

Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы

О.Е. Гаранина^{1✉},
e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru
И.В. Самойленко²

И.Л. Шливко¹
И.А. Клеменова¹
М.С. Незнахина¹

Л.В. Демидов²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. В настоящее время публикуются многочисленные исследования авторов разных стран, демонстрирующие эффективность неинвазивных методов диагностики меланомы.

Цель: систематизировать и сравнить данные о доступных неинвазивных технологиях в диагностике меланомы кожи, их механизмы, диагностическую эффективность, ограничения.

Материал и методы. Систематический поиск был проведен независимо в электронных базах данных PubMed и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) до апреля 2020 г. согласно определенным критериям включения. Извлечение данных было проведено независимо с последующим обобщением с использованием описательных таблиц. Из-за неоднородности включенных исследований и ввиду этого невозможности проведения метаанализа мы выполнили повествовательное описание.

Результаты. Всего было найдено и проверено 765 потенциальных для включения публикаций, из которых в исследование были включены 53. По дизайну исследования были отнесены к исследованиям одномоментного дизайна – 40, к рандомизированным клиническим исследованиям – 7, к метаанализу – 6. Во включенных публикациях сообщались данные о 76 802 новообразованиях кожи, из которых 9070 – меланомы. Извлеченные данные были обобщены в описательных таблицах.

Заключение. С продолжающимся технологическим прогрессом развитие технологий вспомогательной визуализации в диагностике меланомы кожи должно идти по пути эффективной, экономически выгодной, простой диагностики.

Ключевые слова: неинвазивные методы диагностики, меланома, чувствительность и специфичность, дерматоскопия, спектрофотометрический внутрикожный анализ, автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ, рамановская спектроскопия, оптическая когерентная томография, конфокальная лазерная микроскопия, мультифотонная томография, ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия, высокочастотное ультразвуковое исследование, электроимпедансная спектроскопия

Для цитирования: Гаранина О.Е., Самойленко И.В., Шливко И.Л., Клеменова И.А., Незнахина М.С., Демидов Л.В. Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы. *Медицинский совет.* 2020;(9):102–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-102-120.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review

Oxana E. Garanina^{1✉},
e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru
Igor V. Samoylenko²

Irena L. Shlivko¹
Irina A. Klemenova¹
Maria S. Neznakhina¹

Lev V. Demidov²

¹ Privolzhskiy Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Currently, numerous studies are published by authors of different countries to demonstrate the effectiveness of non-invasive methods in the diagnosis of melanoma.

Methods. A systematic search was conducted independently in the databases PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) until April 2020 according to certain inclusion criteria. Data extraction was carried out independently, followed by generalization using descriptive tables. Due to the heterogeneity of the included studies and the impossibility of carrying out a meta-analysis in view of this, we performed a narrative description.

Results. A total of 765 potential publications for inclusion were found and checked, of which 53 were included. By design, the studies were assigned to studies of simultaneous design – 40, to randomized clinical trials – 7, to meta-analysis – 6. Data in the included publications on 76802 skin neoplasms were reported, of which 9070 were melanomas. The extracted data were summarized in descriptive tables.

Conclusion. With continuing technological progress, the development of noninvasive imaging technologies in the diagnosis of skin melanoma should follow the path of cost-effective, simple and accurate diagnosis.

Keywords: noninvasive diagnostic methods, melanoma, sensitivity and specificity, dermoscopy, spectrophotometric intradermal analysis, automated multispectral digital analysis, Raman spectroscopy, optical coherence tomography, confocal laser microscopy, multiphoton tomography, two-photon laser spectroscopy, high-frequency ultrasound, electrical impedance spectroscopy

For citation: Garanina O.E., Samoilenko I.V., Shlivko I.L., Klemenova I.A., Neznakhina M.S., Demidov L.V. Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):102–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-102-120.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость меланомой во многих странах продолжает увеличиваться. Так, в Российской Федерации среднегодовой темп прироста за 10-летний период (2008–2018 гг.) составляет 3,51% [1]. Распределение заболевших по стадиям весьма неоднородно в различных странах, и, к сожалению, в нашей стране среди локализованных форм меланомы преобладают «зрелые» формы меланомы: стадия II на момент диагноза выявляется у 43,5% больных, а стадия I – у 35,7% больных, при этом лишь в 32% меланома кожи выявляется активно (на профилактических осмотрах или при обращении к врачу по другому поводу) [2]. Выявление «тонких» меланом (менее 1 мм) в сравнении со «зрелыми» определяет благоприятный прогноз для пациента, что доказано рядом исследований [3]. Но все же, несмотря на успехи ранней диагностики меланомы, в большинстве западных стран смертность от нее остается стабильной. Эта стабильность в конечном итоге была продемонстрирована даже в наиболее крупном скрининговом проекте, проведенном в Северной Германии (SCREEN). Результатом проекта по ранней диагностике стало снижение смертности от меланомы в регионе через 5 лет после завершения программы, которое, однако, оказалось краткосрочным и не регистрировалось более после 10 лет наблюдения [4–6].

Так нужен ли скрининг меланомы кожи или достаточно использовать другие стратегии ранней диагностики?

В соответствии с определением ВОЗ скрининг представляет собой меры, направленные на выявление заболевания среди практически здоровых и бессимптомных лиц с помощью тестов, обследований или других процедур, которые можно быстро и легко применить к целевой популяции. Программа скрининга должна включать в себя все основные компоненты процесса скрининга: от приглашения целевой группы населения до получения доступа к эффективному лечению людей с установленным диагнозом заболевания¹. Основными отличиями скрининга от любых программ ранней диагностики следует считать соответствие следующим критериям: 1) нали-

чие механизма систематического приглашения и последующего наблюдения для лиц, определенных в результате скрининг-теста как имеющих ненормальные результаты (механизмы вызова и отзыва); 2) участие в программе более 70% целевой популяции для скрининга; 3) необходимая инфраструктура и ресурсы для периодического проведения теста и адекватной диагностики и лечения тех, у кого обнаружена меланома или предопухоловое заболевание; 4) надежная система мониторинга и оценки для обеспечения качества.

Программы скрининга требуют значительных ресурсов здравоохранения, инфраструктуры и функциональных систем здравоохранения, чтобы быть эффективными. По сравнению с любыми другими программами ранней диагностики скрининг является отдельной и более сложной стратегией общественного здравоохранения, которая требует дополнительных ресурсов, инфраструктуры и координации.

Программы скрининга должны проводиться только тогда, когда их эффективность была доказана, когда ресурсов достаточно для охвата почти всей целевой группы, когда существуют возможности для наблюдения за пациентами с аномальными результатами для подтверждения диагнозов и обеспечения лечения и когда распространенность заболевания достаточно высока, чтобы оправдать усилия и затраты на осмотры.

К настоящему моменту не проведено ни одного крупного рандомизированного исследования, которое бы подтвердило или опровергло влияние скрининга (как, впрочем, и программ активного выявления) меланомы на смертность от меланомы.

Серьезной проблемой скрининга (опухолей разных локализаций) является гипердиагностика. Выявление опухолей на ранней стадии всегда сопровождается выявлением новообразований *in situ*, предопухоловых заболеваний или даже тех инвазивных новообразований, которые хотя и имеют злокачественные морфологические признаки, но могли бы никогда не вызвать симптомов или привести к смерти, если бы остались незамеченными [7, 8]. Во избежание этого эффекта целевые популяции, которые планируется подвергнуть скринингу, обычно ограничивают верхней возрастной планкой (с учетом ожидаемой продолжительности жизни и потенциальной

¹ Screening. Available at: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>

пользы от ранней диагностики), но такой способ, в свою очередь, приводит к тому, что ожидаемая частота встречаемости искомой болезни в целевой популяции оказывается существенно ниже.

Также оказывается невозможным определить, для каких именно пациентов данная конкретная выявленная меланома стала результатом гипердиагностики: при подозрении на меланому кожи пациенту, как правило, немедленно и тотально новообразование удаляют, что приравнивается к излечению. Нет ответа и на вопрос, какие именно пациенты избежали смерти от меланомы из-за скрининга, а какие продолжают жить, не воспользовавшись скринингом, но получая современное и эффективное лечение по поводу инвазивной меланомы. С одной стороны, частые ложноположительные результаты необоснованных биопсий приводят к психологическому стрессу у пациента в дополнение к физическим последствиям эксцизий. С другой стороны, неизвестно количество пропущенных злокачественных новообразований во время осмотра – частота ложноотрицательных результатов скрининговых осмотров остается неясной.

Принимая во внимание все вышеизложенные сообщения, составить единое мнение о пользе скрининга меланомы в настоящее время чрезвычайно трудно: эта польза остается недоказанной в исследованиях, но вроде бы очевидной в ходе теоретических рассуждений [7, 8].

Каким именно методом следует осуществлять скрининг? Самообследование кожи или осмотр врачами (различных специальностей) невооруженным глазом или осмотр с использованием дерматоскопии до недавнего времени были, пожалуй, единственными кандидатами для скрининговой процедуры [9]. Но в последние десятилетия, помимо дерматоскопии, для поддержки клинического решения стали использоваться дополнительные неинвазивные и простые в использовании диагностические методы. В данной работе мы приняли решение оценить чувствительность и специфичность различных, в том числе весьма новых методов неинвазивных методов дифференциальной диагностики меланомы кожи.

Цель: систематизировать и сравнить данные о доступных неинвазивных технологиях в диагностике меланомы кожи, их механизмы, диагностическую эффективность, ограничения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска. Систематический обзор был проведен в соответствии с правилами отчетности Руководства для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) [10]. Основной поиск и отбор заголовков и резюме были выполнены независимо тремя рецензентами (Г.О.Е., С.И.В., Ш.И.Л.). Поиск приемлемых исследований проводился независимо в электронных базах данных PubMed и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) до апреля 2020 г. с использованием следующих ключевых слов и предметных медицинских заголовков (MeSH, Medical Subject Headings) без языковых ограниче-

ний: «sensitivity» (MeSH), «specificity» (MeSH), nevus, atypical melanocytic nevus, melanoma, noninvasive technologies, total body photography, «dermoscopy» (MeSH), «dermatoscopy» (MeSH), «epiluminescence microscopy» (MeSH), «videodermoscopy» (MeSH), sequential digital dermoscopic imaging, multispectral imaging, spectrophotometric intracutaneous analysis, SIAscopy, MoleMate, MelaFind, electrical impedance spectroscopy, TransScan, SciBase, Nevisense, «Raman spectroscopy» (MeSH), Verisante Aura, «high-frequency ultrasound» (MeSH), «reflectance confocal microscopy» (MeSH), VivaScope, «fluorescence confocal microscopy» (MeSH), «fluorescence imaging» (MeSH), multiphoton tomography, «optical coherence tomography» (MeSH), dynamic infrared imaging. Для формирования управляемого и конкретного поиска использовались генераторы ключевых слов в базе данных для создания формулы поисковых терминов, используя «или», «и».

В анализ были включены исследования любого дизайна по следующим обязательным критериям:

- 1) исследования, касающиеся неинвазивных технологий в диагностике и дифференциальной диагностике меланомы кожи;
- 2) оценка проводилась в сравнении с эталонным стандартом – гистологическим подтверждением и/или клиническим наблюдением;
- 3) определение эффективности метода по показателям чувствительности и специфичности, информация о которых была предоставлена либо в тексте, либо в таблицах.

Публикации по отдельным случаям, диссертационные работы, тезисы были исключены. Мы включили в анализ исследования с любым дизайном, так как ожидали, что рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по диагностической точности некоторых неинвазивных методов диагностики меланомы кожи будет слишком мало. Поэтому мы стремились найти дополнительные качественные доказательства ограничений диагностических методов в исследованиях без рандомизации.

Ручной поиск был завершён изучением списков литературы соответствующих исследований или обзоров и контактами экспертов в случае необходимости уточнения неопубликованных данных.

Первичным результатом были показатели чувствительности и специфичности различных неинвазивных методов в диагностике меланомы включенных исследований. Другими извлекаемыми данными стало общее количество новообразований и подтвержденных среди них меланом, формат получаемых результатов, продолжительность исследования одного новообразования, требования к обучению специалистов при работе с оборудованием, стоимость оборудования.

