.L. Noninvasive imaging of melanoma with reflectance mode confocal scanning laser microscopy in a murine model. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2184-90.
74. Li Y., Gonzalez S., Terwey T.H., et al. Dual mode reflectance and fluorescence confocal laser scanning microscopy for in vivo imaging melanoma progression in murine skin. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 798-804.
75. Dwyer P.J., DiMarzio C.A., Rajadhyaksha M. Confocal theta line scanning microscope for imaging human tissues. *Appl Opt* 2007; 46: 1843-51.
76. Dwyer P.J., DiMarzio C.A., Zavislan J.M., Fox W.J., Rajadhyaksha M. Confocal reflectance theta line scanning microscope for imaging human skin in vivo. *Opt Lett* 2006; 31: 942-4.
77. Boudoux C., Yun S.H., Oh W.Y., et al. Rapid wavelength-swept spectrally encoded confocal microscopy. *Opt Expr* 2005; 13: 8214-21.
78. Tearney G.J., Webb R.H., Bouma B.E. Spectrally encoded confocal microscopy. *Opt Lett* 1998; 23: 1152-4.
79. Langley R.G., Rajadhyaksha M., Dwyer P.J., Sober A.J., Flotte T.J., Anderson R.R. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 365-76.
80. Scope A., Benvenuto-Andrade C., Agero A.L., et al. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 644-58.
81. Gonzalez S., Gill M., Halpern A.C. Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. London: Informa Healthcare; 2008.
82. Gerger A., Koller S., Weger W., et al. Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer* 2006; 107: 193-200.
83. Pellacani G., Cesinaro A.M., Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy for the in vivo characterization of pagetoid melanocytosis in melanomas and nevi. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 532-7.
84. Pellacani G., Cesinaro A.M., Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions – improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 979-85.
85. Pellacani G., Guitera P., Longo C., Avramidis M., Seidenari S., Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2759-65.
86. Langley R.G., Walsh N., Sutherland A.E., et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology* 2007; 215: 365-72.
87. Gerger A., Hofmann-Wellenhof R., Langsenlehner U., et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of melanocytic skin tumours: diagnostic applicability using unselected tumour images. *Br J Dermatol* 2008; 158: 329-33.
88. Curiel-Lewandrowski C., Williams C.M., Swindells K.J., et al. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1127-32.

89. Blum A., Schmid-Wendtner M.H., Mauss-Kiefer V., Eberle J.Y., Kuchelmeister C., Dill-Muller D. Ultrasound mapping of lymph node and subcutaneous metastases in patients with cutaneous melanoma: results of a prospective multicenter study. *Dermatology* 2006; 212: 47-52.
90. Serrone L., Solivetti F.M., Thorel M.F., Eibenschutz L., Donati P., Catricala C. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res* 2002; 12: 287-90.
91. Gassenmaier G., Kiesewetter F., Schell H., Zinner M. Value of high resolution ultrasound in determination of vertical tumor thickness in malignant melanoma of the skin. *Hautarzt* 1990; 41: 360-4.
92. Semple J.L., Gupta A.K., From L., et al. Does high-frequency (40–60 MHz) ultrasound imaging play a role in the clinical management of cutaneous melanoma? *Ann Plast Surg* 1995; 34: 599-605 [discussion 6].
93. Hoffmann K., Jung J., el Gammal S., Altmeyer P. Malignant melanoma in 20-MHz B scan sonography. *Dermatology* 1992; 185: 49-55.
94. el Gammal S., Hartwig R., Aygen S., Bauermann T., el Gammal C., Altmeyer P. Improved resolution of magnetic resonance microscopy in examination of skin tumors. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1287-92.
95. Maurer J., Knollmann F.D., Schlums D., et al. Role of high-resolution magnetic resonance imaging for differentiating melanin-containing skin tumors. *Invest Radiol* 1995; 30: 638-43.
96. Zemtsov A., Lorig R., Ng T.C., et al. Magnetic resonance imaging of cutaneous neoplasms: clinicopathologic correlation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 416-22.
97. Ono I., Kaneko F. Magnetic resonance imaging for diagnosing skin tumors. *Clin Dermatol* 1995; 13: 393-9.
98. Zemtsov A., Lorig R., Bergfield W.F., Bailin P.L., Ng T.C. Magnetic resonance imaging of cutaneous melanocytic lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 854-8.
99. Welzel J., Bruhns M., Wolff H.H. Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 50-5.
100. Olmedo J.M., Warschaw K.E., Schmitt J.M., Swanson D.L. Optical coherence tomography for the characterization of basal cell carcinoma in vivo: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 408-12.
101. de Giorgi V., Stante M., Massi D., Mavilia L., Cappugi P., Carli P. Possible histopathologic correlates of dermoscopic features in pigmented melanocytic lesions identified by means of optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2005; 14: 56-9.
102. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 2001; 7: 1-9.
103. Welzel J., Lankenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 958-63.
104. Skala M.C., Squirrell J.M., Vrotsos K.M., et al. Multiphoton microscopy of endogenous fluorescence differentiates normal, precancerous, and cancerous squamous epithelial tissues. *Cancer Res* 2005; 65: 1180-6.
105. Cossmann M., Welzel J. Evaluation of the atrophogenic potential of different glucocorticoids using optical coherence tomography, 20 MHz ultrasound and profilometry; a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 155: 700-6.
106. Yazdanfar S., Chen Y.Y., So P.T., Laiho L.H. Multifunctional imaging of endogenous contrast by simultaneous nonlinear and optical coherence microscopy of thick tissues. *Microsc Res Tech* 2007; 70: 628-33.
107. Wachsman W., Zapala M., Udall D., et al. Differentiation of melanoma from dysplastic nevi in suspicious pigmented skin lesions by noninvasive tape stripping. Presented at: Society of Investigative Dermatology; May 9–12, 2007; Los Angeles, CA; 2007.
108. Wong R., Tran V., Talwalker S., Benson N.R. Analysis of RNA recovery and gene expression in the epidermis using non-invasive tape stripping. *J Dermatol Sci* 2006; 44: 81-92.
109. Chang S., Rabinovitz H., Bastian B.C., et al. A non-invasive genomic assay for the detection of melanoma in suspicious pigmented nevi. Presented at: American Association for Cancer Research, 2008; San Diego, CA; 2008.

## Подписи к рисункам

Рис. 1. Суммарное увеличение запросов, связанных с дерматоскопией, в системе PubMed

После признания дерматоскопии как специализации, она получила широкое распространение в дерматологии. Были проведены многочисленные исследования с целью разработки и усовершенствования методов дерматоскопического анализа кожи для того, чтобы помочь врачам в постановке диагнозов дерматологических заболеваний, в частности, рака кожи

Рис. 2. Конфокальная микроскопия, проводимая в лабораторных условиях (А) и у постели больного