Рецензенты (Г.О.Е. и С.И.В.) независимо применяли критерии включения ко всем полнотекстовым статьям. Все разногласия разрешались путем обсуждения или путем консультации с третьей стороной (Ш.И.Л.). Среди авторов был достигнут консенсус. Извлечение данных также было проведено независимо с последующим обобщением с использованием описательных таблиц. Из-за

неоднородности включенных исследований и невозможности ввиду этого проведения метаанализа мы выполнили повествовательное описание.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было найдено и проверено 765 потенциально пригодных для включения в исследование публикаций. Из них мы рассмотрели 204 полнотекстовых документа, при оценке которых были исключены 151 ввиду несоответствия критериям включения (рис. 1).

По дизайну из 53 исследований были отнесены к исследованиям одномоментного дизайна – 40, к рандомизированным клиническим исследованиям – 7, к метаанализу – 6. В табл. 1 приведены итоговые показатели чувствительности и специфичности неинвазивных методов диагностики, описанных во включенных исследованиях: 2 – по дерматоскопическому исследованию, 8 – по спектрофотометрическому анализу, 6 – по автоматизированному мультиспектральному цифровому анализу, 1 – по рамановской спектроскопии, 2 – по оптической когерентной томографии, 21 – по конфокальной лазерной микроскопии, 2 – по мультифотонной томографии, 1 – по ступенчатой двухфотонной лазерной спектроскопии, 4 – по высокочастотному ультразвуковому исследованию, 6 – по электроимпедансной спектроскопии. В этих 53 статьях, включенных в качественный анализ, сообщались данные о 76 802 новообразованиях кожи, из которых 9070 – меланомы (табл. 1).

Дополнительные данные по неинвазивным методам диагностики меланомы кожи, включающие наименование производителя, наличие регистрационного удостоверения на территории Российской Федерации, клиническое применение и формат предоставления результата исследования, стоимость оборудования, представлены ниже (табл. 2)

ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент наиболее часто применяемый метод диагностики меланомы – визуальный осмотр невооруженным глазом. Ожидаемыми недостатками этого метода для скрининга злокачественных новообразований кожи, безусловно, следует считать необходимость большого количества обученного персонала, который должен заниматься осмотрами практически здоровых людей, чтобы обнаружить не так уж и часто встречающуюся меланому кожи (ежегодно меланомой кожи в стране заболевают примерно 11,5 тыс. пациентов, а умирают от нее приблизительно 3800 пациентов). Так, если определить целевую популяцию как взрослые люди (от 20 до 75 лет) без учета фототипа, наследственности и сопутствующих заболеваний, а необходимость охвата скринингом – 70%, то осмотрам в Российской Федерации (судя по данным Роскомстата) следует подвергнуть приблизительно 73 310 556 человек². Даже если проводить

● **Рисунок 1.** Блок-схема PRISMA для исследований, включенных в обзор

● **Figure 1.** PRISMA block diagram for the studies included in the review

Идентификация	Публикации, выявленные в результате поиска в базе данных (n = 760)	Дополнительные публикации, выявленные в результате поиска в других источниках (n = 5)	
Поиск	Количество публикаций после извлечения дубликатов (n = 760)		
	Проверенные публикации (n = 760)		Количество публикаций, исключенных по названию и абстракту (n = 556)
Приемлемость	Полнотекстовые статьи, оцененные на предмет соответствия (n = 204)		Полнотекстовые статьи, исключенные ввиду несоответствия критериям включения (n = 151)
Включение	Исследования, включенные в качественный анализ (n = 53)		

осмотры кожи с интервалом в 5 лет (а для некоторых пациентов в группах риска этого явно недостаточно), то ежегодно осматривать потребуется 14 662 111 человек. При затратах на один осмотр в 10 мин (с учетом осмотра и заполнения документации) ежегодно потребуется потратить на осмотры 2 443 685 ч, что при 8-часовом рабочем дне эквивалентно работе 1240 врачей-дерматологов, обученных ранней диагностике меланомы кожи, что составляет приблизительно 10% от всех врачей-дерматовенерологов в стране³. Более того, такие массовые осмотры, безусловно, приведут к росту «необоснованных» удалений новообразований кожи, которые никогда при жизни пациента не нанесли бы ему никакого вреда.

Количество удаляемых новообразований, необходимое для обнаружения одной меланомы (т.н. number need to excise – NNE), которое косвенно можно рассматривать как маркер эффективности скрининга меланомы, определяется многими факторами, в том числе опытом клиницистов и особенностью клинической картины. Показатель NNE для выявления одной меланомы кожи варьирует в широком диапазоне: для врачей общей практики в неспециализированных учреждениях он составляет от 20 до 40, для врачей общей практики в специализированных клиниках, занимающихся опухолями кожи, – 19–28, а для врачей-дерматологов специализированных учреждений – менее 4 [11, 12]. Таким образом, для предотвращения необоснованных биопсий и в конечном итоге снижения затрат на гипердиагностику необходима раз-

² Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2019 г. Федеральная служба государственной статистики; 2019. Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/b19_111/IssWWW.exe/Stg/1.1.1.xlsx.

³ Федеральное статистическое наблюдение. Численность врачей по отдельным специальностям. Режим доступа: https://www.gks.ru/bgd/regl/b13_36/IssWWW.exe/Stg/04-27.doc.

● **Таблица 1.** Чувствительность и специфичность неинвазивных методов в диагностике меланомы кожи в научных исследованиях
 ● **Table 1.** Sensitivity and specificity of non-invasive methods in the diagnosis of skin melanoma in scientific research

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ ВНУТРИКОЖНЫЙ АНАЛИЗ						
Moncrieff et al. [13]	SIAscope	Исследование одномоментного дизайна	348	52	82,7	80,1
Tomatis et al. [14]	SIAscope with neural network	Исследование одномоментного дизайна	1391	184	80	76
Govindan et al. [15]	SIAscope	Исследование одномоментного дизайна	886	54 (меланома) 27 (БКРК) 2 (ПКРК)	94,4	64
Haniffa et al. [16]	Дерматоскопия vs SIAscope	Исследование одномоментного дизайна	881	31	94 дерматоскопия 87 дерматоскопия и SIAscope	91 дерматоскопия 91 дерматоскопия и SIAscope
Carrara et al. [17]	SIAscope vs осмотр	Исследование одномоментного дизайна	1966	287	88	80
Glud et al. [18]	Дерматоскопия vs SIAscope	Рандомизированное клиническое исследование	83	12	92 дерматоскопия 100 SIAscope	81 дерматоскопия 59 SIAscope
Emery et al. [19]	SIAscope	Рандомизированное клиническое исследование	1211	15	50 (Европейская когорта) 44 (Австралийская когорта)	84 (Европейская когорта) 95 (Австралийская когорта)
Walter et al. [20]	MoleMate	Рандомизированное клиническое исследование	1297	18	50	80–90
АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНЫЙ ЦИФРОВОЙ АНАЛИЗ						
Elbaum et al. [21]	MelaFind	Рандомизированное клиническое исследование	246	63	100 (линейный классификатор) 95 (нелинейный классификатор)	85 (линейный классификатор) 68 (нелинейный классификатор)
Friedman et al. [22]	MelaFind vs дерматоскопии	Исследование одномоментного дизайна	99	49	71 дерматоскопия 98 MelaFind	49 дерматоскопия 44 MelaFind
Monheit et al., 2011 [23]	MelaFind	Рандомизированное клиническое исследование	1632	127	98	11
Rigel et al. [24]	MelaFind vs осмотр	Исследование одномоментного дизайна	24	5	69 осмотр 94 осмотр и MelaFind	54 осмотр 40 осмотр и MelaFind
Wells et al. [25]	MelaFind vs осмотр с дерматоскопией	Исследование одномоментного дизайна	1632	23	80 осмотр 96 MelaFind	43 осмотр 8 MelaFind
Hauschild et al. [26]	MelaFind vs осмотр	Рандомизированное клиническое исследование	130	65	96 MelaFind 70 осмотр 78 осмотр и MelaFind	9 MelaFind 56 осмотр 46 осмотр и MelaFind
РАМАНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ						
Lui et al. [27]	Verisante AuraTM	Исследование одномоментного дизайна	518	44 (меланома) 109 (БКРК) 16 (ПКРК)	95–99	15–54
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ						
Ferrante di Ruffano et al. [28]	ОКТ vs HD-ОКТ	Кохрановский обзор	133 (мелано-цитарные) 396 (немелано-цитарные)	36 (меланома) 237 (БКРК)	89 ОКТ 74 HD-ОКТ 80 осмотр 86 осмотр и дерматоскопия 95 ОКТ	61 ОКТ 92 HD-ОКТ 37 осмотр 55 осмотр и дерматоскопия 77 ОКТ

● Таблица 1. (продолжение)

● Table 1. (continuation)

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
Gambichler et al., 2015 [29]	HD-ОКТ	Исследование одномоментного дизайна	93	27	74,1	92,4
КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОСКОПИЯ						
Pellacani et al. [30]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	102	37 (меланома) 49 (невус) 16 (невус Шпитц/ Рида)	97,3	82,6
Gerger et al. [31]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	117	27	88,1–98,1	97,6–98,9
Langley et al. [32]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	125	37 (меланома) 88 (невус)	97,3	83
Pellacani et al. [33]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	351	136 (меланома) 215 (невус)	77,9–89,7	69,7–52,1
Gerger et al. [34]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	70	50 (меланома) 20 (невус)	97,5	99
Guitera et al. [35]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	326	123 (меланома) 203 (невус)	91	68
Segura et al. [36]	КЛМ отражательная	Исследование одномоментного дизайна	154	100 (мелано- цитарные) 54 (немелано- цитарные)	86,1–100	57,1–95,3
Guitera et al. [37]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	284	81 (меланома) 203 (невус)	93	82
Curchin et al. [38]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	50	13 (меланома) 29 (невус)	92,3	75
Guitera et al. [39]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	710	216 (меланома) 266 (невусы) 119 (БКРК) 67 (пигментные пятна на лице) 42 (другие)	87,6	70,8
Longo et al. [40]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	140	23 (меланома) 9 (метастаз мела- номы) 28 (БКРК) 6 (ПКРК) 32 (невус) 14 (СК) 17 (дермато- фиброма) 5 (сосудистое новообразование) 6 (другое)	96,5	94,1
Stevenson et al. [41]	КЛМ	Метаанализ	909	–	93	76
Cinotti et al. [42]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	47	5 (меланома) 9 (невус) 14 (БКРК) 3 (ПКРК)	100	69,2
Alarcon et al. [43]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	264	92 (меланома) 172 (невус)	97,8	92,8

● Таблица 1. (продолжение)

● Table 1. (continuation)

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
Ferrari et al. [44]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	322	70 (меланома) 252 (невус)	96	70
Lovatto et al. [45]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	64	13 (меланома) 51 (невус)	100	69
Farnetani et al. [46]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	100	20 (меланома) 55 (невус) 15 (БКРК) 7 (актиническое лентиго) 3 (актинический кератоз)	88,9	79,3
Song et al. [47]	КЛМ отражательная vs MelaFind	Исследование одномоментного дизайна	55	4 (MIS) 23 (диспластический невуc) 26 (доброкачественный невуc) 1 (СК) 1 (актиническое лентиго)	85,7 КЛМ 71,4 MelaFind	66,7 КЛМ 25,0 MelaFind
Witkowski et al. [48]	КЛМ	Исследование одномоментного дизайна	260	12 (меланома) 114 (БКРК) 13 (ПКРК) 1 (другое)	85,1	93,8
Dinnes et al. [49]	КЛМ vs дерматоскопия	Кохрановский обзор	2629	550	90% (фиксированная чувствительность)	Для подозрительных новообразований: КЛМ 82 Дерматоскопия 42 Для сомнительных новообразований: КЛМ 86 Дерматоскопия 49
Pezzini et al. [50]	КЛМ отражательная КЛМ отражательная vs дерматоскопия	Метаанализ	7352 936	Меланоцитарные и немеланоцитарные	92 (68-100) КМС 96 КМС 90 дерматоскопия	70 (31-100) КМС 56 КМС 38 дерматоскопия
МУЛЬТИФОТОННАЯ ТОМОГРАФИЯ						
Seidenari et al. [51]	МФТ vs дерматоскопия	Исследование одномоментного дизайна	131	25 (меланома) 50 (невусы) 50 (БКРК)	100 МФТ 100 МФТ и дерматоскопия	98 МФТ 82 МФТ и дерматоскопия
Dimitrow et al. [52]	МФТ	Исследование одномоментного дизайна	83	26 (меланома)	95 (71-95)	97 (69-97)
СТУПЕНЧАТАЯ ДВУХФОТОННАЯ ЛАЗЕРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ						
Leupold et al. [53]	Ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия	Исследование одномоментного дизайна	167	–	93,5	80,0
ВЫСОКОЧАСТОТНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ						
Harald et al. [54]	УЗИ 20 МГц	Исследование одномоментного дизайна	69	25 (меланома) 29 (БКРК) 15 (невусы)	100 (меланома vs БКРК) 100 (меланома vs невуc)	79 (меланома vs БКРК) 30 (меланома vs невуc)

● Таблица 1. (окончание)

● Table 1. (end)

Публикации	Подход	Дизайн исследования	Количество новообразований	Количество меланом	Чувствительность	Специфичность
Bessoud et al. [55]	УЗИ и доплер	Исследование одномоментного дизайна	130	70	УЗИ 100 (меланома и невусы vs другие НК) 100 (меланома vs немеланоцитарные НК) Допплер 100 (меланома vs другие НК)	УЗИ 100 (меланома и невусы vs другие НК) 32 (меланома vs немеланоцитарные НК) Допплер 34 (меланома vs другие НК)
Rallan et al. [56]	УЗИ	Исследование одномоментного дизайна	87	25 (меланома) 24 (СК) 38 (невус)	100 (меланома vs СК) 100 (меланома vs невус)	79 (меланома vs СК) 55 (меланома vs невус)
Dinnes et al. [57]	УЗИ	Кохрановский обзор	1125	242	83–100	33–93
ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ						
Har-Shai et al. [58]	TransScan vs осмотр	Исследование одномоментного дизайна	449	69	91 TransScan 81 осмотр 98 осмотр и TransScan	64 TransScan 84 осмотр 55 осмотр и TransScan
Aberg et al. [59]	SciBase II	Исследование одномоментного дизайна	611	16 (меланома) 84 (HMPK)	100 (меланома vs невус) 100 (невус vs HMPK)	75 (меланома vs невус) 87 (невус vs HMPK)
Aberg et al. [60]	SciBase II (микроинвазивный зубчатый электрод)	Исследование одномоментного дизайна	112	13	92	80
Aberg et al. [61]	SciBase II (микроинвазивный зубчатый электрод и автоматический алгоритм)	Исследование одномоментного дизайна	210	62	95	49
Mohr et al. [62]	SciBase III (два диагностических алгоритма)	Исследование одномоментного дизайна	751	–	1 алгоритм: 98 (меланома) 100 (HMPK) 84 (диспластический невус, high grade) 2 алгоритм: 99 (меланома) 98 (HMPK) 94 (диспластический невус, high grade)	1 алгоритм: 24 2 алгоритм: 25
Malvey et al. [63]	Nevisense vs дерматоскопия	Рандомизированное клиническое исследование	1946	112 (MIS) 153 (инвазивная меланома со средней толщиной по Breslow 0,57 мм) 48 (БКРК) 7 (ПКРК)	Nevisense: 97 (меланома) 100 (HMPK) 49 осмотр 61 осмотр и Nevisense	Nevisense 34 89 осмотр 94 осмотр и Nevisense

БКРК – базальноклеточный рак кожи; vs, versus – против; НК – новообразования кожи; ПКРК – плоскоклеточный рак кожи; HMPK – немеланомный рак кожи; MIS – меланома in situ; СК – себорейная кератома; КЛМ – конфокальная лазерная микроскопия; ОКТ – оптическая когерентная томография; HD-ОКТ (high definition) – оптическая когерентная томография с высоким разрешением; МФТ – мультифотонная томография

работка инновационной, объективной и точной диагностики с использованием вспомогательных инструментов для скрининга меланомы кожи.

Для скрининговых осмотров пациентов или повседневной клинической практики требуются устройства, позволяющие обследовать большинство новообразований за приемлемое время. Тем не менее, судя по имеющимся данным, только единичные методики, которые не зависят от опыта врача-дерматовенеролога, могут работать с приемлемой чувствительностью и специфичностью на первом этапе скрининга: цифровое фотографирова-

ние всех кожных покровов и, возможно, молекулярно-генетическое тестирование цитологических отпечатков с новообразования.

Цифровое фотографирование всех кожных покровов сегодня в основном используется для мониторинга пациентов с многочисленными меланоцитарными новообразованиями с целью выявления изменений новообразований или появления новых [64–68]. В настоящее время существуют системы как для 2D-, так и для 3D-съемки. Системы 3D-съемки позволяют проводить фотографирование всех кожных покровов с вращением на 360° [69, 70].

● Таблица 2. Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи и их отдельные характеристики
 ● Table 2. Non-invasive diagnostic methods of skin melanoma and their individual characteristics

Метод исследования	Производитель	РУ на территории РФ*	Клиническое применение	Формат результата	Продолжительность исследования	Пространственное разрешение
Методы, основанные на изучении изображений, полученных в видимом свете						
Дерматоскопическое исследование	Разные	+	Доброчастотные и злокачественные меланоцитарные и немеланоцитарные новообразования, дерматозы, ногтевые пластинки, волосы	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение
Цифровая дерматоскопия	Разные	+	Атипичные меланоцитарные новообразования	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение
Система автоматического картирования новообразований	Bodystudio ATBM (FotoFinder GmbH) Vectra 3D (Canfield)	+	Пациенты с множественными невусами	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение
Спектрофотометрический внутрикожный анализ	SiaScore V, MedX Electronics	+	Атипичные меланоцитарные новообразования	Изображение	Секунды	10–16-кратное увеличение
Методы, основанные на анализе изображений, полученных при прохождении лазерного пучка различных свойств						
Автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ	MelaFind (MelaSciences, Inc.)	-	Атипичные меланоцитарные новообразования	Шкала	Секунды	-
Рамановская спектроскопия	Verisante Aura (Verisante Technology Inc.)	-	Атипичное меланоцитарное новообразование, НМРК	Шкала	Секунды	-
Оптическая когерентная томография	Разные	+	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК, воспалительные дерматозы	Изображение	До 1 мин	Латеральное разрешение – 25 мкм Вертикальное разрешение – 15 мкм Глубина проникновения 1 мм
Конфокальная лазерная микроскопия	VivaScore (MAVIG GmbH)	+	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК, воспалительные дерматозы	Изображение	10–15 мин	Латеральное разрешение 0,5–1 мкм Вертикальное разрешение 3–5 мкм Глубина проникновения 250 мкм
Мультифотонная томография	Jenlab GmbH	-	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК	Изображение	Несколько минут	Латеральное разрешение 0,5 мкм Вертикальное разрешение 1–2 мкм Глубина проникновения 150 мкм
Ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия	Magnosco GmbH	-		Шкала	10–15 мин	-
Методы, основанные на изучении механических свойств ткани						
Высокочастотное ультразвуковое исследование	Разные	+	Определение толщины меланомы (более 1 мм), визуализация спутниковых, транзиторных и регионарных метастазов)	Изображение	Секунды	20–25 MHz – 50–200 мкм, глубина проникновения 6–7 мм 25–50 MHz – разрешение 39–120 мкм, глубина проникновения 4 мм
Методы, основанные на изучении электрических свойств ткани						
Электроимпедансная спектроскопия	Nevisense (SciBase AB)	-	Атипичные меланоцитарные новообразования	Шкала	Секунды	-
Методы, основанные на электромагнитном изучении, испускаемым кожей						
Количественная динамическая инфракрасная визуализация	DERMOLOCKIN GmbH	-	Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК	Изображение	Несколько минут	-

* Данные предоставлены на 16.05.2020. НМРК – немеланомный рак кожи; РУ – регистрационное удостоверение.

Высокая скорость фотографирования позволяет избежать артефактов движения [69]. Фотографирование всех кожных покровов может увеличивать чувствительность диагностики меланомы при дополнительном использовании цифровой дерматоскопии [65, 67]. Тем не менее уменьшение количества необоснованных биопсий, то есть повышение специфичности, не было продемонстрировано [64]. При этом оборудование для таких съемок все еще весьма дорого, следствием чего становится и высокая стоимость одной процедуры [65].

С учетом роста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи направлениями развития является обеспечение доступности для пациентов проведения фотографирования всех кожных покровов для мониторинга невусов [71]. Использование приложений мобильных устройств с доступом к цифровым архивам поможет пациентам в проведении самообследования, учитывая, что значительную часть опухолей пациент обнаруживает самостоятельно [72].

В подобных целях чаще используются методы, основанные на оценке изображений, полученных в видимом свете. Одним из таких методов является **дерматоскопия**. В 1987 г. Н. Pehamberger et al. впервые предложили паттерн-анализ дерматоскопической картины пигментных новообразований кожи [73]. Этот алгоритм считается описательным и надежным методом в дерматоскопической интерпретации специалистами [74].

В последующие десятилетия был разработан ряд диагностических алгоритмов на основе цвета, структур и сосудистого рисунка (например, дерматоскопическое правило ABCD, ABCDE, алгоритм Argenziano из 7 пунктов и др.) [75–94], однако при сравнении точности интерпретации дерматоскопических изображений с использованием отдельных алгоритмов или без их использования не выявлено статистической значимости как для очного, так

и для дистанционного осмотра ($p = 0,17$ и $p = 0,22$ соответственно) [95].

Метод дерматоскопии значительно увеличивает диагностическую точность злокачественных новообразований кожи по сравнению с клиническим осмотром, что было окончательно показано в двух независимых мета-анализах [95, 96]. Дерматоскопическое исследование повышает чувствительность клинической диагностики меланомы от 60 до 90% (табл. 1, 3) [9, 97].

Несмотря на высокие показатели чувствительности (до 90%), дерматоскопическое исследование характеризуется низкими показателями специфичности (59%), а его результаты могут варьировать в зависимости от опыта врача [95]. Было доказано, что проведение дерматоскопического исследования специалистом уменьшает количество необоснованных биопсий и способствует выявлению ранних форм меланомы [12, 78, 98]. Диагностические ошибки часто происходят при дифференциальной диагностике невуса Шпитц/Рида с атипичными шпитцоидными новообразованиями и шпитцоидной меланомой, что связано со смешением не только дерматоскопических, но и их патоморфологических признаков [99–101].

Последние достижения в области компьютерной обработки изображений способствовали быстрой интеграции устройств цифровой дерматоскопии в клиническую практику (табл. 2). Электронное хранилище цифровых дерматоскопических фотографий позволяет проводить их сравнение при каждом последующем осмотре пациента [102]. Было выявлено, что в результате дерматоскопического наблюдения невусы остаются стабильными, в то время как меланомы имеют тенденцию меняться со временем [65]. Многочисленные исследования показали, что цифровая дерматоскопия эффективна в диагностике ранней меланомы, особенно у пациентов с высоким риском, имеющих большое количество атипичных невусов [65, 103, 104].

● **Таблица 3.** Чувствительность и специфичность дерматоскопии на основании кохрановского обзора «Дерматоскопия, с и без визуального осмотра, в диагностике меланомы у взрослых» [95]

● **Table 3.** Sensitivity and specificity of dermatoscopy based on the Cochrane review “Dermatoscopy, with and without visual inspection, in diagnosis of melanoma in adults” [95]

	ОЧНЫЙ ОСМОТР		ДИСТАНЦИОННЫЙ ОСМОТР	
	104 исследования, 42 788 новообразований кожи, 5700 выявленных меланом			
	клиническая картина	с дерматоскопическим исследованием	клиническая картина	с дерматоскопическим исследованием
	13 исследований, 6740 новообразований	26 исследований, 23 169 новообразований	11 исследований, 1740 новообразований	60 исследований, 13 475 новообразований
RDOR	4,7 ДИ 95% 3,0–4,7 $p < 0,001$		5,6 ДИ 95% 3,7–8,5 $p < 0,001$	
Прогнозируемая чувствительность при фиксированной специфичности 80%	76%	92%	47%	81%
	ДИ 95% 66–85%	ДИ 95% 87–95%	ДИ 95% 34–59%	ДИ 95% 76–86%
Прогнозируемая специфичность при фиксированной чувствительности 80%	75%	95%	42%	82%
	ДИ 95% 57–87%	ДИ 95% 90–98%	ДИ 95% 28–58%	ДИ 95% 76–86%

В метаанализе G. Salerni et al. показали результаты использования цифровой дерматоскопии в наблюдении за более чем 52 000 меланоцитарных новообразований и подтвердили эффективность этой методики [105]. Среди всех обнаруженных меланом ($n = 383$) была высокая частота меланомы *in situ* (54,6%), и ни одна из инвазивных меланом не имела толщину по Бреслоу более 1 мм, при этом показатель отношения количества иссекаемых доброкачественных новообразований на одну идентифицируемую меланому составил 1:15.

Для преодоления субъективности дерматоскопии, определяемой опытом исследователя, и увеличения точности диагностики был разработан **спектрофотометрический внутрикожный анализ, или СИАскопия** (SIAScopy, Spectrophotometric intracutaneous analysis), – технология неинвазивной мультиспектральной визуализации, предназначенная для оценки пигментации новообразования кожи и выявления меланомы. Некоторые устройства комбинируются с дерматоскопическим исследованием (табл. 1). Было проведено несколько исследований по изучению чувствительности и специфичности СИАскопии в идентификации меланомы (табл. 1) [13, 14, 17, 19]. Необходимо отметить, что при относительно высоких показателях чувствительности – до 94% – была продемонстрирована меньшая специфичность для врачей общего профиля в отличие от дерматологов, которые используют дерматоскопическое исследование [15, 18]. При этом установлено, что только мультиспектральная визуализация уступает комбинации с дерматоскопическим исследованием в диагностике новообразований кожи [16, 18]. Несколько исследований демонстрируют ложноотрицательные показатели СИАскопии в отношении меланоакантом [15, 16, 106]. Алгоритм анализа СИАскопических данных **MoleMate** и его расширенная версия (SYMSIS, MedX Health Corporation (Mississauga, Ontario, Canada)), одобренные FDA в 2011 г. (табл. 1) [19, 71], в контролируемом рандомизированном исследовании не выявили диагностической эффективности при использовании врачами общей практики [20].

Следующая категория устройств включает в себя методы, основанные на анализе изображений, полученных при прохождении через исследуемый объект лазерного пучка различных свойств.

К полностью автоматическим устройствам из этой категории относится **автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ (MelaFind®)**, MelaSciences, Inc., Irvington New York) – устройство, предназначенное для исследования меланоцитарных новообразований с одним клиническим или анамнестическим признаком меланомы. Система визуализации воздействует на поверхность кожи 10 спектральными длинами волн от синего (430 нм) до ближнего инфракрасного диапазона (950 нм), проникая на глубину до 2,5 мм и создавая 10 фотографий новообразования [107]. Собственный компьютерный алгоритм MelaFind рассчитывает трехмерную морфологическую дезорганизацию (например, асимметрию, изменение цвета, изменения текстуры) и

генерирует диагностическую оценку вероятности меланомы по балльной шкале (табл. 2) [107].

В одном из исследований 253 новообразований кожи не было выявлено соответствия баллов по шкале MelaFind и степени морфологической атипичности в ряду «доброкачественный невус – атипичный невус – меланома *in situ* – инвазивная меланома» [108]. Таким образом, важно применять MelaFind только при подозрении на меланому для получения дополнительных диагностических критериев. Опубликованные данные свидетельствуют о низкой специфичности MelaFind, говорят о высоком риске пропустить меланому без предварительного осмотра дерматолога с использованием дерматоскопии [22, 24–26, 109, 110]. С другой стороны, проведенные биопсии, индуцированные исследованием MelaFind, позволяли обнаружить дополнительное количество тонких меланом, которые не были замечены дерматологами [26]. Также MelaFind не позволяет дифференцировать меланому и немеланомный рак кожи. Таким образом, MelaFind рекомендуется использовать дерматологом, прошедшим обучение, при исследовании только атипичных новообразований кожи, результаты которого могут учитываться как дополнительный критерий в принятии решения о проведении биопсии.

В 1928 г. С. V. Raman была впервые описана **спектроскопия комбинационного рассеяния, или рамановская спектроскопия**, которая только недавно была рассмотрена для использования в медицинских целях [111]. Спектрометр выполняет анализ менее чем за 1 с, а построение графика перехода позволяет получить «молекулярный отпечаток», который может быть использован для идентификации опухолевой ткани [27]. В клиническом исследовании, проведенном в 2011 г., рамановская спектроскопия продемонстрировала способность дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования кожи. Результаты, опубликованные в 2012 г., показали чувствительность от 95 до 99% и специфичность от 15 до 54% [27, 112]. Рамановская спектроскопия обладает рядом потенциальных преимуществ: это неинвазивная легко воспроизводимая методика, не требует специальной подготовки. Тем не менее клинические исследования с портативными приборами и участием реальных пациентов весьма малочисленны [113].

Безопасным, быстрым, неинвазивным методом визуализации, который впервые был применен в диагностике новообразований кожи в 1997 г., является **оптическая когерентная томография** [114]. В основе ОКТ лежит суперлюминисцентный диод, являющийся источником зондирующего излучения низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона, не повреждающего ткани [115, 116]. ОКТ проводит сканирование в режиме реального времени с быстрым получением изображения – в течение менее 1 мин [72, 117, 118]. ОКТ не может быть использована для визуализации отдельных клеток и, таким образом, имеет более низкое разрешение, чем стандартное гистологическое исследование [118]. Однако недавно была разработана ОКТ, обладающая клеточным разрешением [119]. V. de Giorgi et al. прове-

ли дерматоскопические, томографические и гистологические сопоставления у 10 пациентов и пришли к выводу, что дифференциальная диагностика между меланомой и доброкачественным невусом с использованием ОКТ невозможна [120]. Некоторые ученые объясняют трудность интерпретации изображений наличием пигмента меланина, который может изменять закономерности рассеяния, а также субъективизмом описательной интерпретации изображений [29, 116]. Недавно проведенный метаанализ демонстрирует приемлемые показатели чувствительности и специфичности ОКТ (табл. 4) [28], но все же ввиду того, что точность обнаружения меланомы ниже ожидаемой, будущим перспективным направлением развития является интеграция ОКТ с другими методами, например конфокальной микроскопией или мультифотонной томографией [121].

● **Таблица 4.** Чувствительность и специфичность оптической когерентной томографии на основании кохрановского обзора «Оптическая когерентная томография в диагностике опухолей кожи у взрослых» [28]

● **Table 4.** Sensitivity and specificity of optical coherence tomography based on the Cochrane review “Optical coherence tomography in diagnostics of skin tumors in adults” [28]

	ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ	
	2 исследования, 133 новообразования кожи, 32 выявленных инвазивных меланомы, 4 меланомы in situ	
	ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	СПЕЦИФИЧНОСТЬ
ОКТ	89% ДИ 95% (52–100)	61% ДИ 95% (42–78)
ОКТ с высоким разрешением	74% ДИ 95% (54–89)	92% ДИ 95% (83–97)

Так, E. Jalilian et al. предложили подход к визуализации опухолей с использованием агрегации малых наночастиц (SMall nanoparticle Aggregation-enhanced Radiomics of Tumor, или (SMART-ОКТ)) [122]. Для этого они использовали контрастное вещество, состоящее из ультрамалых наночастиц, конъюгированных с «биомаркером» меланомы, которые для повышения точности ОКТ позволяют дифференцировать клетки меланомы от немеланомных клеток in vitro.

Другой технологией для неинвазивной визуализации кожи, обладающей клеточным разрешением, приближающимся к патоморфологической, является **конфокальная лазерная микроскопия**. Исследование может осуществляться в режиме реального времени (отражательная конфокальная микроскопия) и ex vivo (флуоресцентная конфокальная микроскопия). В основе метода лежит диодный лазер ближнего инфракрасного диапазона малой мощности. Исследование не сопровождается субъективными ощущениями для пациента и является безопасным [123]. Конфокальная микроскопия имеет латеральное разрешение 1 мкм, что эквивалентно 30-кратному увеличению объектива микроскопа [123, 124].

Возможность визуализировать клеточные структуры объясняет преимущество конфокальной микроскопии над другими неинвазивными методами исследования [125–127]. Однако дифференциальная диагностика между злокачественными новообразованиями из кератиноцитов, в ряду «актинический кератоз – плоскоклеточный рак in situ – инвазивные формы плоскоклеточного рака», затруднена [128].

Были опубликованы результаты широкого применения конфокальной микроскопии в клинических условиях и достигнут консенсус по единой терминологии [129]. Для меланомы, как и для немеланомного рака кожи, описаны признаки, включающие в себя архитектурную дезорганизацию, нарушение дермо-эпидермального соединения, яркие круглые или дендритные клетки [123, 130]. Конфокальная микроскопия, в отличие от дерматоскопии, обладает более высокими показателями чувствительности (84 и 39% соответственно) при in vivo исследовании гипопигментированной или беспигментной меланомы [33, 34, 123, 131, 132]. С. Pezzini et al. в метаанализе описали высокую диагностическую эффективность конфокальной микроскопии в диагностике меланомы [50]. В кохрановском обзоре J. Dinnes продемонстрировал, что конфокальная микроскопия может быть более чувствительным и специфичным методом по сравнению с дерматоскопией в диагностике меланомы у взрослых (табл. 5) [49].

Учитывая недостаток данных, неоднородность существующих исследований и наличие систематических ошибок, представленные результаты требуют дальнейшего подтверждения в проспективных исследованиях в репрезентативной популяции [41, 49, 50]. Независимо от дизайна исследования, использование конфокальной лазерной микроскопии вместе с дерматоскопическим исследованием сокращает количество необоснованных

● **Таблица 5.** Чувствительность и специфичность конфокальной микроскопии на основании кохрановского обзора «Отражательная конфокальная микроскопия в диагностике меланомы кожи у взрослых» [49]

● **Table 5.** Sensitivity and specificity of confocal microscopy based on the Cochrane review “Reflective confocal microscopy in the diagnosis of skin melanoma in adults” [49]

	КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ	ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
		9 исследований, 1452 новообразованиях кожи, 370 выявленных меланом
Прогнозируемая специфичность, при фиксированной чувствительности 90%	82%	42%
	7 исследований, 1177 новообразованиях кожи, 180 выявленных меланом	
Прогнозируемая специфичность, при фиксированной чувствительности 90%	86%	49%

биопсий с 14,6 до 6,8 с минимальным риском пропуска меланомы [43, 49, 133]. Таким образом, клинический, дерматоскопический и конфокально-микроскопический анализы должны быть интегрированы в процесс принятия диагностических решений [50]. Следует отметить, что интерпретация изображений, получаемых с помощью конфокальной лазерной микроскопии, требует подготовки специалиста, а результаты могут варьировать в зависимости от опыта исследователя.

Неинвазивной методикой, предназначенной для оценки клеточных и внеклеточных структур со сверхвысокой субклеточной разрешающей способностью, является **мультифотонная флуоресцентная томография** [134–137]. В системе используется фемтосекундный лазер с двумя или более длинноволновыми, низкоэнергетическими фотонами, предназначенными для возбуждения эндогенных флуоресцентных молекул, таких как NAD(P)H, флавинов, порфиринов и меланина [138]. Мультифотонная томография часто сочетается с оптической когерентной томографией (табл. 2) [139, 140].

В исследовании S. Seidenari показатели чувствительности и специфичности многофотонной лазерной томографии в сочетании с флуоресцентной визуализацией в диагностике меланомы составили 100 и 98% соответственно [51]. Исследование включало обучающую и тестовую фазы, в которых демонстрировались *ex vivo* образцы: 31 образец – меланома со средней толщиной опухоли по Бреслоу 0,77 мм, 50 – сомнительные невусы, 50 – базальноклеточный рак, подтвержденные морфологически.

С использованием МФТ описаны дифференциально-диагностические признаки, отличающие базальноклеточный и плоскоклеточный рак и предраковые состояния, включающие в себя архитектурный беспорядок, высокую плотность кератиноцитов, а также наличие плеоморфных или дендритных клеток [141–149].

Несмотря на преимущества этого метода, использование мультифотонной флуоресцентной томографии ограничено высокой стоимостью оборудования, необходимостью обучения специалиста, описательной интерпретацией полученных результатов, что, в свою очередь, определяется долей субъективизма исследователя. Помимо этого, недостатками метода являются длительная продолжительность исследования одного новообразования (до 30 мин), невозможность проведения в труднодоступных локализациях и появление артефактов движения, особенно на участках кожи в проекции повышенной экскурсии легких. Важными направлениями в будущем с учетом недостаточного количества исследований являются дальнейшие перспективные исследования с высоким методологическим качеством, позволяющие определить диагностическую значимость метода мультифотонной флуоресцентной томографии в диагностике новообразований кожи, а также внедрение количественной оценки полученных результатов [150].

К методу, основанному на изучении механических свойств ткани, относится **высокочастотное ультразвуковое исследование** – это быстрая, легкодоступная неинва-

зивная методика, которая используется для диагностики, предоперационного планирования и мониторинга [151]. Получение изображений происходит за счет отражения ультразвуковых волн от структур с различными акустическими свойствами [152, 153].

При ультразвуковом исследовании частота обратно пропорциональна глубине проникновения и прямо пропорциональна разрешению изображения. Чем выше частота ультразвуковой волны, тем более короткую длину волны она имеет, тем меньше проникновение, но лучше разрешение:

- 7 MHz – кожа, придатки, подкожная клетчатка;
- > 15 MHz – дифференцировка слоев кожи;
- 20–25 MHz, разрешение достигает 50–200 мкм при глубине проникновения 6–7 мм;
- до 50 MHz, разрешение увеличивается до 39–120 мкм, но глубина проникновения составляет всего 4 мм.

Изучено применение высокочастотного ультразвукового исследования в определении границ и гистологического подтипа базальноклеточного рака, толщины меланомы и выявления ее метастазов в лимфатических узлах [152–156]. Описаны некоторые акустические признаки базальноклеточного и плоскоклеточного рака, болезни Боуэна и инвазивных форм опухоли, не позволяющие без дополнительного клинического и дерматоскопического исследования правильно их интерпретировать [152–154]. С учетом несоответствия ультразвуковых данных толщины и диаметра базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи патоморфологическим ($p < 0,001$) использование ультразвукового исследования в предоперационном определении границ опухоли не рекомендуется [156, 157]. Необходимо отметить, что и применение в дифференциальной диагностике доброкачественных невусов и меланомы ограничено возможностями метода. Невус и меланома имеют идентичное акустическое изображение в виде ограниченных гомогенных гипозоногенных областей [55, 152]. C. Harland et al. не выявили ультразвуковых дифференциально-диагностических признаков, специфичных для невусов и меланомы, с использованием устройства 20 МГц [54]. С этой целью была разработана методика использования сфокусированного ультразвука на фиксированной глубине, позволяющая оценить числовые параметры ультразвуковых изображений кожи, которые количественно определяют акустические различия между невусами и меланомой [158]. Описанная методика называется высокоразрешающей ретрофлексной трансмиссионной ультразвуковой визуализацией. Результаты исследования демонстрируют показатели специфичности методики на 20% выше, чем при обычном высокочастотном ультразвуковом исследовании в дифференциальной диагностике меланомы и невусов [56].

Несмотря на улучшение диагностических показателей отдельных методик, недостаточность данных, низкое методологическое качество исследований, отсутствие правильной оценки диагностической точности объясняют необходимость продолжения исследований и поиска новых подходов в ультразвуковой визуализации ново-

образований кожи [57]. До настоящего времени ультразвуковое исследование в основном используется для определения толщины меланомы (больше или меньше 1 мм) и визуализации сателлитных, транзитных или регионарных метастазов [152, 154].

К методу, основанному на изучении электрических свойств ткани, относится **электроимпедансная спектроскопия**, которая способна идентифицировать изменения в размере клеток кожи, их форме, ориентации, компактности и структуре клеточных мембран путем применения переменного электрического тока различных частот (1 кГц – 2,5 МГц). Диагностический метод определяет электрические различия между нормальными и опухолевыми тканями [159, 160]. Сканирование соседней нормальной ткани позволяет определять базовый электрический импеданс кожи, с которым впоследствии сравнивается электрический импеданс новообразования. Электрод способен измерять поверхность площадью 5×5 мм. Собственный системный алгоритм устройства классифицирует исследуемое новообразование по сравнению с окружающей неизменной кожей и рассчитывает балл от 0 до 10, что служит оценкой вероятности меланомы. Одно полное измерение составляет менее 10 с.

Шведская компания-производитель SciBase AB создала ряд приборов для электроимпедансной спектроскопии (TransScan, SciBase II, SciBase III и Nevisense, SciBase AB; Stockholm, Sweden) [58, 59, 62, 161]. Устройства оснащены автоматическим диагностическим алгоритмом, однако обученным только на 285 новообразованиях, из которых 135 меланом [61]. J. Malvehy et al. в 2012 г. в многоцентровом проспективном исследовании продемонстрировали высокие показатели чувствительности – 96,6%, но при низких показателях специфичности – 34,4% – для данного метода [63].

К последней категории относятся устройства, основанные на электромагнитном излучении, испускаемом кожей. Представителем этой группы является **количественная динамическая инфракрасная визуализация** – это технология, основанная на обнаружении электромагнитного излучения, испускаемого кожей в инфракрасном диапазоне [136, 162, 163]. Злокачественные новообразования кожи и особенно меланома отличаются от здоровой ткани с точки зрения генерации тепла и кровоснабжения за счет увеличения скорости метаболизма, неоангиогенеза и воспаления [164]. С. Herman et al. разработали высокочувствительную систему термографического изображения, которая позволяет проводить точные измерения распределения температуры поверхности кожи [165]. Необходимым предварительным условием этой технологии является стандартизированное охлаждение кожи. Экспериментальные данные подтвердили, что более толстые меланомы характеризуются более выраженной температурой по сравнению со здоровой тканью [166]. Из-за быстрого развития современных менее затратных технологий тепловидение кажется многообещающим методом [165].

Количественная динамическая инфракрасная визуализация, как и ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия, – это методы, которые находятся еще на стадии экспериментальной разработки или на стадии выхода на клиническую арену.

Другими методами неинвазивной и малоинвазивной диагностики становятся методы, основанные на совсем иных принципах – принципах обнаружения определенных маркерных биологических субстанций (чаще всего специфических ДНК и РНК) в кератиноцитах кожи, расположенных над подозрительным пигментным новообразованием [167, 168].

Было показано, что метод, основанный на выявлении экспрессии LINC00518 и PRAME, обладает чувствительностью 91% и специфичностью 69% для выявления новообразований кожи, клинически подозрительных в отношении меланомы [169]. Недавно проведенное исследование показало, что такой способ диагностики может изменять поведение врача в «реальной клинической практике». В ходе наблюдательного когортного анализа с участием 381 пациента использовали диагностический пластырь и определяли экспрессию LINC00518 и PRAME. Далее каждое 51 «позитивное» по данным генетического теста новообразование было подвергнуто биопсии. Девятнадцать из них (37%) оказались меланомами *in situ* или меланомой стадией pT1, что соответствует показателю NNE 2,7. Это соответствует почти 10-кратному сокращению потребности в проведении хирургической биопсии. Из 330 новообразований с негативным результатом генетического аппликационного теста 99% были оставлены под наблюдением. Ни в одном из трех случаев биопсии, выполненной в последующие три месяца, не была диагностирована меланома. В этом исследовании чувствительность генетического аппликационного теста составила 95%, а специфичность – 91% [170].

В другой публикации, в которой оценивается потенциальное применение генетического аппликационного теста, отмечается, что визуальный осмотр в комбинации с морфологическим исследованием имеет относительно низкое отрицательное прогностическое значение (83% для меланомы, что означает, что 17% меланом интерпретируются как доброкачественные новообразования). Напротив, генетический аппликационный тест имеет очень высокое отрицательное прогностическое значение, которое превышает 99%. Авторы делают вывод, что благодаря внедрению этого метода в рутинную практику число эксцизионных биопсий, необходимых для выявления меланомы, заметно сокращается с 20–25 для дерматологов и 39 для ассистентов врачей в среднем до 2,7 на одну меланому.

Тем не менее данный метод все еще изучен только в комбинации с осмотром опытным дерматологом и после отбора подозрительных новообразований, в связи с чем даже его внедрение хотя и позволит снизить количество необоснованных биопсий и риск «пропуска» ранней меланомы, но не решает проблему осмотра дерматологом большого количества потенциально здоровых людей [171].

● **Рисунок 2.** Движение пациентов в возможной модели скрининга меланомы кожи для дальнейшего изучения в клинических исследованиях

● **Figure 2.** Movement of patients in a possible skin melanoma screening model for further study in clinical trials



Смогут ли генетические аппликационные тесты вытеснить сложную и дорогостоящую инструментальную диагностику, требующую, как правило, сложного обучения для интерпретации полученных результатов, или станут лишь дополнением к ней, в настоящее время неясно, тем не менее эти перспективные неинвазивные способы диагностики, безусловно, должны иметь место при планировании скрининговых программ опухолей кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективные методы и технологии раннего выявления меланомы становятся более доступными и полезными. Однако одной из ключевых проблем является интеграция этих методов в клиническую практику для их рационального использования по отношению к пациенту. Требуется прагматичный подход к усилению сильных сторон и сведению к минимуму недостатков различных технологий и методов. С одной стороны, высокая диагностическая точность метода, простота его использования, количественная интерпретации результатов и бинарность ответов диагностической системы, экономическая доступность относятся к требованиям, предъявляемым к диагностическим методам. С другой стороны, учитываются необходимость обучения специалиста, минимальные временные затраты для пациента и клинициста, а также удобство для пациента. К сожалению, неинвазивного диагностического оборудования, которое бы удовлетворяло всем этим требованиям, на сегодняшний день не существует. Мы предлагаем возможную модель скрининга меланомы кожи для дальнейшего ее изучения в клинических исследованиях (рис. 2). С продолжающимся технологическим прогрессом развитие технологий вспомогательной визуализации в диагностике меланомы кожи должно идти по пути эффективной, экономически выгодной, простой диагностики.

Поступила / Received 10.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020
Принята в печать / Accepted 04.06.2020

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf>. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. Режим доступа: <https://nood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statchicheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *State of oncological care for the population of Russia in 2018*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ.) Available at: <https://nood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statchicheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>.
- Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409.
- Breitbart E.W., Waldmann A., Nolte S., Capellaro M., Greinert R., Volkmer B. et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):201–211. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.016.
- Katalinic A., Eiseemann N., Waldmann A. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(38):629–634. doi: 10.3238/arztebl.2015.0629.
- Katalinic A., Waldmann A., Weinstock M.A., Geller A.C., Eiseemann N., Greinert R. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer.* 2012;118(21):5395–5402. doi: 10.1002/cncr.27566.
- Weyers W. Screening for malignant melanoma—a critical assessment in historical perspective. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(2):89–103. doi: 10.5826/dpc.0802a06.
- Johansson M., Brodersen J., Gotzsche P.C., Jorgensen K.J. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(6):CD012352. doi: 10.1002/14651858.CD012352.pub2.
- Bono A., Tolomio E., Trincione S., Bartoli C., Tomatis S., Carbone A. et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol.* 2006;155(3):570–573. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07396.x.
- Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
- Okhovat J.P., Beaulieu D., Tsao H., Halpern A.C., Michaud D.S., Shaykevich S. et al. The first 30 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening program: 1985–2014. *JAAD.* 2018;79(5):884–891.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1242.
- Tromme I., Sacre L., Hammouch F., Legrand C., Marot L., Vereecken P. et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):778–786. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11042.x.
- Moncrieff M., Cotton S., Claridge E., Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br J Dermatol.* 2002;146(3):448–457. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04569.x.
- Tomatis S., Carrara M., Bono A., Bartoli C., Lualdi M., Traghi G. et al. Automated melanoma detection with a novel multispectral imaging system: results of a prospective study. *Physics in medicine and biology.* 2005;50(8):1675–1687. doi: 10.1088/0031-9155/50/8/004.
- Govindan K., Smith J., Knowles L., Harvey A., Townsend P., Kenealy J. Assessment of nurse-led screening of pigmented lesions using SiAscope. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery.* 2007;60(6):639–645. doi: 10.1016/j.bjps.2006.10.003.
- Haniffa M.A., Lloyd J.J., Lawrence C.M. The use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma in the setting of a melanoma screening clinic. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1350–1352. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07932.x.

17. Carrara M, Bono A, Bartoli C, Colombo A, Lualdi M, Moglia D et al. Multispectral imaging and artificial neural network: mimicking the management decision of the clinician facing pigmented skin lesions. *Physics in Medicine and Biology*. 2007;52(9):2599–2615. doi: 10.1088/0031-9155/52/9/018.
18. Glud M, Gniadecki R, Drzewiecki K.T. Spectrophotometric intracutaneous analysis versus dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre. *Melanoma Research*. 2009;19(3):176–179. doi: 10.1097/CMR.0b013e328322fe5f.
19. Emery J.D., Hunter J., Hall P.N., Watson A.J., Moncrieff M., Walter F.M. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. *BMC dermatology*. 2010;10:9. doi: 10.1186/1471-5945-10-9.
20. Walter F.M., Morris H.C., Humphrys E., Hall P.N., Prevost A.T., Burrows N. et al. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;345:e4110. doi: 10.1136/bmj.e4110.
21. Elbaum M., Kopf A.W., Rabinovitz H.S., Langley R.G., Kamino H., Mihm M.C. Jr. et al. Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(2):207–218. doi: 10.1067/mjd.2001.110395.
22. Friedman R.J., Gutkowitz-Krusin D., Farber M.J., Warycha M., Schneider-Kels L., Papastathis N. et al. The diagnostic performance of expert dermoscopists vs a computer-vision system on small-diameter melanomas. *Arch Dermatol*. 2008;144(4):476–482. doi: 10.1001/archderm.144.4.476.
23. Monheit G., Cognetta A.B., Ferris L., Rabinovitz H., Gross K., Martini M. et al. The performance of Melafind: a prospective multicenter study. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):188–194. doi: 10.1001/archdermatol.2010.302.
24. Rigel D.S., Roy M., Yoo J., Cockerell C.J., Robinson J.K., White R. Impact of guidance from a computer-aided multispectral digital skin lesion analysis device on decision to biopsy lesions clinically suggestive of melanoma. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):541–543. doi: 10.1001/archdermatol.2011.3388.
25. Wells R., Gutkowitz-Krusin D., Veledar E., Toledano A., Chen S.C. Comparison of diagnostic and management sensitivity to melanoma between dermatologists and Melafind: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):1083–1084. doi: 10.1001/archdermatol.2012.946.
26. Hauschild A., Chen S.C., Weichenthal M., Blum A., King H.C., Goldsmith J. et al. To excise or not: impact of Melafind on German dermatologists' decisions to biopsy atypical lesions. *JDDG*. 2014;12(7):606–614. doi: 10.1111/ddg.12362.
27. Lui H., Zhao J., McLean D., Zeng H. Real-time Raman spectroscopy for in vivo skin cancer diagnosis. *Cancer Res*. 2012;72(10):2491–2500. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4061.
28. Ferrante di Ruffano L., Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N., Bayliss S.E., Davenport C. et al. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD013189. doi: 10.1002/14651858.CD013189.
29. Gambichler T., Plura I., Schmid-Wendtner M., Valavanis K., Kulichova D., Stuckner M. et al. High-definition optical coherence tomography of melanocytic skin lesions. *J Biophotonics*. 2015;8(8):681–686. doi: 10.1002/jbio.201400085.
30. Pellacani G., Cesinaro A.M., Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions – improvement in melanoma diagnostic specificity. *JAAD*. 2005;53(6):979–985. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.022.
31. Gerger A., Koller S., Weger W., Richtig E., Kerl H., Samonigg H. et al. Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer*. 2006;107(1):193–200. doi: 10.1002/cncr.21910.
32. Langley R.G., Walsh N., Sutherland A.E., Propperova I., Delaney L., Morris S.F., Gallant C. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatol*. 2007;215(4):365–372. doi: 10.1159/000109087.
33. 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(12):2759–2765. doi: 10.1038/sj.jid.5700993.
34. Gerger A., Hofmann-Wellenhof R., Langsenlehner U., Richtig E., Koller S., Weger W. et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of melanocytic skin tumours: diagnostic applicability using unselected tumour images. *Br J Dermatol*. 2008;158(2):329–333. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08389.x.
35. Guitera P., Pellacani G., Longo C., Seidenari S., Avramidis M., Menzies S.W. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):131–138. doi: 10.1038/jid.2008.193.
36. Segura S., Puig S., Carrera C., Palou J., Malvehy J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *JAAD*. 2009;61(2):216–229. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.014.
37. Guitera P., Pellacani G., Crotty K.A., Scolyer R.A., Li L.X., Bassoli S. et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2080–2091. doi: 10.1038/jid.2010.84.
38. Curchin C.E., Wurm E.M., Lambie D., Longo C., Pellacani G., Soyler H.P. First experiences using reflectance confocal microscopy on equivocal skin lesions in Queensland. *Australas J Dermatol*. 2011;52(2):89–97. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00756.x.
39. Guitera P., Menzies S.W., Longo C., Cesinaro A.M., Scolyer R.A., Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol*. 2012;132(10):2386–2394. doi: 10.1038/jid.2012.172.
40. Longo C., Farnetani F., Ciardo S., Cesinaro A.M., Moscarella E., Ponti G. et al. In vivo confocal microscopy a valuable tool in diagnosing nodular lesions? A study of 140 cases. *Br J Dermatol*. 2013;169(1):58–67. doi: 10.1111/bjd.12259.
41. Stevenson A.D., Mickan S., Mallett S., Ayya M. Systematic review of diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for melanoma diagnosis in patients with clinically equivocal skin lesions. *Dermatol Pract Concept*. 2013;3(4):19–27. doi: 10.5826/dpc.0304a05.
42. Cintiotti E., Perrot J.L., Campolmi N., Labielle B., Espinasse M., Grivet D. et al. The role of in vivo confocal microscopy in the diagnosis of eyelid margin tumors: 47 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):912–918e2. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.060.
43. Alarcón I., Carrera C., Palou J., Alos L., Malvehy J., Puig S. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):802–808. doi: 10.1111/bjd.12678.
44. Ferrari B., Pupelli G., Farnetani F., De Carvalho N.T., Longo C., Reggiani C. et al. Dermoscopic difficult lesions: an objective evaluation of reflectance confocal microscopy impact for accurate diagnosis. *JEADV*. 2015;29(6):1135–1140. doi: 10.1111/jdv.12769.
45. Lovatto L., Carrera C., Salerno G., Alos L., Malvehy J., Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy of equivocal melanocytic lesions detected by digital dermoscopy follow-up. *JEADV*. 2015;29(10):1918–1925. doi: 10.1111/jdv.13067.
46. Farnetani F., Scope A., Braun R.P., Gonzalez S., Guitera P., Malvehy J. et al. Skin Cancer Diagnosis With Reflectance Confocal Microscopy: Reproducibility of Feature Recognition and Accuracy of Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1075–1080. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0810.
47. Song E., Grant-Kels J.M., Swede H., D'Antonio J.L., Lanchance A., Dadrás S.S. et al. Paired comparison of the sensitivity and specificity of multispectral digital skin lesion analysis and reflectance confocal microscopy in the detection of melanoma in vivo: A cross-sectional study. *JAAD*. 2016;75(6):1187–1192.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.022.
48. Witkowski A.M., Łudzki J., DeCarvalho N., Ciardo S., Longo C., DiNardo A. et al. Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy? *Skin Res Technol*. 2016;22(2):230–237. doi: 10.1111/srt.12254.
49. Dinnes J., Deeks J.J., Saleh D., Chuchu N., Bayliss S.E., Patel L. et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD013190. doi: 10.1002/14651858.CD013190.
50. Pezzini C., Kaleci S., Chester J., Farnetani F., Longo C., Pellacani G. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *JEADV*. 2020. doi: 10.1111/jdv.16248.
51. Seidenari S., Arginelli F., Dunsby C., French P.M., König K., Magnoni C. et al. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of melanoma: morphologic features and quantitative data for sensitive and specific non-invasive diagnostics. *PLoS One*. 2013;8(7):e70682. doi: 10.1371/journal.pone.0070682.
52. Dimitrow E., Ziemer M., Koehler M.J., Norgauer J., König K., Elsner P., Kaarz M. Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1752–1758. doi: 10.1038/jid.2008.439.
53. Leupold D., Scholz M., Stankovic G., Reda J., Buder S., Eichhorn R. et al. The stepwise two-photon excited melanin fluorescence is a unique diagnostic tool for the detection of malignant transformation in melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(3):438–445. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00853.x.
54. Harland C.C., Kale S.G., Jackson P., Mortimer P.S., Bamber J.C. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *BJD*. 2000;143(2):281–289. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03652.x.
55. Bessoud B., Lassau N., Koscielny S., Longvert C., Avril M.F., Duvillard P. et al. High-frequency sonography and color Doppler in the management of pigmented skin lesions. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(6):875–879. doi: 10.1016/S0301-5629(03)00035-8.
56. Rallan D., Bush N.L., Bamber J.C., Harland C.C. Quantitative discrimination of pigmented lesions using three-dimensional high-resolution ultrasound reflex transmission imaging. *J Invest Dermatol*. 2007;127(1):189–195. doi: 10.1038/sj.jid.5700554.
57. Dinnes J., Bamber J., Chuchu N., Bayliss S.E., Takwoingi Y., Davenport C. et al. High-frequency ultrasound for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD013188. doi: 10.1002/14651858.CD013188.
58. Har-Shai Y., Glickman Y.A., Siller G., McLeod R., Topaz M., Howe C. et al. Electrical impedance scanning for melanoma diagnosis: a validation study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005;116(3):782–790. doi: 10.1097/01.prs.0000176258.52201.22.
59. Aberg P., Nicander I., Hansson J., Geladi P., Holmgren U., Ollmar S. Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance – a potential screening tool. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2004;51(12):2097–2102. doi: 10.1109/TBME.2004.836523.
60. Aberg P., Geladi P., Nicander I., Hansson J., Holmgren U., Ollmar S. Non-invasive and microinvasive electrical impedance spectra of skin cancer –

- a comparison between two techniques. *Skin Res Technol.* 2005;11(4):281–286. doi: 10.1111/j.0909-725X.2005.00125.x.
61. Aberg P, Birgersson U., Elsnér P, Mohr P, Öllmar S. Electrical impedance spectroscopy and the diagnostic accuracy for malignant melanoma. *Exp Dermatol.* 2011;20(8):648–652. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01285.x.
 62. Mohr P, Birgersson U., Berking C., Henderson C., Trefzer U., Kemeny L. et al. Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* 2013;19(2):75–83. doi: 10.1111/srt.12008.
 63. Malvehy J., Curriel-Lewandowski C., Mohr P., Hofmann-Wellenhof R., Motley R., Berking C. et al. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multi-centre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1099–1107. doi: 10.1111/bjd.13121.
 64. Rosenberg A., Meyerle J.H. Total-body photography in skin cancer screening: the clinical utility of standardized imaging. *Cutis.* 2017;99(5):312–316. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632800/>
 65. Berk-Krauss J., Polsky D., Stein J.A. Mole Mapping for Management of Pigmented Skin Lesions. *Dermatol Clin.* 2017;35(4):439–445. doi: 10.1016/j.det.2017.06.004.
 66. Mikailov A., Blechman A. Gigapixel photography for skin cancer surveillance: a novel alternative to total-body photography. *Cutis.* 2013;92(5):241–213.
 67. Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Puig-Butille J.A., Badenas C., Plana E. et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *JAAD.* 2012;67(1):e17–27. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.008.
 68. Dengel L.T., Petroni G.R., Judge J., Chen D., Acton S.T., Schroen A.T. et al. Total body photography for skin cancer screening. *Int Dermatol.* 2015;54(11):1250–124. doi: 10.1111/ijd.12593.
 69. de Menezes M., Rosati R., Ferrario V.F., Sforza C. Accuracy and reproducibility of a 3-dimensional stereophotogrammetric imaging system. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2129–2135. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.036.
 70. Heike C.L., Upson K., Stuhau E., Weinberg S.M. 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition. *Head Face Med.* 2010;6:18. doi: 10.1186/1746-160X-6-18.
 71. March J., Hand M., Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *JAAD.* 2015;72(6):929–941. quiz 41–2. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138.
 72. Hibler B.P., Qi Q., Rossi A.M. Current state of imaging in dermatology. *Sem Cutan Med Sur.* 2016;35(1):2–8. doi: 10.12788/sder.2016.001.
 73. Pehamberger H., Steiner A., Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *JAAD.* 1987;17(4):571–583. doi: 10.1016/S0190-9622(87)70239-4.
 74. Maley A., Rhodes A.R. Cutaneous melanoma: preoperative tumor diameter in a general dermatology outpatient setting. *Dermatologic Surgery.* 2014;40(4):446–454. doi: 10.1111/dsu.12454.
 75. Blum A., Kreusch J., Stolz W., Haenssle H., Braun R., Hofmann-Wellenhof R. et al. Dermoscopy for malignant and benign skin tumors: Indication and standardized terminology. *Der Hautarzt.* 2017;68(8):653–673. (In German) doi: 10.1007/s00105-017-4013-5.
 76. Stolz W., Cagnetta A.B., Pillet L., Abmayer W., Holzner D. et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol.* 1994;4(7):521–527.
 77. Blum A., Rassner G., Garbe C. Modified ABC-point list of dermatoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *JAAD.* 2003;48(5):672–678. doi: 10.1067/mjd.2003.282.
 78. Argenziano G., Cerroni L., Zalaudek I., Staibano S., Hofmann-Wellenhof R., Arpaia N. et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *JAAD.* 2012;67(1):54–59. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.019.
 79. Kittler H., Seltenheim M., Dawid M., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension of the ABCD rule for dermatoscopy. *JAAD.* 1999;40(4):558–562. doi: 10.1016/S0190-9622(99)70437-8.
 80. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P., De Giorgi V., Sammarco E., Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1563–1570. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563.
 81. Argenziano G., Catricala C., Ardigò M., Buccini P., De Simone P., Eibenschutz L. et al. Seven-point checklist of dermatoscopy revisited. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):785–790. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10194.x.
 82. Stanganelli I., Longo C., Mazzoni L., Magi S., Medri M., Lanzanova G. et al. Integration of reflectance confocal microscopy in sequential dermatoscopy follow-up improves melanoma detection accuracy. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):365–371. doi: 10.1111/bjd.13373.
 83. Soyer H.P., Argenziano G., Zalaudek I., Corona R., Sera F., Talamini R. et al. Three-point checklist of dermatoscopy: A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology.* 2004;208(1):27–31. doi: 10.1159/000075042.
 84. di Meo N., Stinco G., Bonin S., Gatti A., Trevisini S., Damiani G. et al. CASH algorithm versus 3-point checklist and its modified version in evaluation of melanocytic pigmented skin lesions: The 4-point checklist. *J Dermatol.* 2016;43(6):682–685. doi: 10.1111/1346-8138.13201.
 85. Kenet R.O., Fitzpatrick T.B. Reducing mortality and morbidity of cutaneous melanoma: a six year plan. B) Identifying high and low risk pigmented lesions using epiluminescence microscopy. *J Dermatol.* 1994;21(11):881–884. doi: 10.1111/j.1346-8138.1994.tb03306.x.
 86. Ascierto P.A., Satriano R.A., Palmieri G., Parasole R., Bosco L., Castello G. Epiluminescence microscopy as a useful approach in the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res.* 1998;8(6):529–537. doi: 10.1097/00008390-199812000-00008.
 87. Ascierto P.A., Palmieri G., Botti G., Satriano R.A., Stanganelli I., Bono R. et al. Early diagnosis of malignant melanoma: Proposal of a working formulation for the management of cutaneous pigmented lesions from the Melanoma Cooperative Group. *Int J Oncol.* 2003;22(6):1209–1215. Available at: https://www.researchgate.net/publication/10767067_Early_diagnosis_of_malignant_melanoma_Proposal_of_a_working_formulation_for_the_management_of_cutaneous_pigmented_lesions_from_the_Melanoma_Cooperative_Group.
 88. Ascierto P.A., Palla M., Ayala F., De Michele I., Caraco C., Daponte A. et al. The role of spectrophotometry in the diagnosis of melanoma. *BMC Dermatology.* 2010;10:5. doi: 10.1186/1471-5945-10-5.
 89. Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K.A., McCarthy W.H. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface dermoscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132(10):1178–1182.
 90. Dal Pozzo V., Benelli C., Roscetti E. The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol.* 1999;9(4):303–308. Available at: https://www.jle.com/en/revues/ejd/e-docs/the_seven_features_for_melanoma_a_new_dermoscopic_algorithm_for_the_diagnosis_of_malignant_melanoma_100088/article.phtml.
 91. Rosendahl C., Tschandl P., Cameron A., Kittler H. Diagnostic accuracy of dermatoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *JAAD.* 2011;64(6):1068–1073. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.039.
 92. Dolianitis C., Kelly J., Wolfe R., Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1008–1014. doi: 10.1001/archderm.141.8.1008.
 93. Henning J.S., Dusza S.W., Wang S.Q., Marghoob A.A., Rabinovitz H.S., Polsky D. et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *JAAD.* 2007;56(1):45–52. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.003.
 94. Henning J.S., Stein J.A., Yeung J., Dusza S.W., Marghoob A.A., Rabinovitz H.S. et al. CASH algorithm for dermoscopy revisited. *Arch Dermatol.* 2008;144(4):554–555. doi: 10.1001/archderm.144.4.554.
 95. Dinnes J., Chuchu N., Ferrante di Ruffano L., Matin R.N., Thomson D.R., Wong K.Y. et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD011902. doi: 10.1002/14651858.CD011902.pub2.
 96. Yelamos O., Braun R.P., Liopyris K., Wolner Z.J., Kerl K., Gerami P. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers. *JAAD.* 2019;80(2):365–377. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.072.
 97. Stanganelli I., Serafini M., Bucchi L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology.* 2000;200(1):11–16. doi: 10.1159/000018308.
 98. Lallas A., Longo C., Manfredini M., Benati E., Babino G., Chinazzo C. et al. Accuracy of Dermoscopic Criteria for the Diagnosis of Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):414–419. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6447.
 99. Papageorgiou V., Apalla Z., Sotiriou E., Papageorgiou C., Lazaridou E., Vakirlis S. et al. The limitations of dermoscopy: false-positive and false-negative tumours. *JEADV.* 2018;32(6):879–888. doi: 10.1111/jdv.14782.
 100. Guida S., Pellacani G., Cesinaro A.M., Moscarella E., Argenziano G., Farnetani F. Spitz naevi and melanomas with similar dermoscopic patterns: can confocal microscopy differentiate? *Br J Dermatol.* 2016;174(3):610–616. doi: 10.1111/bjd.14286.
 101. Miteva M., Lazova R. Spitz nevus and atypical spitzoid neoplasm. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 2010;29(3):165–173. doi: 10.1016/j.sder.2010.06.003.
 102. Weber P., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(11):56. doi: 10.1007/s11864-018-0573-6.
 103. Hosking A.M., Coakley B.J., Chang D., Talebi-Liasi F., Lish S., Lee S.W. et al. Hyperspectral imaging in automated digital dermoscopy screening for melanoma. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2019;51(3):214–222. doi: 10.1002/lsm.23055.
 104. Dellatorre G., Gadens G.A. Wide area digital dermoscopy. *JAAD.* 2019;80(6):e153. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.019.
 105. Salerni G., Teran T., Puig S., Malvehy J., Zalaudek I., Argenziano G., Kittler H. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(7):805–814. doi: 10.1111/jdv.12032.
 106. Hall P.N., Hunter J.E., Walter F.M., Norris P. Use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):420–421; author reply 3–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08324.x.

107. Winkelmann R.R., Yoo J., Tucker N., White R., Rigel D.S. Assessment of a Diagnostic Predictive Probability Model Provided by a Multispectral Digital Skin Lesion Analysis Device for Melanoma and Other High-risk Pigmented Lesions and its Impact on Biopsy Decisions. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(12):16–18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285445/>
108. Shrivastava V., Bailin P., Elliott J., Bacnik E., Gastman B., Bergfeld W. et al. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind(TM) lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):569–576. doi: 10.1111/ijd.14336.
109. Fink C., Jaeger C., Jaeger K., Haenssle H.A. Diagnoseleistung Des MelaFind-Geräts Im Klinischen Alltag. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(4):414–420. doi: 10.1111/ddg.13220.g.
110. Cukras A.R. On the comparison of diagnosis and management of melanoma between dermatologists and MelaFind. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):622–623. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.3405.
111. Wang W., Zhao J., Short M., Zeng H. Real-time in vivo cancer diagnosis using Raman spectroscopy. *Journal of Biophotonics.* 2014;8(7):527–545. doi: 10.1002/jbio.201400026.
112. Zhao J., Lui H., Kalia S., Zeng H. Real-time Raman spectroscopy for automatic in vivo skin cancer detection: an independent validation. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407(27):8373–8379. doi: 10.1007/s00216-015-8914-9.
113. Kourkoumelis N., Balatsoukas I., Moulia V., Elka A., Gaitanis G., Bassukas I.D. Advances in the in Vivo Raman Spectroscopy of Malignant Skin Tumors Using Portable Instrumentation. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):14554–14570. doi: 10.3390/ijms160714554.
114. Welzel J., Lanckenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *JAAD.* 1997;37(6):958–963. doi: 10.1016/S0190-9622(97)70072-0.
115. Hussain A.A., Themstrup L., Jemec G.B. Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(1):1–10. doi: 10.1007/s00403-014-1498-y.
116. Olsen J., Themstrup L., Jemec G.B. Optical coherence tomography in dermatology. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: Organo Ufficiale. Societa italiana di dermatologia e sifilografia.* 2015;150(5):603–615.
117. Que S.K.T. Research Techniques Made Simple: Noninvasive Imaging Technologies for the Delineation of Basal Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol.* 2016;136(4):e33–e38. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.012.
118. Alawi S.A., Kuck M., Wahrlich C., Batz S., McKenzie G., Fluhr J.W. et al. Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of nonmelanoma skin cancer – a practical approach. *Exp Dermatol.* 2013;22(8):547–551. doi: 10.1111/exd.12196.
119. Boone M., Jemec G.B., Del Marmol V. High-definition optical coherence tomography enables visualization of individual cells in healthy skin: comparison to reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol.* 2012;21(10):740–744. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01569.x.
120. 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(1):56–59. doi: 10.1111/j.0906-6705.2005.00229.x.
121. Alex A., Weingast J., Weinigel M., Kellner-Hofer M., Nemecek R., Binder M. et al. Three-dimensional multiphoton/optical coherence tomography for diagnostic applications in dermatology. *J Biophotonics.* 2013;6(4):352–362. doi: 10.1002/jbio.201200085.
122. Jalilian E., Xu Q., Horton L., Fotouhi A., Reddy S., Manwar R. et al. Contrast-enhanced optical coherence tomography for melanoma detection: An in vitro study. *J Biophotonics.* 2020;13(5):e201960097. doi: 10.1002/jbio.201960097.
123. Que S.K., Fraga-Braghiroli N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy. *JAAD.* 2015;73(2):276–284. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.047.
124. Hibler B.P., Yelamos O., Cordova M., Sierra H., Rajadhyaksha M., Nehal K.S., Rossi A.M. Handheld reflectance confocal microscopy to aid in the management of complex facial lentigo maligna. *Cutis.* 2017;99(5):346–352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569302/>
125. Kumagai K., Koike H., Nagaoka R., Sakai S., Kobayashi K., Saijo Y. High-resolution ultrasound imaging of human skin in vivo by using three-dimensional ultrasound microscopy. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2012;38(10):1833–1838. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.05.012.
126. Dalimier E., Salomon D. Full-field optical coherence tomography: a new technology for 3D high-resolution skin imaging. *Dermatology.* 2012;224(1):84–92. doi: 10.1159/000337423.
127. Stefanowska J., Zakowicki D., Cal K. Magnetic resonance imaging of the skin. *J EADV.* 2010;24(8):875–880. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03588.x.
128. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N., Saleh D., Bayliss S.E., Takwoingyi Y. et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):Cd013191. doi: 10.1002/14651858.CD013191.
129. Agozzino M., Ferrari A., Cota C., Franceschini C., Buccini P., Eibenschutz L., Ardigo M. Reflectance confocal microscopy analysis of equivocal melanocytic lesions with severe regression. *Skin Res Technol.* 2018;24(1):9–15. doi: 10.1111/srt.12382.
130. Scope A., Benvenuto-Andrade C., Agero A.L., Malvehy J., Puig S., Rajadhyaksha M. et al. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *JAAD.* 2007;57(4):644–658. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.044.
131. Gadjiko M., Rossi A.M. Ex vivo confocal microscopy: a diagnostic tool for skin malignancies. *Cutis.* 2017;100(2):81–85. Available at: <https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/August-2017/CT10002081.PDF>.
132. Chi C.C. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for early diagnosis of amelanotic/hypomelanotic melanoma: still a long way to go? *Br J Dermatol.* 2020. doi: 10.1111/bjd.18893.
133. Pellacani G., Pepe P., Casari A., Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1044–1051. doi: 10.1111/bjd.13148.
134. Konig K. Clinical multiphoton tomography. *J Biophotonics.* 2008;1(1):13–23. doi: 10.1002/jbio.200710022.
135. Fink C., Haenssle H.A. Strategies for the noninvasive diagnosis of melanoma. *Hautarzt.* 2016;67(7):519–528. (In German) doi: 10.1007/s00105-016-3796-0.
136. Fink C., Haenssle H.A. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* 2016;23(3):261–271. doi: 10.1111/srt.12350.
137. Konig K. Review: Clinical in vivo multiphoton FLIM tomography. *Methods and Applications in Fluorescence.* 2020;8(3):034002. doi: 10.1088/2050-6120/ab8808.
138. Dimitrow E., Riemann I., Ehlers A., Koehler M.J., Norgauer J., Elsner P. et al. Spectral fluorescence lifetime detection and selective melanin imaging by multiphoton laser tomography for melanoma diagnosis. *Exp Dermatol.* 2009;18(6):509–515. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00815.x.
139. Konig K., Speicher M., Buckle R., Reckfort J., Mckenzie G., Welzel J. et al. Clinical optical coherence tomography combined with multiphoton tomography of patients with skin diseases. *J Biophotonics.* 2009;2(6-7):389–397. doi: 10.1002/jbio.200910013.
140. Graf B.W., Boppert S.A. Multimodal In Vivo Skin Imaging with Integrated Optical Coherence and Multiphoton Microscopy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2012;18(4):1280–1286. doi: 10.1109/JSTQE.2011.2166377.
141. Klemp M., Meinke M.C., Weinigel M., Rowert-Huber H.J., Konig K., Ulrich M. et al. Comparison of morphologic criteria for actinic keratosis and squamous cell carcinoma using in vivo multiphoton tomography. *Exp Dermatol.* 2016;25(3):218–222. doi: 10.1111/exd.12912.
142. Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., Giordano C.N., Barker C.A., Mori S. et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *JAAD.* 2019;80(2):321–339. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.083.
143. Ulrich M., Klemp M., Darvin M.E., Konig K., Lademann J., Meinke M.C. In vivo detection of basal cell carcinoma: comparison of a reflectance confocal microscope and a multiphoton tomograph. *J Biomed Optics.* 2013;18(6):61229. doi: 10.1117/1.JBO.18.6.061229.
144. Patalay R., Talbot C., Alexandrov Y., Lenz M.O., Kumar S., Warren S. et al. Multiphoton multispectral fluorescence lifetime tomography for the evaluation of basal cell carcinomas. *PLoS One.* 2012;7(9):e43460. doi: 10.1371/journal.pone.0043460.
145. Manfredini M., Arginelli F., Dunsby C., French P., Talbot C., Konig K. et al. High-resolution imaging of basal cell carcinoma: a comparison between multiphoton microscopy with fluorescence lifetime imaging and reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e433–443. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00661.x.
146. Seidenari S., Arginelli F., Dunsby C., French P., Konig K., Magnoni C. et al. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of basal cell carcinoma: morphologic features for non-invasive diagnostics. *Exp Dermatol.* 2012;21(11):831–836. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01554.x.
147. Seidenari S., Arginelli F., Bassoli S., Cautela J., Cesinaro A.M., Guanti M. et al. Diagnosis of BCC by multiphoton laser tomography. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e297–304. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00643.x.
148. Balu M., Zachary C.B., Harris R.M., Krasieva T.B., König K., Tromberg B.J., Kelly K.M. In Vivo Multiphoton Microscopy of Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1068–1074. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0453.
149. Koehler M.J., Preller A., Elsner P., König K., Hipler U.C., Kaatz M. Non-invasive evaluation of dermal elastosis by in vivo multiphoton tomography with autofluorescence lifetime measurements. *Exp Dermatol.* 2012;21(1):48–51. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01405.x.
150. Schneider S.L., Kohli I., Hamzavi I.H., Council M.L., Rossi A.M., Ozog D.M. Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations. *JAAD.* 2019;80(4):1121–1131. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.043.
151. Sciolla B., Cowell L., Dambry T., Guibert B., Delachartre P. Segmentation of Skin Tumors in High-Frequency 3-D Ultrasound Images. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2017;43(1):227–238. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.029.
152. Barcaui Ede O., Carvalho A.C., Lopes F.P., Pineiro-Maceira J., Barcaui C.B. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):262–273. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164446.
153. Bhatt K.D., Tambe S.A., Jerajani H.R., Dhurat R.S. Utility of high-frequency ultrasoundography in the diagnosis of benign and malignant skin tumors. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(2):162–182. doi: 10.4103/0378-6323.191136.

154. Wortsman X. Ultrasound in dermatology: why, how, and when? *Semin Ultrasound CT MR*. 2013;34(3):177–195. doi: 10.1053/j.sult.2012.10.001.
155. Hernandez-Ibanez C., Blazquez-Sanchez N., Aguilar-Bernier M., Funez-Liebana R., Rivas-Ruiz F., de Troya-Martin M. Usefulness of High-Frequency Ultrasound in the Classification of Histologic Subtypes of Primary Basal Cell Carcinoma. *Actas Dermo-sifiliogr.* 2017;108(1):42–51. doi: 10.1016/j.ad.2016.08.002.
156. Nassiri-Kashani M., Sadr B., Fanian F., Kamyab K., Noormohammadpour P., Shahshahani M.M. et al. Pre-operative assessment of basal cell carcinoma dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e132–138. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00619.x.
157. Marmur E.S., Berkowitz E.Z., Fuchs B.S., Singer G.K., Yoo J.Y. Use of high-frequency, high-resolution ultrasound before Mohs surgery. *Dermatol Surg.* 2010;36(6):841–847. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01558.x.
158. Green P.S., Arditi M. Ultrasonic reflex transmission imaging. *Ultrasonic Imaging.* 1985;7(3):201–214. doi: 10.1177/016173468500700301.
159. Morimoto T., Kimura S., Konishi Y., Komaki K., Uyama T., Monden Y. et al. A study of the electrical bio-impedance of tumors. *Journal of Investigative Surgery.* 1993;6(1):25–32. doi: 10.3109/08941939309141189.
160. Piperno G., Frei E.H., Moshitzky M. Breast cancer screening by impedance measurements. *Front Med Biol Eng.* 1990;2(2):111–117.
161. Glickman Y.A., Filo O., David M., Yayon A., Topaz M., Zamir B. et al. Electrical impedance scanning: a new approach to skin cancer diagnosis. *Skin Research and Technology.* 2003;9(3):262–268. doi: 10.1034/j.1600-0846.2003.00022.x.
162. Han F., Shi G., Liang C., Wang L., Li K. A simple and efficient method for breast cancer diagnosis based on infrared thermal imaging. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(1):491–498. doi: 10.1007/s12013-014-0229-5.
163. John H.E., Niumsawatt V., Rozen W.M., Whitaker I.S. Clinical applications of dynamic infrared thermography in plastic surgery: a systematic review. *Gland Surg.* 2016;5(2):122–132. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.11.07.
164. Godoy S.E., Hayat M.M., Ramirez D.A., Myers S.A., Padilla R.S., Krishna S. Detection theory for accurate and non-invasive skin cancer diagnosis using dynamic thermal imaging. *Biomedical Optics Express.* 2017;8(4):2301–2323. doi: 10.1364/BOE.8.002301.
165. Herman C. The role of dynamic infrared imaging in melanoma diagnosis. *Expert Review of Dermatology.* 2013;8(2):177–184. doi: 10.1586/edm.13.15.
166. Magalhaes C., Vardasca R., Mendes J. Recent use of medical infrared thermography in skin neoplasms. *Skin Research and Technology.* 2018;24(4):587–591. doi: 10.1111/srt.12469.
167. Wachsman W., Morhenn V., Palmer T., Walls L., Hata T., Zalla J. et al. Noninvasive genomic detection of melanoma. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):797–806. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10239.x.
168. Ferris L.K., Rigel D.S., Siegel D.M., Skelsey M.K., Peck G.L., Hren C. et al. Impact on clinical practice of a non-invasive gene expression melanoma rule-out test: 12-month follow-up of negative test results and utility data from a large US registry study. *Dermatol Online J.* 2019;25(5). Available at: <https://dermtech.com/wp-content/uploads/DOI201912moFerris.pdf>.
169. Yao Z., Allen T., Oakley M., Samons C., Garrison D., Jansen B. Analytical Characteristics of a Noninvasive Gene Expression Assay for Pigmented Skin Lesions. *Assay Drug Dev Technol.* 2016;14(6):355–363. doi: 10.1089/adt.2016.724.
170. Ferris L.K., Gerami P., Skelsey M.K., Peck G., Hren C., Gorman C. et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma Res.* 2018;28(5):478–482. doi: 10.1097/CMR.0000000000000478.
171. Rivers J.K., Copley M.R., Svoboda R., Rigel D.S. Non-Invasive Gene Expression Testing to Rule Out Melanoma. *Skin Therapy Lett.* 2018;23(5):1–4.

Информация об авторах:

Гаранина Оксана Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; научный сотрудник, врач-онколог отделения реконструктивной и пластической хирургии Университетской клиники; ORCID: 0000-0002-7326-7553; Researcher ID: P-8082-2017; PИHЦ: SPIN: 6758-5913, Author ID: 595215; e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru

Самойленко Игорь Вячеславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-7150-5071; Researcher ID: AAQ-2321-2020; PИHЦ: SPIN: 3691-8923, Author ID: 520864; e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Шлишко Ирина Леонидовна, д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0001-7253-7091; Researcher ID: P-8690-2017; PИHЦ: SPIN: 8301-4815, Author ID: 595212; e-mail: irshlivko@gmail.com

Клеменова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, первый проректор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-1042-8425; Researcher ID: R-7945-2017; PИHЦ: SPIN: 8119-2480, Author ID: 343557; e-mail: iklemenova@mail.ru

Незнахина Мария Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0002-9034-5437; e-mail: fm557@yandex.ru

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0002-8562-6082; PИHЦ: SPIN: 5362-6386, Author ID: 173317; e-mail: demdirov.lev@gmail.com

Information about the authors:

Oxana E. Garanina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Researcher, Oncologist of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery of the University Hospital; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0002-7326-7553; Researcher ID: P-8082-2017; e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru

Igor V. Samoylenko, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncodermatology Department, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-7150-5071; Researcher ID: AAQ-2321-2020; e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Irena L. Shlivko, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0001-7253-7091; Researcher ID: P-8690-2017; e-mail: irshlivko@gmail.com

Irina A. Klemenova, Dr. of Sci. (Med), Professor, first vice-rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0003-1042-8425; Researcher ID: R-7945-2017; e-mail: iklemenova@mail.ru

Maria S. Neznakhina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Skin and Venereal Disease, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0002-9034-5437; e-mail: fm557@yandex.ru

Lev V. Demidov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Oncodermatology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8562-6082; e-mail: demdirov.lev@gmail.com